

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
POLJOPRIVREDNI FAKULTET
DEPARTMAN ZA VETERINARSKU MEDICINU**

Prof.dr Marko Cincović

Prof.dr Branislava Belić

OPŠTA PATOLOŠKA FIZIOLOGIJA

Novi Sad, 2021

EDICIJA OSNOVNI UDŽBENIK

Osnivač i izdavač Edicije

*Univerzitet u Novom Sadu, Poljoprivredni fakultet Novi Sad
Trg Dositeja Obradovića 8, 21000 Novi Sad*

Godina osnivanja

1954.

Glavni i odgovorni urednik Edicije

**dr Nedeljko Tica, redovni profesor
dekan Poljoprivrednog fakulteta**

Članovi komisije za izdavačku delatnost

Dr Branislav Vlahović, redovni profesor, predsednik

Dr Ivana Davidov, vanredni profesor, član

Dr Dejan Beuković, docent, član

Dr Ksenija Mačkić, docent, član

Autori

Prof. dr Marko Cincović

Prof. dr Branislava Belić

CIP - Каталогизација у публикацији
Библиотеке Матице српске, Нови Сад

636.09:616-092(075.8)

ЦИНЦОВИЋ, Марко Р., 1984-

Opšta patološka fiziologija / Marko Cincović, Branislava Belić. - Novi Sad : Poljoprivredni fakultet, 2022 (Niš : Grafika "Galeb"). - 238 str. : ilustr. ; 30 cm. - (Edicija Osnovni udžbenik / Poljoprivredni fakultet, Novi Sad)

Tiraž 20. - Bibliografija.

ISBN 978-86-7520-561-6

1. Белић, Бранислава, 1956-
а) Ветеринарска патолошка физиологија

COBISS.SR-ID 71720969

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
POLJOPRIVREDNI FAKULTET**

EDICIJA OSNOVNI UDŽBENIK

**Prof. dr Marko Cincović
Prof. dr Branislava Belić**

**OPŠTA
PATOLOŠKA FIZIOLOGIJA**

Novi Sad, 2021.

OPŠTA PATOLOŠKA FIZIOLOGIJA

Autori

Prof.dr Branislava Belić
Prof.dr Marko R. Cincović

Glavni i odgovorni urednik

Prof. dr Nedeljko Tica
Dekan Poljoprivrednog fakulteta u Novom Sadu

Tehnički urednik:
Prof.dr Marko R. Cincović

Recenzenti

Prof.dr Nikolina Novakov, u.n.o. Bolesti životinja i higijena animalnih proizvoda, Departman za veterinarsku medicinu, Poljoprivredni fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

Prof.dr Zdenko Kanački, u.n.o. Anatomija histologija i fiziologija životinja, Departman za veterinarsku medicinu, Poljoprivredni fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

Izdavač
Univerzitet u Novom Sadu, Poljoprivredni fakultet, Novi Sad

Štampa

Grafika Galeb d.o.o. Niš

Tiraž

20

Odlukom Nastavno-naučnog veća Poljoprivrednog fakulteta u Novom Sadu rukopis je odobren za izdavanje kao osnovni udžbenik.

Zabranjeno preštampavanje i fotokopiranje. Sva prava zadržava izdavač.

Predgovor

Udžbenik Patološka fiziologija je izašao iz štampe 2015.godine, ali autori udžbenika smatraju da imajući u vidu da su kao posebni predmeti izdvojeni Opšta i Specijalna patološka fiziologija treba da budu i odvojeni udžbenici iz istih predmeta, te da prate po akreditovanom programu, sve metodske jedinice, koje se predaju studentima. Na taj način je studentima pružena mogućnost da dobiju šira znanja iz oblasti Opšte i Specijalne patološke fiziologije.

Predmet Opšta patološka fiziologija sadrži u toku jednog semestra 30 časova predavanja i 45 časova vežbi. Ovaj predmet studenti veterinarske medicine slušaju u petom semestru ovog studijskog programa na trećoj godini studija. Odvajanjem ova dva predmeta došlo je do značajnih kvalitativnih opisa i proširenja pojedinih značajnih metodske jedinice.

Ovaj udžbenik omogućava studentima veterinarske medicine da savladaju znanja i pojmove iz Opšte patološke fiziologije. Namenjem je studentima veterinarske medicine, koji ovaj predmet slušaju na Departmanu za veterinarsku medicinu Poljoprivrednog fakulteta u Novom Sadu. Napisan je u saglasnosti sa akreditovanim programom iz predmeta Opšta patološka fiziologija, a njegov sadržaj prati kroz praktičnu primenu i metodologiju i pomoćni udžbenik odnosno praktikum iz Opšte patološke fiziologije. U savremenoj veterinarskoj medicini svakodnevno postoji potreba za znanjem, koje je opisano u ovom udžbeniku a on je naročito potreban za sticanje znanja u lečenju velikog broja poremećaja, koji se javljaju a značajni su za lečenje bolesti životinja.

Cilj ovog udžbenik je da studentima omogući da lakše savladaju ovaj predmet i kompleksno i obimno gradivo koje sadrži patološka fiziologija koja je most između predkliničkih i kliničkih predmeta u veterinarskoj medicini.

Nadamo se da ćemo kroz svakodnevni rad sa studentima i pomoću dobromernih sugestija kolega napraviti još kvalitetniji udžbenik.

*U Novom Sadu,
Septembar, 2021.*

Autori

Sadržaj

Uvod	8
Definicija i značaj patološke fiziologije.....	9

Zdravlje, bolest, etiologija i patogeneza

Zdravlje i reaktivnost organizma.....	22
Definicija bolesti i klasifikacija uzroka bolesti.....	23
Tok i ishod bolesti.....	25

Opšti patofiziološki mehanizmi

Opšta reakcija ćelija na povredu i ćelijska smrt.....	28
Patofiziologija hipoksije, reperfuzije i hiperoksije.....	32
Patofiziologija inflamacije.....	46
Patofiziologija groznice.....	54
Patofiziologija šoka.....	56
Patofiziologija stresne reakcija.....	64

Patofiziologija delovanja etioloških faktora

Starost kao etiološki faktor.....	77
Genski etiološki faktori.....	81
Hromozomske aberacije.....	81
Genske mutacije (genopatije).....	87
Mehanički etiološki faktori.....	90
Blast povrede.....	90
Povrede izazvane promenom vazudšnog pritiska.....	93
Kraš povrede.....	94
Lokalne mehaničke povrede-rane.....	95
Termički etiološki faktori	
Sistemski efekti visokih ambijentalnih temperatura i topotni stress.....	98
Opekotine i opekotinska bolest.....	106
Dejstvo niskih temperatura.....	108
Hemijski etiološki faktori i intoksikacije.....	112
Zračenje kao etiološki faktor.....	116
Električna energija kao etiološki faktor.....	120
Dejstvo kretanja-kinetoze kao etiološki faktor.....	123
Biološki etiološki faktori.....	125

Patofiziologija poremećaja metabolizma

Patofiziologija poremećaja metabolizma vode i natrijuma.....	131
Patofiziologija edema.....	136
Patofiziologija poremećaja acidobazne ravnoteže.....	142
Patofiziologija poremećaja metabolizma minerala.....	147
Patofiziologija hipovitaminoza.....	162
Uloga vitamina u opštim metaboličkim tokovima.....	164
Patofiziologija poremećaja metabolizma ugljenih hidrata	169
Patofiziologija poremećaja metabolizma masti.....	174
Patofiziologija poremećaja metabolizma proteina.....	179
Patofiziologija poremećaja metabolizma ugljenih hidrata,masti i proteina kod preživara.....	188
Patofiziologija poremećaja energetskog metabolizma.....	205

Poremećaj imunološkog sistema i maligna transformacija ćelija

Patofiziologija poremećaja imunog sistema.....	218
Imunodeficijencije.....	218
Hipersenzitivne reakcije – reakcije imunske preosetljivosti.....	220
Patofiziologija kancerogeneze	
Etiologija tumora i kancerogeneza.....	226
Imunološki odgovor na tumorsku ćeliju.....	227
Karakteristike malignih tumora.....	229
Indeks pojmove po oblastima.....	231
Literatura.....	235

UVOD

Patološka fiziologija se na studijama veterinarske medicine na Univerzitetu u Novom Sadu sluša kao Opšta i Specijalna patološka fiziologija. Cilj ovog predmeta je da omogući da studenti steknu: 1) znanja o mehanizmima patološkog delovanja različitih etioloških faktora i karakteristikama opštih poremećaja homeostaze, metabolizma i adaptacije koji nastaju u organizmu i koji su zajednički za poremećaj zdravlja različitih organskih sistema; 2) veste primene osnovnih laboratorijskih metoda u patološkoj fiziologiji; 3) sposobnost tumačenja patofizioloških rezultata i tumačenja opštег poremećaja zdravlja životinja. Posle savladanog gradiva i položenog ispita iz Opšte patološke fiziologije student će: 1) moći da prepozna, grupiše, nabroji i objasni opšte etiološke činioce i adaptacione procese prilikom postojanja poremećaja zdravlja, 2) da objasni i poveže vezu između delovanja etioloških činilaca i zdravlja životinja, 3) da primeni odgovarajuće laboratorijske standarde u cilju pravilne dijagnostike opštih poremećaja zdravlja, 4) da na osnovu zadatih slučajeva vrši analizu laboratorijskih rezultata i izvede zaključak o tipu opštег zdravstvenog poremećaja koji postoji, 5) da organizuje i prikupi sve relevantne podatke o delovanju etioloških činilaca i tipovima promene koje u organizmu izazivaju, 6) da oceni stepen narušenosti zdravlja životinja u skladu sa nalazima i jačinom delovanja noksi. Uџbenik iz Opšte patološke fiziologije zajedno sa materijalima sa predavanja i vežbi i Praktikumom iz opšte patološke fiziologije predstavlja jedinstvenu celinu koja omogućuje studentima da dosegne ciljeve i ishode učenja na ovom predmetu.

DEFINICIJA I ZNAČAJ PATOLOŠKE FIZIOLOGIJE

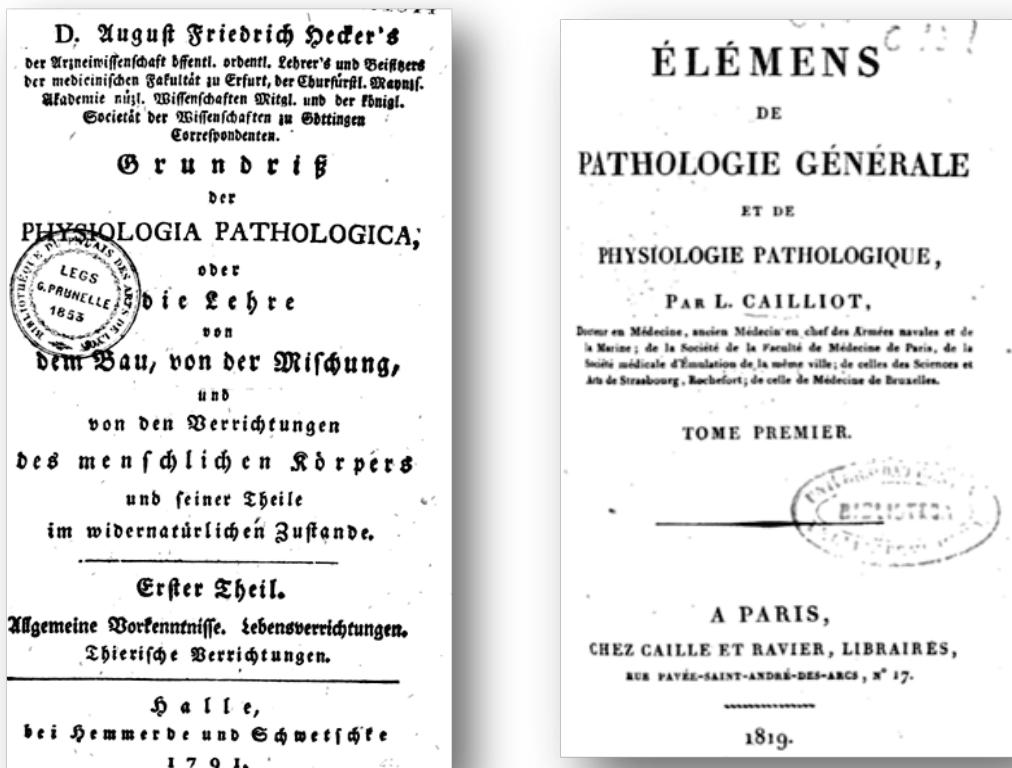
Medicinske nauke su stare koliko i čovečanstvo, a zapisi o različitim bolestima i njihovom prepoznavanju kod ljudi i životinja mogu se naći i u najstarijim pisanim tragovima. Ipak, vremenom je zaključeno da se bolesti ne mogu opisati i shvatiti samo sa aspekta onoga što se vidi, već da postoje i nevidljivi signali koji definišu i koordiniraju reaktivnost organizma i svih njegovih sastavnih delova. Upravo zahvaljujući takvim stavovima, a uporedo sa razvojem svetske medicine rodila se ideja o nastanku patološke fiziologije. Ideja o razvoju patofiziologije kao discipline pominje se još 1542.godine u delu poznatog francuskog filozofa i lekara Žana Fernela (*Jean-François Fernel, Fernelius, 1497–1558*) koji je u svom delu “*De naturali parte medicinae*” opisao da bi bilo potrebno da se razvije posebna vrsta fiziologije koja izučava bolesne osobe. Termin patološka fiziologija pominje se 1617.godine u knjizi Žan de Varanda pod naslovom “*Tractatus de affectibus renum et vesicae*”. Prva knjiga iz patološke fiziologije objavljena je u nemačkoj tokom 1790-ih godina od autora Avgusta Hekera (*August Friedrich Hecker, 1763–1811*). Isti autor je 1796.godine pokrenuo prvi naučni časopis u ovoj oblasti pod naslovom “*Magazin für die pathologische Anatomie und Physiologie*”. Godine 1819. autor Louis Cailliot je objavio dvotomno izdanje knjige pod naslovom “*Eléments de Pathologie générale et physiologie pathologique*”.

Patološka fiziologija se nalazi u osnovi moderne veterinarske medicine. Naime, prva visoka veterinarska škola osnovana je 1761. godine u Lionu-Francuska. Školu je osnovao Klod Buržela koji je prvi uveo koncept patobiologije, poredeći humanu i animalnu „mašinu“ kao sličnu, pa je predložio da se formira zanimanje „doktor za životinje“, gde će se empirijska saznanja zameniti naučnim utemeljenjima zasnovanim na patobiologiji.

Patološka fiziologija je nauka koja izučava osnovne obrasce nastanka, razvoja i ishoda bolesti u organizmu. To podrazumeva izučavanje etioloških faktora, patogeneze, funkcionalne i morfo-funkcionalne promene i klinički značaj različitih patoloških procesa i stanja. Patofiziologija je kovanica sačinjena od reči PATHO-bolest, PHYSIS-priroda koja se razvija i menja i LOGOS-nauka. Predmet proučavanja patološke fiziologije su opšti zakoni nastanka promenjenih fizioloških procesa u organizmu, uzroci njihovog nastajanja, mehanizmi kojim se ti procesi razvijaju i tok i ishod tih poremećaja. Takođe patološka fiziologija izučava sve adaptacione i kompenzatorne mehanizme koji se aktiviraju prilikom promene fizioloških procesa, a u ciju održavanja homeostaze organizma.

Patološka fiziologija je deo medicine, naučna disciplina u čijoj metodologiji dominiraju postupci za prepoznavanje uzroka i mehanizama razvoja poremećaja funkcije i strukture organa. Ona ima zadatak da objasni uzroke i nastanak bolesti, promene organizma u fiziološkom i biohemiskom smislu, kada organizam prelazi iz stanja zdravlja u stanje bolesti. Pripada laboratorijskoj medicinskoj struci i daje neophodne i značajne podatke u dijagnostičkim postupcima. Pored navedenog, daje objašnjenja o dejstvu etioloških činilaca na životinjski organizam, te proučava poremećaje koji su zajednički za mnoge bolesti a ne samo za jednu

bolest. Patološka fiziologija je povezana sa klinikom ili kliničkim predmetima, odnosno predstavlja vezu između kliničkih i predkliničkih disciplina. Razlikuje se od kliničkih disciplina, jer se bavi promenljivim biološkim procesima, koji su zajednički za mnoge bolesti, a kliničke discipline pručavaju svaku bolest pojedinačno. Ponekad je u patofiziologiji potrebno radi shvatanja kompleksnosti patofizioloških procesa, u životinjskom svetu opisati bolesti i pojedinačno.



Slika 1. Naslovne strane prvih knjiga iz patofiziologije

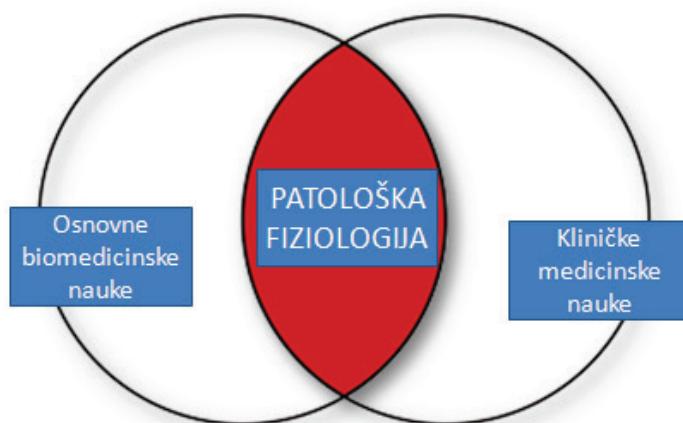


Slika 2. Klad Buržela - Claude Bourgelat (1712-1779)

Sa aspekta metoda patološka fiziologija može biti eksperimentalna i klinička. U eksperimentalnoj patofiziologiji cilj je da se na strogo kontrolisanom modelu opiše veza etiološkog faktora, patogeneza i ishod nekog patološkog procesa. Klinička patofiziologija se bavi opisivanjem patofizioloških mehanizama sa aspekta kliničke bolesti nastale na životinji, kada se patofiziologija bavi funkcionalnom procenom unutrašnjih organa na osnovu bohemijskih, hematoloških i drugih parametara zahvaljujući prednostima medicine, dijagnostike i tehnologije, a patofiziološkom interpretacijom kliničke slike ova naučna disciplina dobija dodatno na kliničkom značaju. Analiza stanja kroz laboratorijske analize naziva se klinička patologija, a razvijene su i mnoge grane kao što su klinička hematologija, klinička biohemija, klinička imunologija i drugo, koje u osnovi imaju patološku fiziologiju kao disciplinu. Metod rada u patološkoj fiziologiji je rad u laboratoriji, pa se laboratorijska medicina, koja izučava uzorce, preanalitičke, analitičke i postanalitičke faktore koji utiču na laboratorijski nalaz često naslanjaju na znanja iz patološke fiziologije. Bez obzira na pristup u radu, osnovna funkcija patološke fiziologije bez obzira na pristup je da objasni vezu između nekog uzroka poremećaja, njegove patogeneze i manifestacije.

Zbog logičnosti i preciznosti koju ona sadrži kažemo da je patološka fiziologija matematika medicine. Razvoj laboratorijske tehnologije zajedno sa informacionim tehnologijama doprineo je razvoju koncepta metabolomike, koja se zasniva na merenju velikog broja parametara u istom trenutku uz kompletну obradu podataka o njihovim međusobnim vezama, a za interpretaciju ovakvih nalaza u budućnosti i otkrivanje potencijalno značajnih odnosa patološka fiziologija će imati veoma veliki značaj.

Patološka fiziologija predstavlja ključnu kariku u donošenju konačne dijagnoze u proceni funkcionalnog statusa organa i organizma. Ona je presek skupova znanja iz bazične medicinske nauke i primenjene kliničke nauke.



Slika 3. Patološka fiziologija između osnovnih i kliničkih nauka

Patološka fiziologija je prvi predmet u okviru kurikuluma dodiplomskih studija veterinarske medicine u kom studenti detaljno izučavaju definiciju bolesti, etiologiju i patogenezu bolesti, odnosno zakone nastanka bolesnih stanja i razvoja bolesnih procesa. O značaju ovog predmeta govori činjenica da se nalazi u koru kurikuluma veterinarske medicine i svih ostalih biomedicinskih kurikuluma (medicine, stomatologija, farmacija). Veterinarska medicina je regulisana profesija. Regulisanost veterinarske medicine ogleda se u regulaciji veterinarske delatnosti (Zakon o veterinarstvu, Zakon o dobrobiti životinja), međunarodnom prepoznavanju veterinarske profesije (Zakon o regulisanim profesijama) i nacionalnoj i međunarodnoj regulaciji veterinarskog kurikuluma (dokumenta koja donose EAEVE, OIE, FVE, ENQA i NAT/KAPK). Kurikulum veterinarske medicine je striktno definisan sa aspekta predmeta i sa aspekta veština koje studenti moraju imati po diplomiranju, a osnovna direktiva koja to reguliše je evropska direktiva 2005/36/EC i spisak veština propisan od strane EAEVE. Prema nacionalnim standardima kvaliteta, potrebno je za svaki studijski program precizno definisati ciljeve i ishode učenja i praktične veštine studenata, a te veštine moraju biti usvajane kroz različite predmete kurikuluma. U veštinama prvog dana definisano je da doktori veterinarske medicine na dan diplomiranja znaju da jasno i precizno napišu izveštaj o kliničkom slučaju, da prikupe, upakuju i pošalju uzorke za laboratorijsku analizu i da tumače rezultate, koriste licenciranu literaturu, upravljujaju medicinskim otpadom i kreiraju preventivne i profilaktičke programe. Kada se radi o znanjima koje podupiru veštine propisano je da veterinari na dan diplomiranja mora da zna etiologiju, patogenezu, kliničke znakove, dijagnozu i tretman uobičajenih bolesti i poremećaja koji se pojavljuju kod domaćih vrsta. Zbog svega navedenog potrebno je na pravi način pozicionirati i organizovati predmet ili grupe predmeta iz oblasti patološke fiziologije.

Međunarodno društvo za patofiziologiju (eng., *International Society for Pathophysiology, ISP*) je 2002. godine definisalo patološku fiziologiju kao “*savremenu, integrativnu, biomedicinsku nauku zasnovanu na osnovnim i kliničkim istraživanjima koja se bavi mehanizmima koji su odgovorni za pokretanje, razvoj i lečenje patoloških procesa kod ljudi i životinja*”.

ISP je na svom sastanku u Pekingu 2006. godine usvojilo deklaraciju o patofiziološkoj nastavi i učenju u biomedicinskom kurikulumu.

“*Patofiziološka analiza, integracija regulatorne homeostaze i homeodinamike telesnih procesa i njihova međusobna povezanost postavlja jasan pristup sveobuhvatnoj viziji i potpunijem razumevanju etiologije i patogeneze bolesti. Nastali važni biomedicinski principi okupljaju i klinička i pretklinička znanja i direktno vode studente na putu medicine zasnovane na dokazima.*

Brzo širenje naučnih saznanja povezanih sa višestrukim aspektima složenog patobiološkog fenomena sve više omogućava kvantitativnu procenu relevantnih procesa u okviru celovitog telesnog sistema. Prepoznavanje primarnih, sekundarnih i manje neposrednih patogenih mehanizama vodi ka interno konzistentnom opisu prirodnog toka bolesti.

Integrativno patofiziološko podučavanje/učenje povećava nagon učenika da stekne i zadrži teorijska, praktična i upotrebljiva znanja/kompetencije. Integracija dovodi do boljeg razumevanja, zadržavanja znanja, kao i uvažavanja hijerarhije mehanizama bolesti

(molekularnih, biofizičkih, subćelijskih, ćelijskih, organskih, sistemačkih, epidemioloških) i sintetičkog prikaza morfološkog, biohemijskog, genetskog i kliničkog znanja.

Održive reforme biomedicinskih kurikuluma treba da poštuju i sprovode odgovarajuće patofiziološke strategije podučavanja/učenja. ISP preporučuje da se 8% ili više od ukupnog broja sati predavanja/učenja posveti patofiziološkom razmatranju bolesti i stanja kao i stanja pre bolesti. Optimalno je da se polovina ovih sati sastoji od opšte patofiziologije, koja se bavi zajedničkim pojmovima, principima i obrascima etiologije i patogeneze.

Razumevanje složenih pojava uključuje sintezu informacija dobijenih iz mnogih izvora (maksimalni uvid). Daljnje razumevanje postiže se vršenjem, pojačavanjem, ponavljanjem i stalnim upućivanjem na različite izvore, što dovodi do sve većeg rafiniranja i dubine percepcije (sporazumna validacija). U patofiziologiji ovo preciziranje uvida uključuje prepoznavanje i povratnih čvorova/petlji u procesima etiopatogeneze.

Metode koje se koriste u učenju patofiziologije ne bi trebalo zanemariti paralelne i kontekstualne mehanizme i potencijalne etiopatogenetske tačke razgranavanja uz razmatranje osnovnog/dominantnog patogenetskog mehanizma. Sprovođenje takvih etiopatogenetskih rezonovanja je suštinski i pouzdan temelj dijagnostičkih i terapijskih intervencija kao i prevencije.

Usvajanje integrativnog pristupa razmišljanju i sticanju znanja omogućava sintezu koherentnih struktura iz heterogenih podataka. Ovaj pristup je podjednako relevantan za proučavanje opšte i specijalizovane patofiziologije (nozologije), i treba ga primeniti u okviru različitih oblika nastave / učenja, kao što su klasični seminari, moduli za učenje zasnovani na problemima, praktične vežbe, klinička kruženja itd.”

Međunarodni simpozijum za nastavu patofiziologije (ISPT-2009) održan u Šangaju (u novembru 2009.) usvojio je sledeće rezolucije koje prevodimo u potpunosti na srpski jezik:

“1. Studijska misija – Od kliničkih i osnovnih izvora informacija stvoreno je odgovarajuće znanje o prirodnim patobiološkim procesima ljudskih bolesti. Cilj i opseg patofiziološkog pristupa je integrisanje relevantnih pretkliničkih i kliničkih podataka koji mogu doprineti dubljem razumevanju stanja pacijenta. Razumevanje etiopatogenetskih puteva u telu pouzdan je temelj za procenu dijagnostičkih podataka kao i za selektivnu i ciljanu terapijsku intervenciju.

2. Akademski oblici – Opšta patofiziologija treba da se usredredi na zajedničke puteve etioloških faktora i patogenetskih procesa, koji pokrivaju sve glavne vrste telesnih reakcija (kao što su hipoksija, stres, šok, inflamacija, kancerogeneza, poremećaji fluida i elektrolita itd.). Bez obzira na organski sistem koji je uključen. I nastavni planovi i metodologija poučavanja trebaju biti fokusirani na etiopatogenetske klastere, grananje, paralelne puteve i samoregulatornu prirodu nelinearnih složenih sistema. Opšti kurs patofiziologije trebao bi omogućiti integrativno i sveobuhvatno bavljenje postgenomskim molekularnim količinama podataka i njihovu integraciju u klasične poglede etiologije i patogeneze. Nozologija ili posebna patofiziologija pojedinih entiteta bolesti / poremećaja i patofiziologija organa i sistema treba da budu zajednički obezbeđeni od strane stručnjaka sa odeljenja za patofiziologiju i pojedinih grana medicine. Budući da je misija kliničke medicine direktna primena znanja za „vraćanje zdravlja i

obezbeđivanje boljeg kvaliteta života hronično bolesnih i hendikepiranih osoba“, osnovna etiologija i patogeneza su ključne za optimalno lečenje i ishode. U isto vreme, sama nozologija je jedinstven izvor o kliničkoj prirodi mehanizama čovekove bolesti koji doprinose opštim konceptima i razumevanju ljudskih telesnih procesa. I nozologija i opšta patofiziologija treba da posvete odgovarajući vremenski ideo predavanja/učenja eksperimentalnim aspektima problema koji pružaju različiti modeli, zajedno sa kliničkim prirodnim tokom istog problema. Naučne, dijagnostičke i računske metodologije nameću inherentna ograničenja u rezultatima i podacima. Stoga bi sveobuhvatna studija patofiziologije trebalo da uzme u obzir dostupne podatke, njihov intrinzični kvalitet i kontekstualnu ulogu u bolestima. Preddiplomsko, postdiplomsko i kontonuirano obrazovanje (i drugi) trebalo bi da se pridržavaju istih etiopatogenetskih principa, i u sadržaju studija i u odgovarajućim nastavnim oblicima.

3. Profil nastavnog osoblja – Optimalan profesionalni razvoj akademskog osoblja u patofiziologiji treba da uključuje kombinaciju doktora medicine, doktoranda, postdoktorske obuke i kliničke rezidencije. Aktivno naučno istraživanje i aktivna klinička praksa su preduslov i pokretačka snaga savremenog učenja/patofiziologije. Takav profil nastavnika može pobuditi učenikov entuzijazam u potrazi za dubljom i potpunijom razradom kliničkih problema.

4. Podešavanje odeljenja – Optimalno odeljenje patofiziologije u medicinskoj školi trebalo bi da bude deo univerzitetske bolnice, ili treba da bude u bliskoj funkcionalnoj vezi sa njim. Sastoje se od nastavnog i laboratorijskog istraživanja i kliničke ustanove. Trebalo bi da bude opremljeno odgovarajućom informacionom tehnologijom i da sprovodi istraživačke aktivnosti. Klinički rad i eksperimentalna istraživanja, obavljena jedno pored drugog, okupljuju dva glavna izvora datog patobiološkog problema. Takva institucionalna šema promoviše sintetički pogled i interpretaciju osnovne etiopatogeneze.

5. Kurikularni položaj – Upravljanje univerzitetom, donosioci akademske politike i akteri u obrazovanju treba da budu svesni ovih prednosti i da primenjuju vidljivost nastavnog plana i programa, predstave sadržaj predmeta, odgovarajuće pozicioniranje i raspoređivanje vremena za patofiziologiju. Nastava opšte i specijalne patofiziologije može pomoći u prevazilaženju trajnog problema tendencije razdvajanja medicinske prakse koji se odvija paralelno sa eksponencijalnim rastom naučnih podataka koji imaju potencijalnu važnost u kliničkoj medicini. Patofiziologija je prirodni most koji smanjuje rastuću dihotomiju.

6. Multidisciplinarna integracija – Patofiziološka vertikalna (hijerarhijski nivo organizovanosti organizma), horizontalna (od različitih organskih sistema) i longitudinalna (upućivanje na vreme u prirodnoj istoriji) integracija heterogenih podataka i relevantni odnosi stvaraju pouzdan referentni okvir za procenu bolesti. Široka integracija poboljšava kvalitet kliničke interpretacije. Omogućuje prožimanje medicine zasnovane na dokazima u svakodnevni klinički život. Doprinosi razumevanju etiopatogenetskih osnova farmakoloških, hirurških i/ili tehnoloških intervencija.”

Patološka fiziologija na Departmanu za veterinarsku medicinu u Novom Sadu

Razvoj patološke fiziologije na Departmanu za veterinarsku medicinu može se podeliti prema ciklusima akreditacije visokoškolskih ustanova i studijskih programa u R.Srbiji. Od osnivanja studijskog programa veterinarske medicine u koru kurikuluma dodiplomskih studija postojao je predmet Patološka fiziologija. Organizovan je kao jednosemestralni predmet sa fondom časova 3+3. U periodu od 2000-2007 fakulteti su imali detaljno razrađene planove i programe gde je akcenat stavljen na sadržaj predmeta. Planovi i programi su pisani detaljno do nivoa svake metodske jedinice i svakog časa (Tabela 1).

Tabela 1. Plan i program za predmet patološka fiziologija na studijskom programu veterinarske medicine 2000.godine i po dopunama iz 2005.godine.

PROGRAM PREDAVANJA

Uvodni čas: predmet proučavanja patološke fiziologije; etiologija i patogeneza; tok i ishod bolesti (1)
Poremećaji zapremine krvi: podela i patogeneza (1)
Poremećaj metabolozma vode i Na; mehanizam nastanka edema (2)
Poremećaji acido-bazne ravnoteže; kompenzatori mehanizmi, patogeneza, podela, karakteristike svakog tipa (2)
Hematopoeza: poreklo ćelija svih krvnih grupa i uticaj citokina na diferencijaciju i maturaciju (1)
Poremećaj broj eritrocita: a) policitemija, podela i patogeneza b) anemije: kompenzacijски mehanizmi; podela anemija; patogeneza svih oblika i mogućnosti dijagnoze uz karakteristične nalaze (4)
Poremećaji bele krvne slike: značaj pojedinih ćelija mijeloidne i limfatične loze i njihova uloga u fiziološkim i patofiziološkim stanjima; kvalitativni i kvantitativni poremećaji pojedinih krvnih ćelija; patogeneza i značaj (3)
Leukoza domaćih životinja: podela i definicija; etiologija; značaj onkogena, patogeneza, klinička dijagnoza poremećaja, značaj (3)
Poremećaji hemostaze: uloga i značaj trombocita; trombocitopatije; poremećaji plazmatskih faktora koaglacije krvi, hemofilije, fon Vilebrandova bolest, fibrinoliza, tromboza, DIC (diseminirane intravaskularne koagulacije) (4)
Akutno zapaljenje: etiopatogeneza (Poremećaji hemodinamike, ćelijska zapaljenjska reakcija, hemijski posrednici zapaljenjske reakcije); ishod informacije (3)
Reakcija domaćina na infekciju: definicija infekcije, odgovor akutne faze, značaj proteina akutne faze, febra, vrste i patogeneza groznica; septički šok, patogeneza (3)
Reakcije preosetljivosti: četiri tipa, patogeneza i posledice svakoga od njih (3)
Poremećaji funkcije respiratornog trakta: restriktivni i opstuktivni sa posebnim osvrtom na patogenezu astme, wmfizem pluća (simplivost) i bolesti cilija; poremećaji ritma i kontrole disanja, BALT i njegova uloga, značaj metaboličke uloge pluća, distres sindrom (3)
Poremećaji kardiovaskularnog sistema: mehanizam funkcionisanja srca; poremećaji stvaranja i provođenja impulsa; insuficijencija levog i desnog srca; poremećaji kontrolnog krvotoka; srčane mane (seminarski rad); oboljenja perikarda; promene arterijskog i venskog pulsa; mogućnost dijagnostike; šok, definicija i podela, patogeneza (5)
Poremećaji funkcije digestivnog trakta: apetit i glad, poremećaji uzimanja i gutanja hrane, patogeneza, klinički značaj, indigestije kisele i bazne, patogeneza, klinički značaj; poremećaji motorike i pasaže, ileus, patogeneza i značaj; poremećaji egzokrine funkcije pankreasa; etiologija, patogeneza. Poremećaji varenja i resorpcije (4)
Poremećaji funkcije jetre: ikterusi, etiologija, patogeneza, zmačaj, diferencijalna dijagnostika pojedinih oblika (predaje se na vežbama zbog nedovoljnog broja časova) (2)
Poremećaj metabolizma kalcitiola hormona D, Ca, Mg, i P: rahitis, osteomalacija, osteoporozna, puerperalna pareza; etiologija i patogeneza poremećaja (3)
Poremećaj metabolizma ugljenih hidrata; uloga hormona u homeostazi; dijabetes, tipovi, patogeneza, klinička slika, mogućnost dijagnostikovanja; ketoza preživara, patogeneza, dijagnoza (3)

Poremećaji metabolizma masti: uloga hormona u metabolizmu masti; gladovanje, marazam, gojaznost, patogeneza; poremećaji lipoproteina krvi (VLDL, LDL, HDL, VHDL, hilomikroni), fiziološki odnosi, značaj i funkcija, poremećaji, patogeneza, učestalost pojavljivanja u domaćih životinja (2)

Poremećaj metabolizma belančevina; značaj hormona; hipo i hiperproteinemije, disproteinemije, poremećaji metabolizma pojedinih amino-kiselina, belančevinske malnutricije (1)

Poremećaji funkcije bubrega: glomerulopatije, tubulopatije, proteinurija, uremija, nefrotski sindrom, patogeneza i značaj (predaje se na vežbama zbog nedovoljnog broja časova) (2)

Poremećaji funkcije endokrinog sistema: poremećaj u lučenju hormona, receptorski poremećaji; patogeneza i kliničke manifestacije poremećaja funkcije (hiper i hipo) svake od endokrinskih žlezda (4)

PROGRAM VEŽBI

Uvod u hematologiju: brojanje eritrocita, leukocita, određivanje koncentracije Hb, leukocitna formula, krvi razmaz, hematološki indeksi (2)

Policitemija: eksperimentalni model policitemije kod pacova, patogeneza policitemije, visinska bolest, policitemija rubra vera, klinička slika bolesti, određivanje Ht, Hb i broja eritrocita kod policitemije (2)

Hemolitička anemija: eksperimentalni model hemolitičke anemije kod pacova izazvane fenilhidrazinom, vrste hemolitičkih anemija, patogeneza, klinička slika određivanje broja eritrocita, koncentracija Hb i Ht, retikulociti, hematološki indeksi (2)

Akutna inflamacija: eksperimentalni model akutne inflamacije kod pacova, patogeneza akutne inflamacije; promene u perifeirnoj krvi, krvni razmaz, broj leukocita, leukocitna formula (2)

Seminarski rad (3)

Proteinemija: euproteinemija, hipoproteinemija, disproteinemija i paraproteinemija, određivanje koncentracije proteina u krvi, proteinske frakcije, proteini akutne faze (2)

Klinički pregled mokraće II – deo: proteinurija, patogeneza, klinički značaj i dijagnoza, posebni oblici (hemoglobinurija, mioglobinurija), pregled sedimenta mokraće (2)

Poremećaji funkcije bubrega: glomerulopatije, tubulopatije, uremija, nefrotski sindrom, patogeneza i značaj.

Funkcionalno ispitivanje bubrega (2)

Seminarski rad (3)

Pregled želudačnog soka: određivanje slobodne i vezane HCL, ukupne kiselosti, mlečne kiseline (2)

Poremećaji funkcije jetre: ikterusi, etiologija, patogeneza, značaj, diferencijalna dijagnostika pojedinih oblika.

Funkcionalno ispitivanje jetre (2)

Srčane mane – seminarski rad (2)

Kolokvijum (2)

PROVERA ZNANJA

Praktični deo pismeno ili usmeno i teorijski deo pismeno i usmeno

Sa započinjanjem akreditacije visokoškolskih studijskih programa i ustanova u R.Srbiji, od 2007.godine, u silabus osim sadržaja predmeta potrebno je bilo predstaviti ciljeve i ishode učenja, odnosno šta je to što će studenti znati, razumeti, umeti da interpretiraju, urade i analiziraju posle savladanog predmeta. Ovo je bio početak modernog koncepta gde u kom je student stavljen u centar nastavnog procesa. U ovom periodu nastavnici nisu u punom obimu razumevali značaj ciljeva i ishoda učenja, pa su oni definisani veoma šturo, u jednoj izjavnoj rečenici.

Od 2008-2013 (kada je započeo drugi ciklus akreditacije) patofiziologija se i dalje slušala kao jednosemestralni predmet. Međutim u tom periodu su ovaj predmet počeli da drže i realizuju novi nastavnici i saradnici (autori ovog teksta) i patološku fiziologiju su od bazične nauke organizovali kao klinički orijentisanu nauku. Razlog tome je što su nastavnici bili duboko svesni položaja ovog predmeta u ukupnom visokom veterinarskom obrazovanju i kurikulumu. Pored

navedenog nastavnici su puno vremena proveli u izučavanju ciljeva i ishoda učenja i Blumove taksonomije, čime su shvatili da studenti moraju poneti predmetno specifične veštine i znanja, a da ciljevi učenja moraju biti u kognitivnom i afektivnom domenu. Sve navedeno je dovelo do usložnjavanja materije iz patološke fiziologije, sa jedne strane i povećane težnje profesora da obimnu materiju predstave što jednostavnije sa velikim brojem primera i obaveznim jednostavnim ali moćnim zaključcima na kraju nastave. U tom periodu, nastavnici su primetili neke veoma važne pojave koje su u mnogome doprinele daljem razvoju predmeta Patološka fiziologija. Naime studentske ocene kojima studenti ocenjuju nastavnike i nastavni proces bile su od 3,7-4,4 (u rasponu od 1 do 5). Nastavnici su dobijali niske ocene jer su brzo prelazili gradivo, zbog velikog obima gradiva, veoma velike dinamike na ispitu, a najveća zamerka data je zbog nedovoljnog samostalnog praktičnog rada studenata tokom vežbi na predmetu. Analize koje smo napravili posle nekoliko školskih godina pokazale su da veoma mali broj studenata (<10%) izlazi na ispit u januarskom ispitnom roku (odmah posle slušanja ispita), da do kraja školske godine ispit položi oko 30% studenata, a da veliki broj studenata prenosi Patološku fiziologiju u narednu godinu studija. Na četvrtoj godini studija započinje se sa ozbiljnim radom na internim bolestima životinja, pa je bez položene patološke fiziologije praćenje nastave i praktični rad studenata vrlo otežan. Ipak, razvoj nastavničkih kompetenci i razvoj premeta imali su veoma veliko opterećenje koje bi ugrozilo dalji razvoj ove oblasti, a to je veoma mali fond časova u samo jednom semestru, bez bilo kakvog daljeg izučavanja kliničkih laboratorijskih disciplina kasnije tokom školovanja. Zbog toga je u drugom ciklusu akreditacije patološka fiziologija transformisana u grupu predmeta koje se slušaju od treće do šeste godine studija.

Posle 2013.godine Patološka fiziologija je prevedena u dvosemestralni predmet, pa su tako nastale Opšta patološka fiziologija i Specijalna patološka fiziologija. Nastavnici su želeli da razdvoje izučavanje mehanizama i detektovanje patofizioloških markera od laboratorijskih alata koji im u tome pomažu, pa je nastao jedan izborni predmet koji se zove Laboratorijske tehnike u patološkoj fiziologiji. Patofiziološko razmatranje kliničkih simptoma je od velikog značaja, a to se može izučavati tek posle savladane Opšte kliničke dijagnostike i sa prvim saznanjima u oblasti internih bolesti, pa je na četvrtoj godini studija ponuđen predmet Klinička patološka fiziologija. Na šestoj godini studija izučavaju se predmeti Klinička hematologija i biohemija životinja (različite vrste, shodno modulu), gde se zapravo studenti bave svakim pojedinačnim krvnim parametrom i upoznaju se sa preanalitičkim, analitičkim i postanalitičkim varijacijama vrednosti krvnih parametara, kao i sa diferencijalnom dijagnozom kod povećane ili smanjene vrednosti nekog krvnog parametra. Posle svih reformi studenti mogu biti u potpunosti sigurni da će steći veštine prvog dana koje propisuju različiti standardi opisani u ranijim poglavljima. Kako bi studenti bili motivisani za rad, poseban akcenat je dat na pravilnom definisanju ciljeva i ishoda učenja i razvoju nastavnih metoda. Naime, kako bi se održala motivisanost studenata oni moraju znati šta uče, ali moraju znati i zašto to uče i kako će to znanje i veštinu moći da upotrebe po diplomiranju. Zbog toga smo vodili računa o striktnoj primeni Blumove taksonomije i drugih saznanja u oblasti psihologije obrazovanja u definisanju ciljeva i ishoda učenja. Slede specifikacije opisanih predmeta, koje su date u Tabeli 2.

Tabela 2. Ciljevi ishodi i sadržaj predmeta iz oblasti patološke fiziologije na dodiplomskim, integrisanim studijama veterinarske medicine posle reforme 2013.godine

Naziv predmeta: Opšta patološka fiziologija
Cilj predmeta Predmet omogućava da studenti steknu: 1) znanja o mehanizmima patološkog delovanja različitih etioloških faktora i karakteristikama opštih poremećaja homeostaze, metabolizma i adaptacije koji nastaju u organizmu i koji su zajedniči za poremećaj zdravlja različitih organskih sistema; 2) veštine primene osnovnih laboratorijskih metoda u patološkoj fiziologiji; 3) sposobnost tumačenja patofizioloških rezultata i tumačenja opšteg poremećaja zdravlja životinja.
Ishod predmeta Posle savladanog gradiva i položenog ispita student će: 1) moći da prepozna, grupiše, nabroji i objasni opšte etiološke činioce i adaptacione procese prilikom postojanja poremećaja zdravlja, 2) da objasni i poveže vezu između delovanja etioloških činilaca i zdravlja životinja, 3) da primeni odgovarajuće laboratorijske standarde u cilju pravilne dijagnostike opštih poremećaja zdravlja, 4) da na osnovu zadatih slučajeva vrši analizu laboratorijskih rezultata i izvede zaključak o tipu opšteg zdravstvenog poremećaja koji postoji, 5) da organizuje i prikupi sve relevantne podatke o delovanju etioloških činilaca i tipovima promene koje u organizmu izazivaju, 6) da oceni stepen narušenosti zdravlja životinja u skladu sa nalazima i jačinom delovanja noksi.
Sadržaj predmeta Teorijska nastava Definicija i mesto patološke fiziologije, Patofiziologija delovanja etioloških faktora, Patofiziologija homeostaze – opšta razmatranja, Patofiziologija stresa i opšteg adaptacionog sindroma kod životinja, Patofiziologija inflamacije, imunog odgovora i septičnog šoka, Patofiziologija tumorske proliferacije, Patofiziologija poremećaja metabol vode, Patofiziologija acido-bazne rabnoteže, Patofiziologija poremećaja metabolizma masti, proteina, ugljenih hidrata i jona, Poremećaj energetskog metabolizma životinja. Praktična nastava Metode laboratorijskog rada u patološkoj fiziologiji; Pregled i analiza laboratorijskih nalaza kod eksperimentalnih modela opeketina, smrzavanja, jonizujućeg zračenja, akutnog stresa; Određivanje pokazatelja inflamacije; Određivanje parametara u septičnom šoku; Glavni laboratorijski nalazi u paraneoplastičnom sindromu; Dijagnostika poremećaja metabolizma masti, proteina, ugljenih hidrata i jona.
Naziv predmeta: Specijalna patološka fiziologija
Cilj predmeta Cilj ovog predmeta je da studenti steknu: 1) znanja o patofiziološkim procesima koji postoje kod bolesnih stanja i procesa specifičnih za različite organske sisteme, 2) veštine primene laboratorijske metode i skrining panele za porcenu zdravlja pojedinih organiskih sistema, 3) sposobnosti da na osnovu patofizioloških metoda donesu zaključak o vrsti funkcionalnog poremećaja koji postoji kod životinje.
Ishod predmeta Kada student savlada i položi ovaj predmet očekujemo sledeće ishode: 1) student će umeti da ukratko opiše i utvrdi najvažnije poremećaje funkcionalnog statusa pojedinih organa i organskih sistema, 2) student će umeti da poveže promene u funkcionalnom statusu organa sa njihovim uzrocima i znacima koji govore u prilog postojanja poremećaja, 3) student će umeti da primeni laboratorijske metode u dijagnostici poremećaja funkcionalnog statusa pojedinih organa i sistema, 4) student će moći da izvede zaključak o tipu i intenzitetu poremećaja funkcionalnog stanja na osnovu laboratorijskih nalaza pacijenta, 5) student će moći da uporedi i poveže sličnosti i razlike laboratorijskih analiza kod različitih vrsta poremećaja, 6) student će umeti da razlikuje osnovne poremećaje funkcije organa i sistema i odlučiće se za pravilne procedure za njihovo dokazivanje
Sadržaj predmeta Teorijska nastava Patofiziologija poremećaja crvene i bele krvne loze i trombocita; Patofiziologija poremećaja digestivnog tubusa, predželudaca preživara, egzokrinog pankreasa i jetre; Patofiziologija poremećaja respiratrnog sistema;

Patofiziologija poremećaja kardiovaskularnog sistema; Patofiziologija poremećaja urinarnog sistema, Patofiziologija poremećaja endokrinog sistema; Patofiziologija poremećaja nervnog sistema, čula i ponašanja životinja; Patofiziologija poremećaja lokomotornog sistema životinja.

Praktična nastava

Algoritam dijagnostike pojedinih organiskih sistema – laboratorijski skrining paneli; Laboratorijsko određivanje važnijih parametara iz dijagnostičkih panela za svaki organski sistem; Analiza rezultata dobijenih u laboratorijskom radu ili rezultata iz slučajeva dostupnih iz prakse ili literature.

Naziv predmeta: Laboratorijske tehnike u patološkoj fiziologiji

Cilj predmeta

Cilj ovog predmeta je da studenti steknu: 1) znanja o osnovnim laboratorijskim tehnikama u patološkoj fiziologiji i njihovim svojstvima, a to su tehnike razdvajanja i merenja čija je primena na biološkim materijalima ali i na živim životinjama, 2) veštine pravilne primene pojedinih laboratorijskih tehnika, 3) sposobnosti analize rezultata dobijenih različitim laboratorijskim merenjima.

Ishod predmeta

Posle završenog kursa student će umeti da: 1) uredi i prikupi materijal za različite laboratorijske analize, 2) izvede najčešće korišćene analize, 3) protumači osnovne metodološke postupke, 4) objasni dobijene rezultate, 5) primeni različite metode u svakodnevnom radu, 6) analizira rezultate i greške nastale u radu.

Sadržaj predmeta

Teorijska nastava- Mesto patofiziološke-kliničke laboratorije u svakodnevnom radu veterinara; Organizacija veterinarske patofiziološke laboratorije; Priprema uzorka za analizu u kliničkoj laboratoriji; spektrofotometrijske metide; elektrohemijske metode; Osmometrija; Enzimske analize; Imunihemijske metode; Suva hemija; Elektroforetske metode; Hromatografije; Tehnike analize DNA; Hematološki analajzeri; Automatizacija rada u laboratoriji; Važnije laboratorijske procedure u dijagnostici pojedinih bolsnih stanja i procesa; Pravilna analiza laboratorijskih rezultata – klinička upotrebljnost dijagnostičkih testova; Akreditacija veterinarske kliničke laboratorije – pravilnici i postupci.

Praktična nastava

Upoznavanje sa osnovnim elementima glavne i pomoćne laboratorijske aparature; Uticaj loše pripreme uzorka na laboratorijske rezultate-značaj hemolize; Određivanje krvne slike klasičnim mikroskopskim pregledom i pomoću analajzera; Izvođenje važnijih biohemijskih reakcija za određivanje koncentracije proteina, glukoze, uree, AST, ALT manuelno i u automatizovanom postupku; Identifikacija i merenje proteina pomoću ELISA metode; Izvođenje elektroforeze u promenljivim uslovima; Menadžment laboratorijskog rada i principi automatizacije; Studije slučaja u cilju pravilnog tumačenja laboratorijskog nalaza.

Naziv predmeta: Klinička patološka fiziologija i laboratorijska dijagnostika

Cilj predmeta

Cilj ovog predmeta je da studenti steknu: 1) znanje o patofiziologiji različitih internih oboljenja životinja. 2) veštine prepoznavanja osnovnih patofizioloških procesa u različitim oboljenjima, 3) sposobnosti pravilne dijagnostike internih bolesti primenom i analizom funkcionalnih testova.

Ishod predmeta

Posle savladanog gradiva i položenog ispita studenti će moći da: 1) definišu i opišu patofiziološke procese kod velikog broja internih bolesti životinja, 2) utvrde i ustane diferencijalnu dijagnozu na osnovu postojećih simptoma bolesti i laboratorijskih funkcionalnih testova, 3) izaberu adekvatne dijagnostičke testorve i konstruišu etiopatogenezu poremećaja koji postoji kod životinje, 4) izvrše analizu i klasifikaciju laboratorijskih nalaza kod različitih kliničkih slučajeva, 5) daju argument o mogućim komplikacijama i ishodima oboljenja shodno izmenjenom funkcionalnom statusu organa i sistema, 6) rangiraju stepene komplikacija kod različitih oboljenja shodno prisustvu kompenzatornih procesa.

Sadržaj predmeta

Teorijska nastava

Klinička patofiziologija i etiopatogenetski algoritmi nastanka poremećaja hemostaze, uobičenih elemenata krvi,

digestivnog tubusa, pridruženih digestivnih žlezda, respiratornog sistema, kardiovaskularnog sistema, urinarnog sistema, endokrinog sistema, nervnog sistema, lokomotornog sistema životinja.

Praktična nastava

Za sve vrste poremećaja vršiće se vežbe prema kliničkim slučajevima. Za svaki slučaj će biti dat uvod, zatim rešavanje etiopatogenskog algoritma, zatim laboratorijski i drugi nalazi kojim se taj poremećaj potvrđuje i njihovo tumačenje. Analizom što većeg broja patofizioloških indikatora u različitim kliničkim poremećajima studenti će steći saznanje o primeni kliničke patološke fiziologije u svakodnevnom radu.

Naziv predmeta: Klinička hematologija i biohemija kućnih ljubimaca / farmskih životinja i konja

Cilj predmeta

Cilj ovog predmeta je da studenti steknu: 1) znanja o hematološkim i biohemijskim znacima važnijih poremećaja zdravlja kućnih ljubimaca, 2) veštine primene osnovnih laboratorijskih metoda u kliničkoj hematologiji i biohemiji, 3) sposobnost vršenja dijagnostike i diferencijalne dijagnostike pomoću hematoloških i biohemijskih laboratorijskih nalaza.

Ishod predmeta

Kada student savlada i položi ispit moći će da: 1) definiše i opiše hematološke i biohemijske nalaze kod različitih bolesti kućnih ljubimaca, 2) poveže i objasni vezu između hematoloških i biohemijskih poremećaja i postojanja različitih oboljenja, 3) raspoznaće i proceni patognomonične laboratorijske nalaze, 4) primeni najvažnije laboratorijske tehnike u dujagnostičkom postupku, 5) oceni dobijene rezultate laboratorijskih analiza, 6) prosudi o postojanju komplikacija i ishodu bolesti.

Sadržaj predmeta

Teorijska nastava

Klinička Klinička hematologija i biohemija – hematološki i biohemijski markeri u dijagnostici važnijih poremećaja homeostaze, bolesti digestivnih organa, bolesti respiratornog sistema, bolesti kardiovaskularnog sistema, bolesti urinarnih organa, bolesti endokrinih žlezda, bolesti nervnog sistema, bolesti lokomotornog sistema životinja.

Praktična nastava

Laboratorijsko određivanje glavnih hematološki i biohemijski markeri u dijagnostici važnijih poremećaja homeostaze, bolesti digestivnih organa, bolesti respiratornog sistema, bolesti kardiovaskularnog sistema, bolesti urinarnih organa, bolesti endokrinih žlezda, bolesti nervnog sistema, bolesti lokomotornog sistema životinja.

Studije slučaja i klinički primeri.

Na integrisanim studijama veterinarske medicine u poslednjem, 12.semestru, studenti obavljaju stručnu praksu u trajanju od 300 sati. Od toga, 150 sati je intramuralna, a 150 sati ekstramuralna praksa. U okviru intramuralne prakse studenti obavljaju 20-30 sati u Laboratoriji za patološku fiziologiju gde rade svakodnevni stručni posao pod nadzorom nastavnika.

Pored integrisanih studija, na doktorskim studijama veterinarske medicine u oblasti patološke fiziologije realizuje se nekoliko izbornih predmeta: Laboratorijska dijagnostika internalnih bolesti životinja, Povezanost nervnog, endokrinog i imunološkog sistema i Stres i distres-fiziologija i patofiziologija stresnog odgovora kod životinja. Možemo konstatovati da su ovi predmeti veoma popularni kod studenata i od 2013. od kada se realizuju svake školske godine imamo zainteresovane studente za gotovo sve predmete.

Od 2020.godine na Departmanu za veterinarsku medicinu realizuju se i Specijalističke akademske studije, gde postoji dva predmeta iz oblasti kliničke patologije, koji se bave

laboratorijskom dijagnostikom i patofiziološkom interpretacijom poremećaja zdravlja životinja i to su: Klinička patologija i dijagnostika bolesti životinja i Klinička patologija i dijagnostika poremećaja metabolizma životinja.



Slika 4. Pogled na Laboratoriju za patološku fiziologiju na Departmanu za veterinarsku medicinu u Novom Sadu

ZDRAVLJE, BOLEST, ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

Zdravlje i reaktivnost organizma

Svetska zdravstvena organizacija (SZO, WHO) definiše zdravlje kao stanje potpunog fizičkog, duševnog i socijalnog blagostanja, a ne samo kao odsustvo bolesti i nesposobnosti. Kada govorimo o humanoj populaciji i o primeni ove definicije na ljude, onda je pojam potpunog blagostanja čoveka teško opisati i precizno ga objasniti, te je stoga ovu definiciju koja je definisala zdravlje ljudi teško primeniti u veterinarskoj medicini i na životinje.

Zdravlje životinja treba definisati kao skladan odnos između složenih životinjskih funkcija i okruženja u kome se životinja nalazi. Za održavanje stalnosti unutrašnje sredine organizma zadužene su životne funkcije, a u slučaju neusklađenosti životnih funkcija ili njihovog odstupanja može da dođe do razvoja nekog patološkog procesa. Zbog navedenog, neophodna je usklađenost fizioloških životnih funkcija koje su garancija očuvanog zdravlja životinja. Očuvanje zdravlja životinja je osnovni zadatak veterinarske medicine. Treba napomenuti, da zaštitom zdravlja životinja štitimo i zdravlje ljudi. Na ovaj način unapređujemo nivo veterinarske medicine.

Zdravlje u organizmu postoji onda kada je očuvana homeostaza i homeokineza. Prema definiciji Valtera Kenona homeostaza je dinamičko održavanje stabilne, relativno stalne unutrašnje sredine u organizmu životinja uprkos promenama spoljašnje sredine. Organizam se opisuje kao promenljiva ravnoteža (*equilibrium mobile*). Proces održavanja stabilnog stanja u ćelijama i višim strukturama naziva se homeokineza. Homeokineza podrazumeva težnju organizma da ostane „isti u kretanju“, odnosno da održi stalnost organizma pomoću usaglašavanja fizioloških mehanizama. U tom smislu homeokineza bi se mogla definisati kao održavanje stalnosti procesa koji omogućuju homeostazu. Organizam ima razvijene mehanizme za održavanje izojonije, izohidrije, izotonije, izotermije i dr., koji predstavljaju mehanizme homeokineze. Ovi procesi su neophodni jer je organizam otvoren dinamički sistem.

Odgovor organizma na delovanje spoljašnjih nadražaja naziva se reaktivnost organizma. Reaktivnost organizma može biti adekvatna, kada postoji zdravlje jedinke, a jedinke se međusobno razlikuju po varijabilnosti sopstvenog reagovanja (reaktivnosti). Reaktivnost može biti i insuficijentna, kada se smanjuje kapacitet reaktivnosti. Insuficijentna reaktivnost može biti latentna, kada smanjenu reaktivnost prikrivaju kompenzatorni mehanizmi, a disfunkcija se može registrovati dinamičkim testovima opterećenja. Manifestna smanjena reaktivnost dovodi do disfunkcije koja se može primetiti i u mirovanju, pa se ova faza naziva dekompenzacijom, a ona dovodi do razvoja bolesti i može ugroziti životi jedinice. Procena reaktivnosti organizma vrši se pomoću laboratorijskih testova i analiza koje se izučavaju na vežbama iz patološke fiziologije.

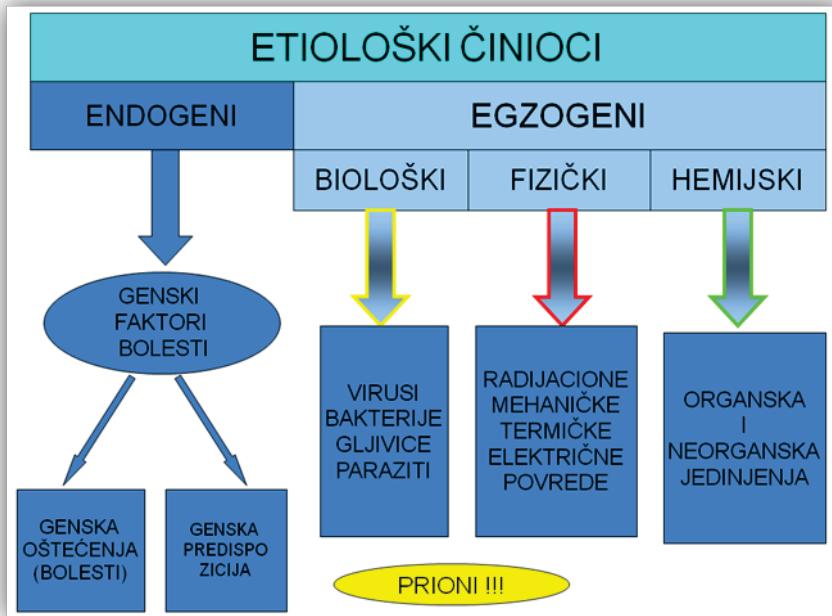
Definicija bolesti i klasifikacija uzroka bolesti

Bolest je poremećaj normalnih, fizioloških zbivanja u organizmu pod uticajem različitih štetnih činilaca, kada dolazi do promene funkcije i građe ćelija, tkiva, organa, organskih sistema i organizma u celini, a što se vidi kroz razvoj bolesnog procesa koji dovodi do bolesnog stanja organizma.

Za pravilno razumevanje bolesti neophodno je da se upoznamo sa definicijom etiologije i patogeneze bolesti. Etiologija je nauka koja proučava uzroke i nastanak patoloških procesa. Samo poznavanjem uzročnika bolesti možemo znati i način kako da bolest suzbijemo i lečimo. Potrebno je da razlikujemo: bolesni proces koji se definiše kao promena jedne ili više životnih manifestacija, koje su nastale kao posledica funkcionalnih poremećaja u organizmu i bolesno stanje koje se javlja kao rezultat bolesnog procesa u vidu promena u građi tkiva, organa celokupnog organizma. Uzročnici ili faktori nastanka patoloških procesa ili bolesti nazivaju se etiološki činioци.

U odnosu od mesta gde se nalaze ovi činioci se dele na:-unutrašnje (endogene) činioce koji se nalaze u samom organizmu i -spoljašnje (egzogene) činioce koji se nalaze u spoljašnjoj sredini odnosno u okruženju životinje. Endogeni etiološki činioци su genetski faktori bolesti, koji mogu biti: genska oštećenja (bolesti) i genska predispozicija za neku bolest, dok se egzogeni faktori se dele na: biološke i nebiološke (nežive). U grupu bioloških činilaca se ubrajaju: virusi, bakterije, gljivice i paraziti, u grupu fizičkih činilaca se ubrajaju: mehanički, radijacioni, termički i električni činioци a u grupu hemijskih činilaca ubrajamo: organska i neorganska jedinjenja. Posebnu grupu etioloških činilaca koji se nalaze između bioloških i fizičkih činilaca čine prioni, infektivni proteini koji posle ingestije u mozgu domaćina prave degenartivne promene. Egzogeni činioци napadaju organizam iz spoljašnje sredine ili okruženja i dovode do različitih patofizioloških stanja odnosno bolesti. Prioni su etiološki činioци koji izazivaju bolesti životinja i ljudi a po svojstvima se nalaze između bioloških, fizičkih i hemijskih faktora.

Pošto etiološki egzogeni ili spoljašnji faktori deluju iz okruženja odnosno spoljašnje sredine oni imaju svoje kvalitativno ali i kvantitativno delovanje. Arnd-Šulcov zakon izražava relativnost dejstva pojedinih etioloških faktora i glasi: Slabi nadražaji (sve što izaziva odgovor organizma) povećavaju fiziološku aktivnost, srednji imaju još jači efekat, dok jaki inhibišu, a veoma jaki parališu funkcije u organizmu. Na navedenim primerima možemo pokazati uticaje pojedinih vrsta činilaca. Da bi pokazali značaj kvantitativnog odnosa jednog etiološkog faktora, možemo navesti primer uticaja mehaničke sile. Ukoliko se javi slab mehanički podražaj on će izazvati samo osećaj dodira, dok će pod uticajem prekomerne mehaničke sile, doći do oštećenja tkiva i do poremećaja njegovih funkcija. U zavisnosti od proširenosti ozlede zavisi i odgovor organizma. Kao primer hemijskog etiološkog činioca možemo navesti vitamine. Vitamini su u malim koncentracijama neophodni za život, a ukoliko se javi njihov višak ili manjak u organizmu on može dovesti do razvoja patološkog procesa.



Slika 5. Etiološki činioci bolesti

Patogeneza spada među najvažnije pojmove u patološkoj fiziologiji, jer proučava mehanizme nastajanja i toka bolesti. Različite bolesti imaju i različite mehanizme nastajanja tih bolesti a takođe i različite tokove bolesti te je zbog toga neophodno u lečenju primeniti adekvatnu terapiju.

Delovanjem etioloških činilaca nastaju procesi koji čine uzročno-posledični sled događaja, u kome su posledice jedne reakcije uzrok sledeće reakcije. U osnovi mehanizma delovanja etioloških faktora nalaze se sledeće opcije: a) etiološki faktor prodire u organizam i dovodi do patološkog procesa koji traje dotle dokle traje delovanje etiološkog fakta, npr. paraziti; b) etiološki faktor deluje kratkotrajno, ali dovodi do nastanka patoloških procesa, npr. opekomine; c) etiološki faktor prodire u organizam i u početku ne izaziva patoloki proces, ali nastale promene u organizmu ili samom faktoru dovode do razvoja bolesti, primer je infekcija; d) etiološki faktor oštećuje organizam i stvara ulazna vrata za druge etiološke faktore koji izazivaju patološke promene, primer za to su upale respiratornog trakta.

Širenje etioloških faktora kroz organizam može biti tkivnim putem, humoralnim putem i nervnim putem. Širenje tkivnim putem može biti u okviru jednog te istog tkiva (per continuitatem, primer TBC) ili širenje sa jednog na drugi susedni organ (per contiguitatem, prenos procesa sa visceralnog na parietalni list pleure). Humoralno širenje je širenje putem krvi, kada se bakterije, virusi, delovi tkiva i drugi produkti upale prenose krvlju kroz organizam. Tada nastaju stanja poznata kao bakteriemija, toksemija, septikemija, piemija i dr. Patogeni agensi se mogu prenositi i limfogeno, kada se zadržavaju u limfnim čvorovima ili ulaze u krvotok. Širenje patogenih faktora duž nerava je takođe moguće i karakteristično je kod delovanja tetanusa ili besnila. Tada mogu nastati oštećenja u predelu receptora ili čak u centralnom nervnom sistemu.

Delovanje etioloških činilaca može biti: specifično (organotropizam) i nespecifično (pleotropizam). Ukoliko etiološki činioci deluju na samo jednu vrstu ćelija ili tkiva onda govorimo o organotropizmu ili specifičnom delovanju na tu određenu vrstu ćelija ili tkiva. Neki faktori (nokse) koji mogu da pokrenu patološki proces mogu da specifično deluju na grupe molekula. Nitriti koji se unesu hranom ili ako nastanu u predželucima preživara iz nitrata, oksidišu gvožđe u hemoglobinu i stvaraju nefunkcionalni methemoglobin. Fizički činioci u koje spadaju jonizujuća zračenja izazivaju radiolizu vode. U toku tog procesa stvaraju se slobodni radikalni kiseonika, koji oštećuju membrane izazivanjem peroksidacije lipida i proteina. Virusi izazivaju bolesti vezivanjem za specifične receptore na ciljnim ćelijama, a zatim endocitozom ulaze u njih. Postoji tako veliki broj primera virusa, koji na ovaj način ulaze u ciljne ćelije. Bakterije koje pripadaju pojedinim vrstama deluju selektivno napadajući samo pojedine tipove ćelija odnosno tkiva, ili se svojim toksinima vezuju za pojedine molekulske grupe unutar ciljnog tkiva. Postoji veliki broj primera bakterija koje deluju selektivno a i onih koje deluju nespecifično, što je predmet proučavanja mikrobiologije. Treba napomenuti da od specifičnosti delovanja pojedinih etioloških činilaca dolazi do specifičnih poremećaja u organizmu koji se manifestuju određenom bolešću, a da ukoliko poznajemo mehanizme delovanja etioloških činilaca u započinjanju patofizioloških procesa moguće je primeniti i odgovarajuću terapiju za lečenje tih bolesti.

Tok i ishod bolesti

Bolesti se prema toku i trajanju dele na: perakutne, akutne, subakutne i hronične. Perakutne bolesti se javljaju iznenada, kratko traju i u najvećem broju slučajeva se završavaju fatalno-smrću životinje. Akutne bolesti se razvijaju odmah nakon delovanja štetnog agensa, a karakterisu ih jasni simptomi i trajanje od 2-3 nedelje. Subakutne bolesti se po dužini trajanja nalaze između akutnih i hroničnih bolesti, znači između 2-3 nedelje i nekoliko meseci. Hronične bolesti se sporo razvijaju a trajanje im je dugo, mesecima, godinama ili doživotno (tuberkuloza, sifilis, leukoza, reumatoидни artritis). Mogu da nastanu i iz akutnog procesa, u situacijama kada organizam nije sposoban da se odbrani sa svojim specifičnim i nespecifičnim odbrambenim mehanizmima sa štetnim agensom, pa se zbog toga proces prolongira i može da traje nekoliko meseci do godinu dana.

Posmatrano sa aspekta etioloških činilaca razlikujemo sledeće vrste bolesi: bolesti uzrokovane mehanizčkim etiološkim faktorima (povrede), bolest uzrokovane hemijskim etiološkim faktorima (trovanja), imunološke bolesti, infekcije ili bolesti izazvane živim agensima, degenerativne bolesti kada dolazi do gubitka funkcije, neoplastične bolesti, bolesti deficitarne ishrane, metaboličke bolesti, nasledne i kongenitalne bolesti, jatrogene bolesti izazvane lekovima ili idiopatske bolesti čiji je uzrok za sada nepoznat.

Razlikujemo četiri faze bolesti a to su: latentni period, prodromalni period, manifestni period i završni period.

Latentni period bolesti je onaj vremenski period koji traje od momenta kada štetni agens dođe u kontakt sa organizmom, pa do pojave prvih nespecifičnih simptoma ili znakova

bolesti.Organizam je u ovom periodu prividno zdrav i u njemu se aktiviraju svi nespecifični odbrambeni mehanizmi, da bi uništili potencijalnog uzročnika bolesti.Neki biološki činioci deluju veoma brzo, te im je latentni period kratak, dok kod drugih on veoma dugo traje.Kod zaraznih bolesti latentni period se zove *vreme inkubacije*.

Prodromalni period bolesti je vreme koje protekne od pojave prvih,opštih i nespecifičnih simptoma bolesti, do pojave karakterističnih znakova u manifestnom periodu.Tokom ove faze bolesti u organizmu traje borba protiv uzročnika bolesti, odnosno nokse.U ovom periodu se javljaju zajednički simptomi vezani za mnoge bolesti koji se ispoljavaju kao malaksalost, gubitak apetita, uznemirenost životinje, povišena telesna temperatura i drugi.Ako se oboleli organizam, aktiviranjem nespecifičnih odbrambenih mehanizama suprostavi prouzrokovaču bolesti, pa životinja ozdravi, tada ona i ne ulazi u manifestnu fazu bolesti.

Manifestni period bolesti predstavlja stanje potpuno izražene bolesti u kome su izraženi svi specifični znaci bolesti.Ovakvo stanje traje sve do završne faze bolesti.Tokom trajanja hroničnih bolesti postoje periodi u kojima se bolest prividno zaleći te se taj privremeno-prividni period stišavanja patološkog procesa naziva *remisija* bolesti (lat.remissio-slabljenje,popuštanje), dok se pojačavanje simptoma bolesti naziva *egzacerbacija* bolesti.Ukoliko dođe do ponovne manifestacije bolesti, posle kliničkog ozdravljenja, zbog aktiviranja uzročnika koji je ostao skriven, pritajen u organizmu, onda govorimo o *recidivu ili relapsu* bolesti.

Završni period bolesti karakteriše:potpuno ozdravljenje, nepotpuno ozdravljenje i *exitus letalis* (smrt). Ovaj period se karakteriše mogućnošću da životinja potpuno ozdravi, iako se organizam životinje ne vraća odmah u prvobitno stanje, jer dolazi do normalizovanja i postepenog uspostavljanja izmenjenih funkcija u organizmu. Organizam životinje deluje potpuno zdravo, ali je ipak potrebno da životinja prođe kroz fazu oporavka- *rekonvalescencije*,da bi se u organizmu životinje normalizovale sve funkcije.

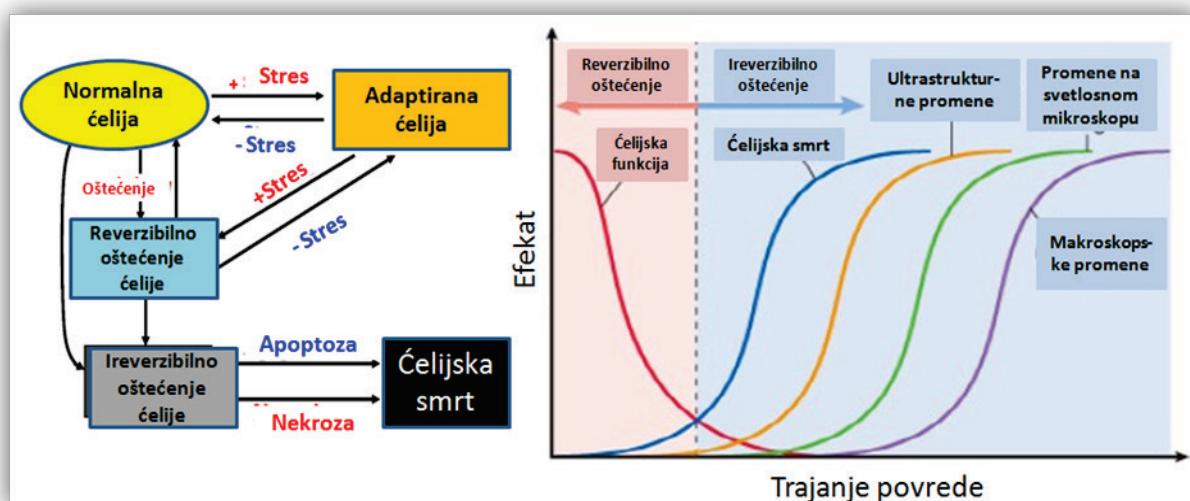
U završnom periodu pored potpunog ozdravljenja može da se javi i nepotpuno ozdravljenje životinje. Ukoliko osnovno oboljenje nije u potpunosti nestalo javlja se nepotpuno ozdravljenje. Kada se desi takva situacija onda organizam koristi svoje kompenzatorne mehanizme da bi mogao da nadoknadi nedovoljnu funkciju obolelog organa. Primer nepotpunog ozdravljenja je pojava anemije, koja je često pratilac preležanih hroničnih bolesti. Nekad se dešava da primarna bolest bude sanirana, ali izazvane promene čine novo patološko stanje.Takov primer postoji kod svinja obolelih od crvenog vetra, kod kojih posle ozdravljenja ostaju trajne promene na srčanim zaliscima, i to prvenstveno na bikuspidalnim.

Završni period može da karakteriše i smrt.Ona može da nastupi kao posledica osnovne bolesti i njenih komplikacija, a predstavlja potpuni poremećaj i prekid funkcija organa.Može da se definiše i kao ireverzibilni prestanak krvotoka i disanja ili prestanak svih funkcija mozga kao celine.Nakon 10 minuta od prestanka krvotoka dolazi do trošenja zaliha kiseonika u mozgu i gubitka svesti.Zbog toga započinju anaerobni metabolički procesi i posle 4-5 minuta, dolazi do iscrpljenja moždanih zaliha glukoze i prestanka stvaranja ATP-a. Nakon prestanka stvaranja energije, prestaje i fiziološka funkcija ćelijskih membrana, mitohondrija i enzima, i započinju ireverzibilna oštećenja mozga.

OPŠTI PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI

OPŠTA REAKCIJA ĆELIJA NA POVREDU I ĆELIJSKA SMRT

U okviru različitih patofizioloških procesa u organizmu dolazi do prilagođavanja funkcionalnih mehanizama na delovanje neke patološke nokse. Funkcionalno prilagođavanje ima svoju morfološku osnovu, koja se dešava na celularnom i subcelularnom–molekularnom nivou. U procesu adaptacije na patološku noksu mogu nastati različite promene na ćelijskom nivou, a te promene se jednom rečju nazivaju povreda ćelije. Odgovor na povredu ima određene opšte zakonitosti, bez obzira na tip ćelija, pa je zbog toga neophodno opisati koje su to opšte reakcije ćelija na delovanje etioloških noksi. Ukoliko se radi o reverzibilnim oštećenjima ćelija može da se vrati u normalne tokove funkcionisanja, međutim kod ireverzibilnih oštećenja nastupa ćelijska smrt. Ćelijska smrt nastaje kada je metabolizam ćelije toliko izmenjen da posle prestanka delovanja patološke nokse ćelija ne može da povrati normalno funkcionisanje. Oštećenje ćelija nastaje mnogo pre nego što se ona mogu detektovati kao morfološke alteracije pod mikroskopom, pa za navedena oštećenja možemo reći da imaju izraženu patofiziološku osnovu.



Slika 6. Dinamika oštećenja ćelije

Uopšteno govoreći postoje četiri ključna mesta na ćeliji gde nastaju oštećenja i to su: ćelijska membra značajna za održavanje integriteta ćelije i procese jonske i osmotske homeostaze; oksidativna fosforilacija i proizvodnja ATP-a u mitohondrijama; sinteza enzimskih i strukturalnih proteina i održavanje integriteta genskog materijala.

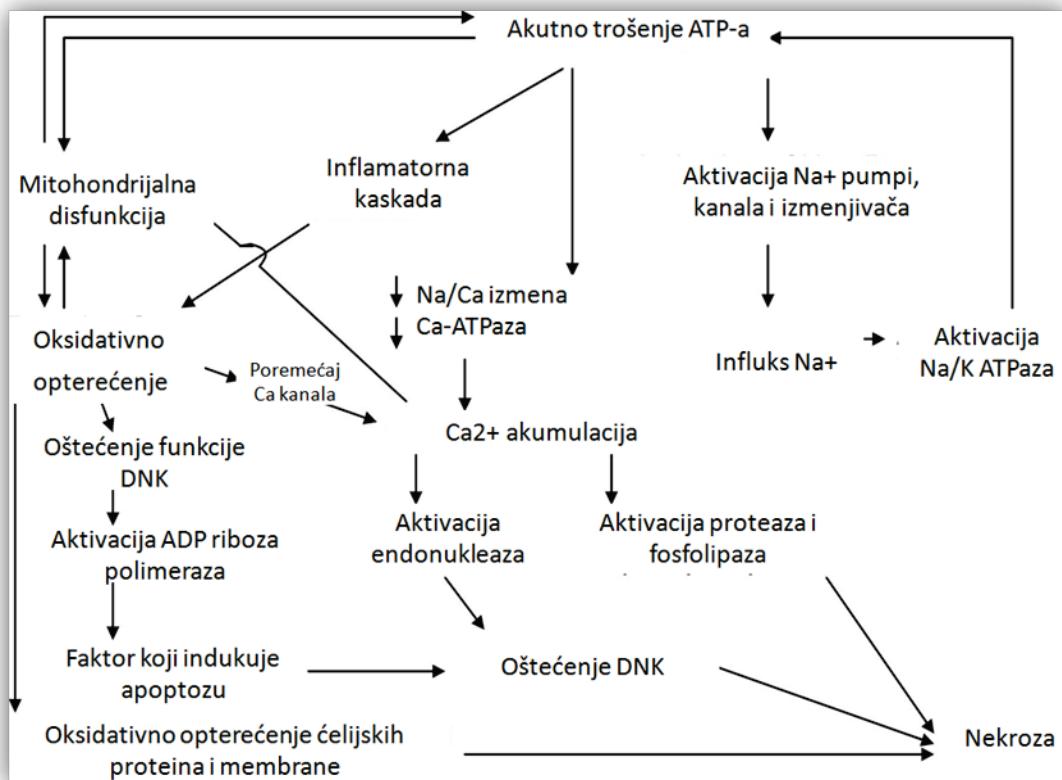
Ćelijska oštećenja mogubiti revetabilna ili ireverzibilna. Reverzibilna ćelijska oštećenja su ona koja mogu nastati usled delovanja neke štetne nokse, a posle prestanka delovanja te nokse

ćelija se vraća u normlani funkcionalni i morfološki opseg. Najčešći oblik reverzibilnog oštećenja ćelije je bubrenje ćelije. Bubrenje ćelije nastaje kao posledica nakupljanja vode usled njenog prolaska kroz selektivno propustljivu ćelijsku membranu. Usled nakupljanja vode dolazi do proširenja cisterne i endoplazmatičnog retikuluma. Drugi primer reverzibilne promene je infiltracija masti u ćelijama, koja je posledica metaboličkog disbalansa. Ćelija se menja i ulazi u proces adaptacije, koja podrazumeva razvoj atrofije, hipertrofije, metaplasije i displazije.

Etiološki faktori na različite načine dovode do oštećenja ćelija. Oslabljenja cirkulacija i uopšteno smanjen dotok kiseonika do ćelije (hipoksija) dovodi do poremećaja na nivou respiratornog lanca ćelija. Hipoksija je vrlo često negativni ishod delovanja velikog broja drugih etioloških faktora. Mehanički faktori mogu dovesti do oštećenja ćelijske membrane, kao što se kod delovanja hiperbaričnog kiseonika oštećuje membrana eritrocita, kada dolazi do njihovog pucanja. Hemijski agensi mogu delovati na više načina, a najčešće direktnim korozivnim i kaustičnim dejstvom na ćeliju, mešanjem u metaboličke tokove ćelije tako što parališu važne enzimatske puteve ili se metabolišu dajući nove toksične metabolite. Infektivni agensi pokreću imuni sistem koji produkuje veliku količinu citokina koji mogu naneti štetu ćeliji. Virusi mogu delovati direktno citolitički. Delecija i aberacija u genomu dovode do malformacije gena i izostanka stvaranja određenih enzima značajnih za funkcionisanje ćelije. Tokom oksidativnog stresa dolazi do ulaska velike količine slobodnih radikala koji smanjuju antioksidativni kapacitet ćelije i dovode do direktnog oštećenja kroz lipidnu peroksidaciju. Poremećaj izohidrije, izojonije i volumena tečnosti može direktno oštetići ćeliju zbog principa difuzije i osmoze, što će biti opisano kod poremećaja metabolizma vode i acidobazne ravnoteže. Gubitak homeostaze kalcijuma u citosolu je značajan zajednički imenitelj kod nastanka smrti ćelije. Naime, prilikom oštećenja ćelije dolazi do povećanog priliva kalcijuma u ćeliju koji aktivira veliki broj enzima kao što su fosfolipaze, proteaze i endonukleaze koji direktno razlažu unutrašnje ćelijske stukture. Gubljenje ATP-a je takođe značajan mehanizam, kada dolazi do povećanog stepena anaerobne glikolize i pada pH vrednosti u ćeliji, sa posledičnim nastankom ćelijskog edema. Oslobađanje enzima iz lizozoma ima značajnu ulogu i procesu lize ćelije. Sve navedeno može dovesti do oštećenja genskog materijala ćelije, što onemogućuje njeno dalje funkcionisanje.

Morfološke posledice koje nastaju u procesu odgovora ćelije na povredu su: defekti ćelijske membrane, otok mitohondrija i endoplazmatičnog retikuluma, intracelularni edem, ruptura lizozoma, pojava autofagolizozoma, odvajanje ribozoma, a okasnijoj irreverzibilnoj fazi i piknoa jedra i liza endoplazmatičnog retikuluma. Morfološke promene biće detaljnije izučavane u okviru patološke morfologije.

Kod ćelijske smrti treba razlikovati nekrozu, apoptozu i autofagnu ćelijsku smrt. Nekroza predstavlja lokalnu patološku ćelijsku smrt, dok je apoptoza proces fiziološkog propadanja ćelija koji je neophodan da bi se održala ravnoteža između proliferacije, diferencijacije i prirodnog odumiranja ćelija. Autofagna ćelijska smrt ili autofagocitoza je poseban vid ćelijske smrti kada dočeklazi do autofagne vakuolizacije citoplazme, što je prisutno u hrskavičavom tkivu, a fiziološki je prisutna u procesu okoštavanja. Kod ove ćelijske smrti nema privlačenja fagocita, kao u ostlim slučajevima.



Slika 7. Etiopatogeneza ćelijске smrti

Pored ćelijске smrti, može se desiti da ćelija usled različitih promena i sposobnosti da se prikrije od imunog sistema domaćina nastavi dalje da se razvija u nepovoljnem pravcu. Tako nastaju kancerske ćelije *Nastanak malignog tumora* rezultat je gubitka kontrole nad ćelijском deobom i proliferacijom. Sponatno ili pod dejstvom različitih fizičkih, hemijskih i bioloških faktora dolazi do promene u strukturi DNA molekula ćelije (promena u rasporedu nukleotida, prekid lanca i sl.) što se naziva mutacijom. Takva ćelija može da izgubi svoju primarnu funkciju pa organizam procesom reparacije nastoji da popravi nastalo stanje, odstranjivanjem promjenjenog DNA molekula odnosno uništavanjem transformisane ćelije pre nastanka njene deobe. Međutim, ukoliko do deobe mutirane ćelije dođe pre reparacije (posebno ćelije koje se brzo dele), oštećena DNA koristi se kao šablon za dalju DNA replikaciju. Patološke ćelije proliferišu i stvaraju se paraneoplastični čvorici, od kojih će se neki razviti u tumore. Proces kancerogeneze prolazi kroz nekoliko stadijuma: 1. Stadijum inicijacije—nastaje kao posledica ireverzibilne promene genetskog materijala (DNA) ćelije usled interakcije sa nekom kancerogenom materijom; 2. Stadijum promocije—u ovom stadijumu kao posledica dejstva nekog drugog kancerogena (ne onog koji je izazvao promenu u genetskom materijalu) tzv. promotera, dolazi do stimulacije razvoja primarno izmenjene ćelije. Promocija dakle nije rezultat vezivanja ili promene DNA i 3. Stadijum proliferacije karakteriše ubrzan rast, invanzivnost i nastanak metastaza.

Različiti organski sistemi reaguju različito na oštećenja. U glomerulima bubrega se može javiti nekroza, proliferacija ćelija i bazalne membrane, infiltracija leukocita, smanjena vaskularna perfuzija, povećana propustljivost krvnih sudova, atrofija i fibroza glomerulskog klupka. Bubrežni tubuli pokazuju znake degeneracije, apoptoze i nekroze kao i atrofije uz zadebljanje bazalne membrane i razvoj kompenzatorne hipertrofije. Intersticijum bubrega pokazuje znake edema, krvarenja, zapaljenja i fibroze, a krvni sudovi znake tromboze, skleroze ili hipertrofije endotelnih ćelija. Koštana srž može reagovati razvojem hipoplazije, hiperplazije, displazije, aplazije ili neoplazije, dok ćelije krvotoka mogu pokazati znake povećane destrukcije uz sklonost ka krvarenjima, nastanak neoplazija ili promena u distribuciji i funkciji ćelija. Ozleda krvnih sudova dovodi do interakcije između krvnog endotela i glatke muskulature. Nakon ozlede endotel se odvaja od bazalne lamine čime se omogućuje povećana permeabilnost krvnih sudova i prelaz sadržaja krvi u subendotelijalni prostor. Endotelne ćelije mogu ući u proliferaciju i pokriti krvni sud u slučaju povrede. Glatki mišići imaju ulogu u stvaranju kolagena, elastina i proteoglikana, a vrše i aktivaciju monocita. Endotelne ćelije luče prostacikline. Srčani mišić ima ograničene mogućnosti reakcije na ozledu. Razlikujemo reverzibilne morfološke promene u vidu hipertrofije i atrofije, razvoj masne degeneracije ili vakuolarne degeneracije, a kod letalnog oštećenja imamo razvoj apoptoze i nekroze. Neuroni predstavljaju posebno osjetljive ćelije na ozledu. Razlog je taj što u neuronima nema dovoljno rezervi glukoze, pa preživljavanje neurona zavisi od adekvatnog dotoka krvi iz koje dolazi glukoza. Druga karakteristika ovih ćelija je da su posebno osjetljive na delovanje oksidativnog stresa i slobodnih radikala, pa su jako osjetljivi na ishemiju, kada se značajno remeti produkcija ATP-a. Neuroni su jako osjetljivi na delovanje ekscitotoksina, odnosno materija koji stimulišu neurone kao što su aspartat i glutamat, a velik količina ovih materija može uništiti ćeliju. Kao posledica oštećenja nervne ćelije može se naći hromatoliza i aksonalna ozleda, ishemična promena, povećanje tela ćelije kod bolesti nakupljanja u različitim bolestima starenja i degenerativnim bolestima, stvaranje inkluzija kod različitih virusnih infekcija (npr.besnila) kao i citoplazmatska vakuolarizacija kao kod na primer bolesti goveđe spongioformne encefalopatije.

PATOFIZIOLOGIJA HIPOKSIJE, REPERFUZIJE I HIPEROKSIJE

Hipoksija i reperfuzija

Hipoksija (lat. *hypoxia*) je stanje koje se karakteriše opadanjem parcijalnog pritiska kiseonika, tj. smanjenom molekularnom koncentracijom kiseonika u ćelijama i tkivima organizma. Hipoksija predstavlja značajan okidač za oštećenje ćelija, koji se na kliničkom nivou vide kao ishemija unutrašnjih organa i nastanak infarkta ili gangrene. Poznat je nastanak moždanog i srčanog udara sa različitim nivoom oštećenja ovih ćelija, koji nastaje brzo, jer su ćelije ovog tkiva veliki potrošači kiseonika. Oštećenja tkiva usled delovanja hipoksije mogu biti reverzibilna i ireverzibilna. Stanja koja su usko vezana sa hipoksijom su ishemija – smanjeno snabdevanje tkiva krvlju, hipoksemija – smanjen parcijalni pritisak kiseonika u tkivu, dok se potpuni nedostatak kiseonika u tkivu naziva anoksija. Cijanoza se javlja kao znak hipoksije.

Uzorci koji dovode do hipoksije i ostalih prodrženih promena su različiti. Hipoksija nastaje zbog delovanja sledećih faktora: ishemija, anemija, bolesti pluća, smanjen parcijalni pritisak kiseonika u atmosferskom vazduhu, nemogućnost iskorišćavanja kiseonika iz krvi (trovanje ugljen-monoksidom, trovanje cijanidima), fizički napor i dr. Uzroci koji dovode do ishemije su uglavnom vezani za krvotok: ateroskleroza, trombo-embolija, hipotenzija, spoljna kompresija krvnog suda tumorom, edemom i sl., embolija tumorskim ćelijama, amnionskom tečnošću ili parazitima itd, krvarenje, tahikardija i dr. Hipoksemija je uzrokovana različitim bolesnim stanjima i procesima na respiratornim organima: Smanjen sadržaj kiseonika u udahnutom vazduhu, alveolarna hipoventilacija (astma, hronična opstruktivna bolest pluća, depresija respiratornog centra, opstrukcija vazdušnih puteva, mišićna slabost), poremećaj razmene gasova na alveolo-kapilarnoj membrani, poremećaj odnosa ventilacija/perfuzija, i dr. Anoksija nastaje kao posledica delovanja faktora koji sprečavaju dotok vazduha u respiratorne organe: zapušenje respiratornih putova, davljenje, utapanje, povećani pritisak na grudni koš.

Hipoksična hipoksija predstavlja one vrste hipoksije kod kojih do alveola ne stiže dovoljna količina kiseonika. Anemijska hipoksija predstavlja stanja koja su izazvana poremećajem transporta kiseonika hemoglobinom, jer u anemijama postoji nedovoljna količina ili oštećenje hemoglobina. Ishemična hipoksija (zove se još i zastojna, stagnaciona ili cirkulaciona) nastaje kao posledica poremećaja cirkulacije koje dovodi do smanjene perfuzije tkiva, kada u početku dolazi do porasta difuzije kiseonika, ali vremenom opadaju i perfuzija krvlju i difuzija kiseonika pa se razvija hipoksija. Ishemična hipoksija nastaje usled srčane insuficijencije ili insuficijencije cirkulacije kod bolesti perifernih krvnih sudova ili postojanja šoka; a smanjenje koncentracije kiseonika dovodi do lokalne ishemije. Histotoksična (tkivna) hipoksija nastaje kada postoje dovoljne količine kiseonika, ali tkiva ne mogu da ga koriste, što se dešava kod oštećenja oksidativnih enzima u ćelijama kod delovanja nekih otroba i anestetika, kao i kod deficit B vitamina. Kod ovih stanja se može naći i visok nivo koncentracije kiseonika u venskoj krvi jer ga

tkiva ne koriste (alkaloza). Hipoksija može nastati i kao posledica povećane potrošnje kiseonika kod intenzivnog mišićnog rada, kod tkačkih ili radnih životinja.

Kao posledica hipoksemije dolazi do promene u generalnoj i plućnoj cirkulaciji. U opštoj cirkulaciji kao odgovor na hipoksiju javlja se vazodilatacija, kojom se omogućuje veći priliv krvi u cilju kompenzovanja hipoksije. Za razliku od ostatka organizma, u plućnoj cirkulaciji dolazi do vazokonstrikcije krvnih sudova (hipoksična plućna vazokonstrikcija).

Tokom hipoksije prelazi se sa anaerobnog na anaerobni metabolički put glukolize sa stvaranjem laktata. U aerobnom putu preko oksidativne fosforilacije i Krebsovog ciklusa stara se 38 molekula ATP od jednog molekula glukoze. ATP održava stabilnost ćelije tako što povećava stabilnost ćelijske membrane održavajući kalijum na visokoj koncentraciji u ćeliji, dok koncentracije kalcijuma, natrijuma i hlorida ostaju niske intracelularno. Kod hipoksije dolazi do potrošnje glikogena i zaliha ATP-a i ćelije ulaze u anaerobni metabolizam, kada opada pH. Tada se remeti integritet membrane uz poremećaj funkcije jonske pumpe, pa natrijum i hlor ulaze u ćeliju, povlačeći za sobom vodu i izazivajući edem ćelije. Ovaj proces može biti reverzibilan, a ako se i dalje nastavljaju ovi uslovi dolazi do pucanja ćelije i oslobađanja njenog sadržaja u međućelijski prostor. Što su ćelije više diferentirane teže podnose hipoksiju, jer brže troše energente. Tako ćelije CNSa u prosu za nekoliko minuta potroše energente i ulaze u anaerobni proces, dok je nekoliko sati potrebno hepatocitima.

Sledeći bitan faktor je propuštanje jona kalcijuma iz ekstracelularnog u intracelularni prostor izazivajući akumuliranje kalcijuma u ćeliji. Povećanje kalcijuma u ćeliji nastaje kao posledica depolarizacije voltažno zavisnih kalcijumovih kanala i oslobađanja ekscitatornih aminokiselina, drugi bitan mehanizam je nedostatak ATP-a i inhibicija ATP-zavisnog ispumpavanja kalcijuma iz ćelije u ekstraćelijski prostor, dok je treći mehanizam vezan za smanjeno preuzimanje aktivnog kalcijuma iz citosola od strane mitohondrija i endoplazmatičnog retikuluma.

U sledećim fazama dešava se peroksidacija membranskih lipida i usled oksidativnog stresa dolazi do unakrsnog vezivanja membranskih proteina obrazovanjem disulfidnih veza. Kao posledica toga menja se aktivnost jonskih kanala i proteina u membrani, što dovodi do daljeg ireverzibilnog oštećenja ćelije. Zbog povećane količine kalcijuma u citosolu aktiviraju se fosfolipaze, kada dolazi do razgradnje fosfolipida, posle čega biva stimulisana pasivna neselektivna propustljivost ćelijske membrane.

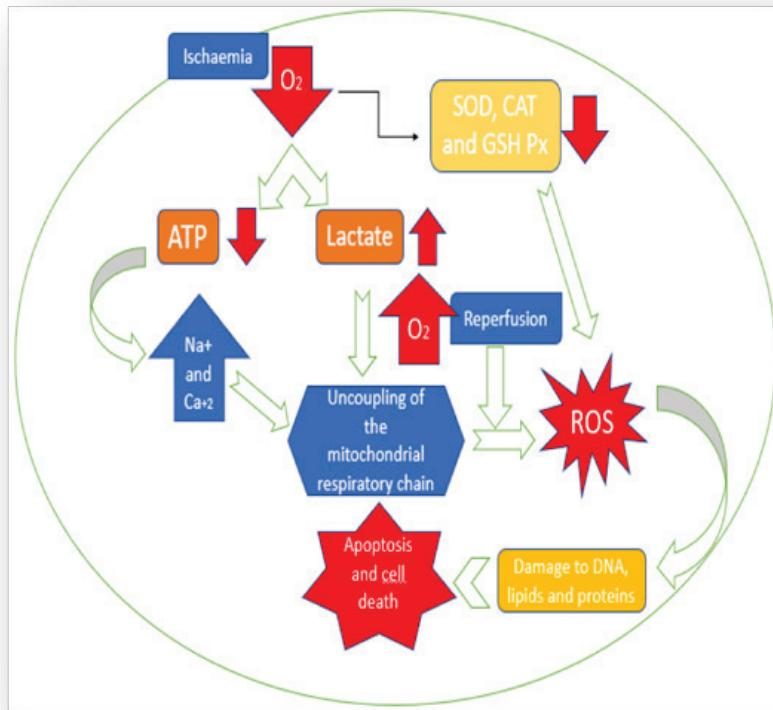
Hipoksija je u tesnoj vezi sa proizvodnjom slobodnih radikala. Slobodni radikali su molekuli, odnosno delovi molekula sa nesparenim elektronom u spoljašnjoj orbitali, zbog čega su veoma reaktivni i mogu pokrenuti peroksidaciju lipidnih membrana i genskog materijala, što dovodi do oštećenja ćelija. Centralno mesto za nastanak slobodnih radikala su mitohondrije, koje bivaju brzo oštećene tokom hipoksije. Kao posledica oštećenja mitohondrija dolazi do nagomilavanja arahidonske kiseline i nepotpune redukcije kiseonika kada nastaje superoksidni anjon kiseonika u mitohondrijama. Ovako nastaju brojni radikali, a situacija je dodatno otežana njihovim smanjenim eliminisanjem i nesposobnošću ćelije da se zaštiti preko tzv. "enzimskih čistača" (superoksid dizmutaze, katalaze i dr.). Ponovno uspostavljanje krotoka (reperfuzija) i povećanje dotoka svežeg kiseonika u ishemično područje može delovati dodatno štetno, jer

kiseonik omogućuje stvaranje slobodnih radikala, kada dolazi do oštećenja tkiva i edema nakon hipoksije.

Iako opisana reperfuzija može predstavljati rizik za pokretanje kiseoničkih slobodnih radikala, smatra se das u oštećenja u hipoksiji reverzibilna sve dok je moguće pravovremeno ponovno uspostavljanje cirkulacije i oksigenacije tkiva (reperfuzija i reoksigenacija). Sa ćelijskog nivoa ireverzibilni procesi nastaju kod značajnog oštećenja mitohondrija i ćelijske membrane. Smatra se da su promene u ćelijskoj membrani izazvane slobodnim radikalima dominantan razlog za aktiviranje kaskade koja dovodi do ćelijske smrti, a koja je opisana u predhodnom poglavlju.

Reperfuzija ishemijskih tkiva često je povezana sa mikrovaskularnim povredama, posebno zbog povećane propustljivosti kapilara i arteriola koje dovode do povećanja difuzije i filtracije tečnosti kroz tkiva. Aktivirane endotelne ćelije proizvode više reaktivnih vrsta kiseonika, ali manje azotnog oksida nakon reperfuzije, a neravnoteža rezultira naknadnim inflamatornim odgovorom. Upalni odgovor je delimično odgovoran za oštećenje tokom reperfuzijske povrede. Bele krvne ćelije, koje je novo-vraćena krv donela u to područje, oslobađaju mnoštvo inflamatornih faktora kao što su interleukini, kao i slobodni radikali kao odgovor na oštećenje tkiva. Obnovljeni protok krvi ponovo uvodi kiseonik u ćelije koji oštećuje ćelijske proteine, DNK i plazminu membranu. Oštećenje ćelijske membrane može zauzvrat prouzrokovati oslobađanje više slobodnih radikala. Takve reaktivne vrste takođe mogu da uključe apoptozu. Bele krvne ćelije se takođe mogu vezati za endotel malih kapilara, ometajući ga i dovodeći do veće ishemije. Druga hipoteza bi bila da tkiva obično sadrže sredstva za uklanjanje slobodnih radikala kako bi se izbegla oštećenja oksidirajućim vrstama koje se obično nalaze u krvi. Ishemijsko tkivo smanjuje funkciju ovih čistača zbog povrede ćelija. Jednom kada se protok krvi ponovo uspostavi, vrste kiseonika sadržane u krvi oštetiće ishemijsko tkivo jer je funkcija čistača smanjena.

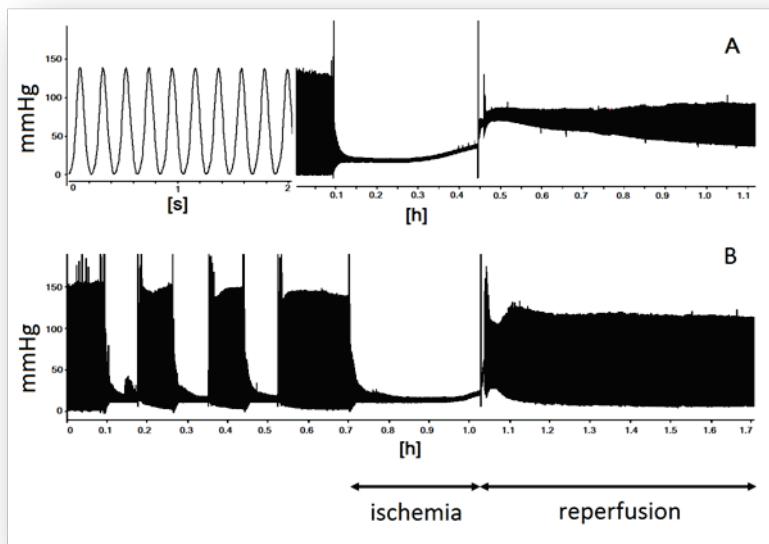
Reperfuzijska povreda igra glavnu ulogu u biohemiji hipoksične povrede mozga kod moždanog udara. Slični procesi otkazivanja uključeni su u otkazivanje mozga nakon srčanog zastoja. Smatra se da su ponavljeni napadi ishemije i reperfuzijske povrede faktor koji dovodi do stvaranja i neuspeha zarastanja hroničnih rana kao što su rane na pritisku i čir na dijabetičkom stopalu kod ljudi, kao i čir papka. Kontinuirani pritisak ograničava snabdevanje krvlju i uzrokuje ishemiju, a upala se javlja tokom reperfuzije. Kako se ovaj postupak ponavlja, na kraju oštećuje tkivo dovoljno da izazove ranu. Bolesti kao što su osteoarthritis, nekrotizirajući enterokolitis novorođenčadi, Alchajmerova bolest i druge degenerativne bolesti CNSa, perinatalne hipoksične encefalopatije imaju u osnovi hipoksiju i reperfuziju kao mehanizam povrede. Izvođenje hirurških zahvata kao što je transplantacija organa, hirurgija velikih krvnih sudova ili hirurgija kod torzije materice ili gravidnog roga mogu imati za posledicu odbacivanje organa, reperfuzione povrede ostalih organa i velikih krvnih sudova ili neplodnost usled reperfuzione povrede jajnika i materice. Reperfuzija može da izazove i sistemsko zatajivanje organa.



Slika 8. Ishemija-reperfuzija i oštećenja u oksidativnom stresu (DOI: 10.15761/CRT.1000260)

Ishemijsko predkondicioniranje (IPC) je eksperimentalna tehnika za stvaranje otpornosti tkiva na gubitak snabdevanja krvlju i kiseonikom. U osnovi ove metode je proces kojim ponovljene kratke epizode ishemije štite miokard od naknadne ishemijske povrede. Metod je opisan osamdesetih godina XX veka. Anesteziranim psima izvršena je 5-minutna okluzija koronarnih arterija, praćenih 5-minutnim periodom reperfuzije pre početka 40-minutne trajne okluzije koronarne arterije. Kontrolne životinje nisu imale takav period ishemijskog prekondicioniranja i imale su infarkte mnogo većeg obima u poređenju sa oglednom grupom. Novija istraživanja pokazuju da različiti metabolički disbalansi i drugi etiološki faktori mogu dovesti do smanjene otpornosti tkiva na kratke ishemijske povrede, što dalje dovodi do nastanka sklonosti ka velikim povredama izazvanih ishemijom i reperfuzijom.

Mnoge kliničke tehnike kao što je hibernacija ili veštačka koma imaju za cilj da zaštite organizam od reperfuzionih povreda.



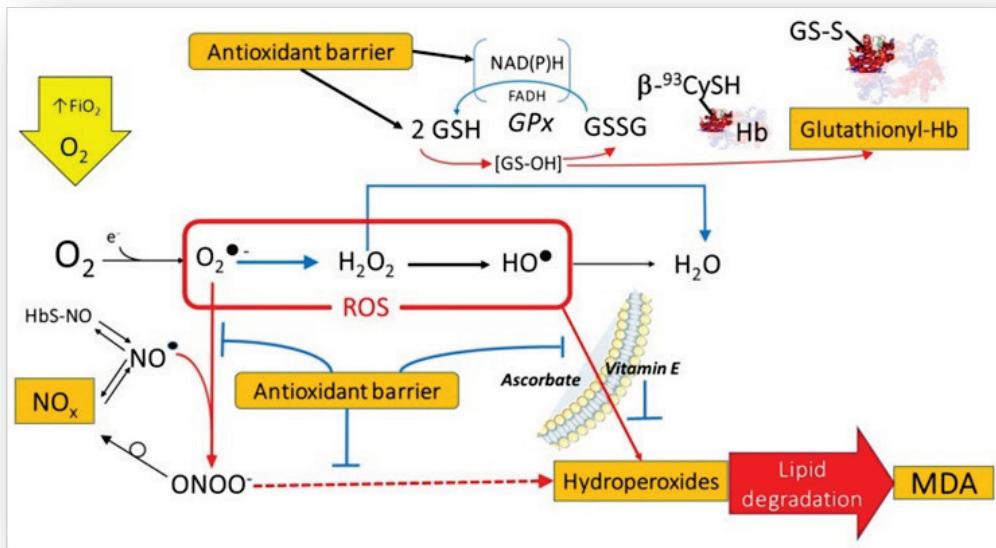
Slika 9. Ishemijsko prekondicioniranje srca i odgovor posle reperfuzije

Hiperoksija

Hiperoksija je povišena koncentracija kiseonika u organizmu. Ovakvo stanje se retko prirodno dešava i najčešće je posledica primene hiperbaričnog kiseonika u terapijske svrhe. Kako je davanje kiseonika neophodna mera bilo tokom inhalacione anestezije, bilo tokom boravka novorodenčadi u inkubatori ili kod drugih kliničkih indikacija u veterinarskoj medicini, potrebno je poznavati patofiziologiju hiperoksije.

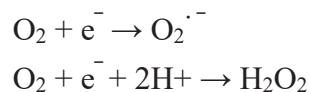
Organizam ima razrađen veliki broj mehanizama kako bi se zaštitio od oksidacionih procesa unutar ćelije, što čini kroz ograničenje transporta kiseonika. Ova ograničenja su vrlo aktivna čak i kod postojanja izražene hiperoksije. Razlog za razvijene mehanizme zaštite leži u činjenici da je kiseonik metabolički gas difuzno raspoređen u aerobnim organizmima. On je oksidans u ćeliji i ima izuzetno veliku sposobnost da prima elektrone, te kao takav može naneti značajna oštećenja u organizmu. Zaštita od lošeg dejstva kiseonika vrši se na nekoliko nivoa koji uključuju: plućno-krvnu barijeru, kontrolu protoka krvi od strane autonomnog nervnog sistema, transport od kapilara do ćelije, kontrola oksidacionih reakcija i antioksidativna zaštita. Prva linija odbrane od hiperoksije je alveo-kapilarna membrane u plućima. Rad ove membrane zavisi od sledećih faktora: razlika (gradijent) pritiska između alveolarnog vazduha i krvi i koeficijenta rastvorljivosti kiseonika u plazmi i difuzionom površinom alveolarne membrane pluća (koja iznosi 90-100m²). Kod višednevne hiperoksije u plućima nastaje zadebljanje aveolokapilarne membrane i smanjenjem vitalnog kapaciteta, a u cilju smanjenja difuzije kiseonika. Ovaj mehanizam je reverzibilne prirode, a ako se nastavi sa hiperoksijom razvija se Loren-Smitov efekat. Sledеća linija odbrane je autonomna nervna kontrola protoka krvi koja se zasniva na činjenici da centralni i periferni hemoreceptori koji su smešteni u zidu krvnih sudova (karotidna i

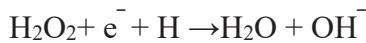
aortna tela) reaguju na promene količine kiseonika i ugljendioksida rastvorenog u plazmi. Na osnovu ovoga simpatički i parasimpatički autonomni nervni sistem kontroliše tonus i promenje prekapilarnih krvnih sudova kako bi regulisao krvni pritisak i količinu kiseonika koja će doći do ćelija i tkiva. Porast kiseonika dovodi do vazokonstrikcije u svim krvnim sudovima u telu osim u plućima u kojima se odvija suprotan proces, kada u hiperoksiji krvni sudovi pluća reaguju vazodilatacijom a u zonama hipoksije, hipoksičnom plućnom vazokonstrikcijom. Treća linija odbrane je transport kiseonika između kapilara i ćelije i on se obavlja difuzijom po istom principu kako i u plućima, u skladu sa razlikom (gradijentom) pritisaka gasova. Četvrta linija je kontrolisana oksidaciona reakcija koja uključuje stepenasti sistem citohrom oksidaza na nivou mitohondrija. Peta linija odbrane je antioksidativna odbrana, koja podrazumeva uključivanje čistača kiseoničkih radikala koji su zapravo enzimi. Za neutralizaciju superoksidnih aniona, vodonik peroksida i lipidne peroksidacije značajni su: superoksid dismutaza (SOD i ECSOD), Katalaza (KAT), glutation peroksidaza (GSH-Px) i glutation reduktaze (GR). Postoji i egzogena linija antioksidativne odbrane, koju čine neenzimske materije koje neutrališu slobodne radikale (npr. vitamin E, vitamin C, glutation (GHS), koenzim Q10).



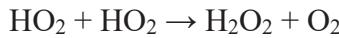
Slika 10. Mehanizmi zaštite od hiperoksije

Najbolji način da se objasni kiseonična toksičnost je univalentni put redukcije. Redukcija kiseonika u vodu zahteva četiri elektrona i intermedijate, koji su reaktivniji od samog kiseonika. Put univalentne kiseonične redukcije može se predstaviti na sledeći način:





Vidi se da je u prvoj reakciji proizvod superoksid, anjon radikal O_2^- , u drugoj hidrogenperoksid, a u trećoj hidroksilradikal OH^- . H_2O_2 je od ranije poznat kao produkt biološke reakcije O_2 , O_2^- i OH . O_2^- i OH su produkti živih ćelija. O_2^- oslobađaju mitohondrije i hloroplasti, čak i ćelije fagocita. Kada je u vodenom sistemu, odmah nastaje H_2O_2 , jer nije stabilan pored O_2 i H_2O_2 . Zato je O_2^- konjugovana baza slabe HO_2^- kiseline. Reakcija i njihove konstante izgledale bi ovako:



$$K_2 = 7.6 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{S}^{-1}$$

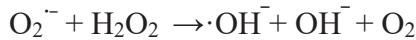


$$K_2 = 8 \times 10^7 \text{ M}^{-1}\text{S}^{-1}$$

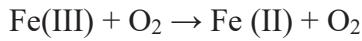


$$K_2 < 1.0 \text{ M}^{-1}\text{S}^{-1}$$

Ako se posmatra reakcija koja je poznata pod imenom Haler Weissova, a izgleda ovako:



može se reći da je to jedan zavisan proces, jer je uslovljen delovanjem katalaze kompleksa gvožđa. Katalaza ove reakcije bi bila:



U prvoj reakciji je jasno da O_2^- redukuje ferični kompleks. Druga reakcija se naziva Fentonova. Za OH je karakteristično da stupa brzo u reakciju sa svim organskim komponentama. Nastanak OH grupe kao posledica međureakcije O_2 i H_2O_2 bio bi dovoljan da potvrdi toksičnost kiseonika, ali tu postoji i druga opasnost u istom pravcu, a to je enzimatična oksigenacija koja proizvodi i O_2^- i H_2O_2 usled peroksidacije polinezasićenih masnih kiselina. Tako se O_2 kao moćni oksidant javlja kao još veća opasnost, jer reaguje vrlo brzo na duplim ugljenik-ugljenik vezama i napada polinezasićene masne kiseline u ćelijskim membranama i tako prouzrokuje dispro-porcijsko oštećenje ćelijske membrane (19).

Postoje enzimi koji sadrže katjone metala ili supstancije kao što su flavini, na čijoj se aktivnoj strani obavlja multivalentna redukcija kiseonika, bez oslobađanja intermedijata. Najveći deo unetog kiseonika, kod svih aeroba, redukuje se citohrom-C oksidazom, koja sadrži hem i bakar na aktivnim delovima i stranama, a vrši redukciju O_2 do vode. Kada bi sve redukcije kiseonika isle ovim putem, ne bi bilo toksičnosti kiseonika. Zbog oštećenosti H_2O_2 , organizam ne dozvoljava njegovo nakupljanje, a ono se otklanja dejstvom enzima katalaze i peroksidaze.

Katalaze mogu da upotrebe samo H_2O_2 kao izvor elektrona za redukciju, dok peroksidaze koriste varijetete ostalih reduktanata.



Nedostatak katalaze može da se kompenzuje povišenjem peroksidaze. Čovek ima visok nivo katalaza u jetri, bubrežima i krvi, a veoma malo u mozgu, tiroidei i testisima. Zato je uklanjanje H_2O_2 iz tkiva jedan od sigurnih znakova dobre funkcije cirkulacije krvi i CO_2 . Kao zaključak može se reći da, kada postoji vrlo visok nivo H_2O_2 , nastaje peroksidaza, a ako je niži, onda katalaza.

U eksperimentima vršenim na životinjama, koje su izlagane hiperbaričnoj oksigenaciji do smrti, nađene su zнатне promene na surfaktantu, povezane sa oštećenjem pluća. U hiperbaričnoj oksigenaciji, pored ove pomoći, koju kiseonik čini povređenom i obolelima mora se sve vreme misliti i na njegovu toksičnost, koja se takođe može javiti, iako se kiseonik koristi pod pritiskom koji nije veći od jedne atmosfere. Bez obzira na kliničku manifestaciju, svi takvi događaji odvijaju se na ćelijskom nivou. Kiseonik u koncentraciji nižoj od 60% i pod pritiskom od jedne atmosfere je bez toksičnih dejstava. Ova pojava se ne odnosi na nedonoščad, jer je za njih maksimalna koncentracija do 40% pri istom pritisku, bez toksičnih dejstava.

Ako se radi o zdravom, odrasлом организму, granice kod uzimanja čistog kiseonika bez ikakvog oštećenja, su sledeće: pod pritiskom od jedne atmosfere-kiseonik može da se udiše četiri časa, pod pritiskom od dve atmosfere-kiseonik može da se udiše tri časa ipod pritiskom od tri atmosfere-kiseonik može da se udiše dva časa.

U toku radu sa kiseonikom, najbolje je držati se pravila: davati kiseonik samo onoliko koliko je potrebno, jer iako je neophodan za život, u većim količinama kiseonik je toksičan za svaku živu ćeliju. Kod trovanja kiseonikom, pošto se promene dešavaju na ćelijskom nivou, smatra se da su tada zahvaćeni sistemi organa. Zbog svoje izuzetne kompleksnosti i čestog preplitanja simtoma, simptomatologija trovanja kiseonikom je sistematizovana na sledeći način: 1. Zadržavanje oksidacije glukoze, fruktoze i lakteze; 2. Sputavanje hemoreceptora u aorti i glomus coraticumu; 3. Povećanje tonusa vagusa i smanjenje minutnog volumena srca; 4. Dilatacija krvnih sudova pluća; 5. Konstrikcija, na prvom mestu, cerebralnih i renalnih krvnih sudova; 6. Pojava tonično - kloničnih grčeva; 7. Plućni edem, atelektaza, alveolokapilarna blokada.

Uticaj hiperbaričnog kiseonika daje simptome CNS-a, respiratornog sistema, a opisane su i promene na očima. Pol Ber (1833-1886) je prvi ispitivao toksični efekat kiseonika pod pritiskom, a efekti koje on izaziva nazivaju se Berovi efekti. Ber je prvo bitno opisao da se toksičnost kiseonika na CNS, manifestuje na pritiscima > 3 atmosfere, ali su kasnija istraživanja pokazala da se ona može javiti i na nižim pritiscima, što uglavnom zavisi od dužine izlaganja. Toksične promene u CNS uglavnom su izazvane oksidacijom i polimerizacijom ćelijskih enzima, što dovodi do njihove inaktivacije, i dovodi do oštećenja funkcija CNS. Loren Smit je opisao toksično delovanje kiseonika na pluća 1899. godine. Loren-Smitov efekat kaže da se toksično dejstvo kiseonika na plućima javlja najčešće nakon dugotrajnog izlaganja pritisku kiseonika $> 0,5$ ATA. Simptomi sejavljaju nakon latentnog perioda, čije trajanje se skraćuje sa povećanjem (PaO_2), a prvi znaci toksičnosti se kod većine ljudi mogu javiti posle 10 časova izlaganja

kiseoniku na pritisku od 1 ATA. Producena i/ili visoka koncentracije kiseonika može oštetiti epitel pluća, izazvati pojavu unutar alveoarnog otoka, koji prati tranzitorno zadebljanje zida alveola, a kasnije i njihova fibroza, što u krajnjem ishodu dovodi do poremećaja funkcije i atelektaze pluća. Najznačajnija promena na očima pod dejstvom hiperoksije je retrolentalna fibrolazija. To je razvojni, proliferativni poremećaj krvnih sudova koji se javlja kod nepotpuno razvijenih krvnih sudova koji snabdevaju mrežnjaču. Ovo oboljenje nastaje kod novorođene dece koje moraju posle rođenja da provedu u inkubatoru, gde primena kiseonika u visokoj koncentraciji iznad 40% u periodu 1-2 dana dovodi do ovakvih promena, a što je telesna masa prerano rođenog deteta manja to su izgledi za ovu vrstu poremećaja veći. Ova deca razvijaju kasnije i hroničnu bolest pluća i intraventrikularne hemoragije. Promene na očima nastaju jer vaskularizacija mrežnjače nije završena sa rođenjem, već se nastavlja i posle rođenja. Kiseonik izaziva vazokonstrikciju (koja je izražena u delovima koji se poslednji vaskularizuju a to je temporalni deo mrežnjače), pa može nastati anoksija i oštećenje endotela krvnih sudova. Kada prestane terapija kiseonikom, krvni sudovi se regenerišu u zahvaćenom području iza mrežnjače. Dilatacija i ruptura ovih krvnih sudova može dovesti do krvarenja u staklastom telu ili mrežnjači, fiboze i adhezija što može dovesti do oštećenja mrežnjače i pojave slepila.

Akutno trovanje kiseonikom koje se javlja u obliku oksigenskih konvulzija ili kiseoničnog grča, uočava se i prepoznaje po simptomima neuroloških ispada. Nastaje ukoliko se kiseonik upotrebljava pod većim pritiskom od tri ili više ATA u dužem vremenskom periodu. Početak simptoma se ispoljava u vidu lakog podrhtavanja i fas-cikulacijama muskulature lica i vrata, koje polako prelaze u konvulzije, u manifestnu epilepsiju, disanje postaje površno, a završni stadijum vodi srčanoj aritmiji i komi. U EEG se uočavaju promene, koje su tipične za „grand-mal”. Grčevi, koji se javljaju, mogu da se spreče davanjem muskularnih relaksanata, barbiturata ili antikonvulziva pod kontrolom. Otpornost prema kiseoniku povećavaju sve antialkoholične droge, kao što je antabus.

Permanentna oštećenja na moždanim ćelijama se mogu naći i bez pojave kon-vulzije. U nervnim ćelijama mozga pacova histološke promene se javljaju jedan sat nakon generalizovanih toničnokloničnih konvulzija izazvanih izlaganjem hiperbaričnom kiseoniku. Tipična predilekciona mesta za promene izazvane kiseonikom pod visokim pritiskom pripadaju: formatio reticularis, colliculus inferior, nucleus cochlearis i corpus mamillare. Ove lezije ne utiču na nastale disajne smetnje koje se simultano vide, niti na one koje rezultiraju konvulzijama, mada su najčešće one morfološki vidljive. Ovo pojava ukazuje da je promena u celularnom metabolizmu (40).

Pored akutne postoji i hronična forma trovanja kiseonikom koja najčešće nastaje ako se čist kiseonik koristi duže vreme pod normalnim atmosferskim pritiskom od jedne ATA. Javljuju se simtomi respiratornog karaktera i manifestuju se kao edem pluća, atelektaza i pneumonija, a isčezavaju nakon nekoliko dana.

Udisanje kiseonika pod povišenim pritiskom podrazumeva svaki pritisak koji je viši od 760 mmHg ili jedne atmosfere. Ako se radi o pritisku od tri ATA, onda je sadržaj kiseonika u

krvi sledeći: tri atmosfere su jednake pritisku živinog stuba od 2280 milimetara. Parcijalni pritisak ugljen-dioksid u alveolama je 40 mmHg, koji se u hiperbaričnim uslovima praktično i ne menja. Funkcija temperature u navedenim uslovima se smatra konstantnom. Ako se od 2280 oduzme 0.87 dobije se vrednost od 2193 mmHg, što predstavlja vrednost alveolarnog pritiska. Kod pritiska od tri ATA, u arterijskoj krvi ima 6.6 volumen procenata kiseonika. Ako se tome doda sadržaj sto posto zasićenog hemoglobina sa 20.4 volumen procenata, dobije se količina kiseonika od 27 volumen procenata i to u fazi inspiracije. Za vreme proticanja arterijske krvi kroz kapilarnu mrežu, dolazi do gubitka kiseonika, koji je poznat pod imenom arteriovenska diferencijacija kiseonika. Vensko zasićenje krvi, pod normalnim uslovima iznosi 14 volumen procenata. Pri potpunom odavanju tkivu, prilikom pasaže kroz kapilare, ova količina kiseonika se menja pri aerobnoj izmeni materije i zadržava se bez promene kiseonika koji je vezan za hemoglobin. Postojanost ovoga dokazao je svojevremeno Boerema i objavio u svom čuvenom delu "Život bez krví". Uspeo je da postigne da se u cirkulaciji eksperimentalne životinje (svinje) nalazi samo plazma, a ipak je bilo dovoljno kiseonika da se životinja sačuva od hipoksije. Praktična primena baš ovog eksperimenta je opravданost lečenja hemoragijskog i traumatskog šoka u hiperbaričnim uslovima. No ipak, difuzija hiperbaričnog kiseonika u graničnim zonama, kao što imamo kod masivnijih infarkta miokarda i mozga, nije se pokazala kao dovoljna da bi se očuvala funkcija. Kod manjih promena, ova terapija je povoljna naročito da se preduprede aritmije i edem mozga. Smatra se da je granica preživljavanja mozga 4 minuta, a ako se predhodno udisao kiseonik pod pritiskom od tri atmosfere granica se produžava na još jedan minut. Po prestanku hiperbarične oksigenacije, funkcije mozga i srca se brže normalizuju.

Prenošenje ugljen-dioksida u hiperbaričnim uslovima je nešto poremećeno, jer hemoglobin, kao što se događa i u normotoničnim uslovima, ne može da bude u redukovanim stanju. CO₂ mora pretežno da bude transportovan kao fizički rastvoren, a to je moguće povećanjem njegovog parcijalnog pritiska u tkivima. Pri pritisku od tri atmosfere kiseonik se fizički rastvara u plazmi u količini od 6 mm na 100 ml krvi. Parcijalni pritisak kiseonika je tada oko 2200 mmHg. U ovakvoj situaciji količina fizički rastvorenog kiseonika je dovoljna da se nadoknadi deficit arteriovenskog kiseonika u uslovima osnovnog prometa materija u organizmu. Rastvorljivost gasa u tečnosti raste sa sniženjem temperature. Količina rastvorenog kiseonika u plazmi se povećava, kada se postigne hipotermija. Tako pri temperaturi od 25°C, ako se daje stopostotni kiseonik pod pritiskom od tri atmosfere, količina rastvorenog kiseonika u plazmi je 7 ml na 100 ml krvi. To je količina dovoljna, da obezbedi snabdevanje svih tkiva organizma, bez korišćenja hemijski vezanog kiseonika. Eksperimenti na životinjama su pokazali da pri udisanju čistog kiseonika, pod pritiskom od 3 ATA, kiseonik vezan za hemoglobin nema značajnu ulogu. Poznavanje delovanja hiperbaričnog kiseonika na respiraciju i krvotok je vrlo važno, pošto parcijalni pritisak kiseonika u alveolama daje ključ za parcijalni pritisak kiseonika u tkivima. Visok kiseonični pritisak u arterijskoj krvi ima uticaja na prenošenje ugljen-dioksida iz tkiva u pluća. Pod normalnim uslovima povišena količina odstranjenog ugljen-dioksida biće vezana za bikarbonat, a istovremeno će jake kiseline oksihemoglobina za vreme prolaska krvi kroz tkivo da se pretvore u redukovani hemoglobin. Kada postoji povećan pritisak za vreme dovoda kiseonika,

sreće se redukcija hemoglobina samo u određenim granicama, a zatim se veliki deo oslobođenog ugljen-dioksida prenosi u fizički rastvorenom stanju. Ovo uslovljava povećan nivo ugljen-dioksida u venskoj krvi i tkivu, što dovodi do stimulacije respiratornog centra i sledstvene hiperventilacije. Već za vreme dovođenja čistog kiseonika, pri atmosferskim uslovima, registruje se hiperventilacija. Utvrđeno je da hiperventilacija provocirana padom arterijskog pritiska CO₂, a ograničena je povišenjem parcijalnog pritiska kiseonika u tkivu. Uvek se nailazi na sniženje pritiska ugljen-dioksida u arterijama od 5 mmHg pri pritisku od 3.5 ATA. Ovo ukazuje da se ne može očekivati visoke retencije ugljen-dioksida u tkivu za vreme korišćenja hiperbaričnog kiseonika.

Preko fizioloških promena disanja, koje se mogu očekivati, povećani pritisak vodi promenama i u mehanici disanja. Gustina udahnutih gasova je povišena, a time raste i struja i turbulencija strujanja u bronhiolarnom sistemu, čime se povećava disajni rad i otpor. Visoki arterijski pritisak kiseonika dovodi do povišenja tonusa *n. vagus-a*, što vodi ka bradikardiji, koja smanjuje minutni volumen srca i za 12-15%. Atropin u ovakvoj situaciji potpuno normalizuje minutni volumen srca. Kod udisanja čistog kiseonika, ako se pritisak od 1 ATA poveća na 3.5 ATA, dolazi do cerebralne vazokonstrikcije i smanjenja krvavljenja iz mozga čak za 15%. Za vreme izlaganja organizma hiperbaričnom kiseoniku, dijastolni pritisak se povećava, verovatno usled perifernog otpora, a sistolni pritisak je, uglavnom nepromenjen.

Distribucija kiseonika, pod normalnim uslovima odvija se na sledeći način: ako se čist kiseonik daje pod pritiskom od jedne atmosfere, onda se radi o izobaričnoj kiseoničnoj terapiji. Pri pritisku od 150 mmHg, hemoglobin je 99-100% zasićen kiseonikom. To znači da, iako raste pritisak kiseonika, on ne može više hemijski da se veže. Povećanjem parcijalnog pritiska kiseonika u alveolarnom vazduhu, povećava se vrednost fizički rastvorenog kiseonika. Pri udisanju čistog kiseonika kod pritiska od jedne atmosfere, pritisak kiseonika u alveolama iznosi 670 mmHg. Ako se pritisak poveća na dve atmosfere, što je moguće u hiperbaričnim uslovima, parcijalni pritisak kiseonika u alveolama iznosi 1430 mmHg. U takvim uslovima ima 2 ml fizički rastvorenog kiseonika u 100 ml krvi. Količina hemijski rastvorenog kiseonika se ne menja. Veća količina fizički rastvorenog kiseonika dovodi do obogaćenja tkiva kiseonikom. Zahvaljujući visokom difuznom gradijentu, ovaj kiseonik ide direktno do hipoksične ćelije. Uvek kada se pominje dekompresiona bolest, ili dekompressionski sindrom, misli se na promene koje su rezultat redukcije ambijentnog pritiska.

Svaka promena pritiska uslovljava fiziološke i biohemiske promene, koje se kreću u dijapazonu od jedva primetnih i krajnje bezopasnih, do onih čija je ozbiljnost takva, da ako se ne reaguje adekvatno, može život da bude ugrožen. Svakodnevno se bogatimo novim saznanjima i pojavama koja proširuju simptome kod ovog stanja, ali i pored značajnih i istraživanja i dostignuća u vezi ove problematike, gde su jednako uključene kako fizika, tako i fiziologija, mi još uvek nemamo dovoljno saznanja da bi smo mogli napraviti jednu sigurnu šemu, koja bi omogućila da se isključe sve nesigurnosti u lečenju. To je razlog što postoji više, čak priznatih dekompressionskih profila, no sama činjenica da ih ima više, govori o prisutnosti jedne doze nesigurnosti. Od brojnih simptoma, koji se iz dana u dan povećavaju može se dogoditi da se kod

ovakvih promena javi samo jedan od njih, odnosno da su izuzetno retka stanja gde su prisutni svi simptomi. Dominantni simptomi su bol u zglobovima, muka, dezorientisanost, motorna slabost, nistagmus, tunelsko viđenje, diplopija i dispnea.

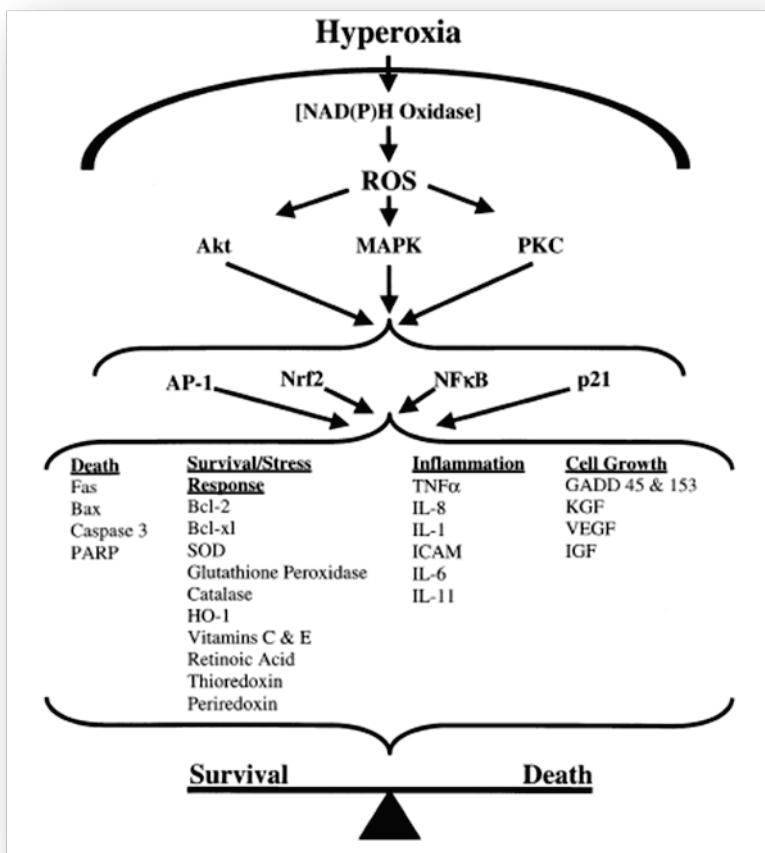
Kod proučavanja ovog stanja, još 1937. godine je primećeno da dolazi i do aglutinacije eritrocita. Smatra se da intraarterijska vazdušna imfuzija dovodi do promene ravnoteže geometrije, tako da trombociti formiraju meke mase agregata na interpolacijama vazduha krv. Prevencija ovih promena je u terapiji heparinom i trombocitnim funkcionalnim inhibitorom, aspirinom. Stanje se donekle menja kod traume eritrocita. Tri fizičke sile mogu da se javi pri povredi eritrocita: promena pritiska, udar za vreme crusha između dve čvrste površine i cepajući stres. Odgovor eritrocita se može evaluirati na sledeći način: bilo otpuštanjem hemoglobina u plazmi ili morfološkim promenama traumatizovane ćelije ili preživljavanje. Za određene promene moraju postojati određeni preduslovi u smislu sile udara i trajanja dejstva te sile. Drugi deo bi se odnosio na kvantitativno merenje, koje bi govorilo o morfološkim promenama pri stresu cepanja. Poznato je da značajne morfološke promene daju manje hemoglobina u sebi. Treći momenat je brzo povlačenje oštećenih eritrocita u slezinu, zapravo povlačenje iz cirkulacije. Morfološke promene eritrocita su put ka hemolitičkoj anemiji, a do hemolize dovode mehanička oštećenja fluidom prilikom regurgitacije. Kraš sindrom daje intenzivnu hemolizu, a posebna pažnja se mora posvetiti dodiru s čvrstom površinom, bez obzira da li je u pitanju centrifugalna sila ili reakcija površina vazduha - krv ili dodiru ćelije uz ćeliju, što se događa pri delovanju sile od hiljadu i pet stotina dina na santimetar kvadratni u vremenu od dva minuta. Osetljivost eritrocita je zapažena čak i kod preparacije vena. Kritičan stres izaziva sila od četiri stotine dina na jedan santimetar kvadratni, mada je u drugim uslovima normalna sila i od pet stotina dina po santimetru kvadratnom. Za vreme stresa, hemoglobin se povećava u plazmi linearno sa vremenom.

Biohemijske, fiziološke i ultrastrukturalne analize pokazuju da je eritrocitna membrana sastavljena od dva sloja lipida spojena sa proteinskim molekulima. Membrana dobro podnosi uniaksijalne deformacije, ali tek pri jačoj ekspoziciji dolazi do hemolize. Smatra se da ova osobina potiče od glukoforinskih molekula, koji ulaze u sastav membrane. Ovaj protein, koji ima ulogu skele za molekule lipida, daje mehanička svojstva membrani, jer fluidnost lipidnih spojeva dozvoljava dinamičke pokrete i interreakciju komponenata membrane. Hemoliza se definiše kao oštećenje membrane eritrocita i izlazak hemoglobina. Intraeritrocitarni fluid se razlikuje od plazme ne samo po proteinskom sastavu, nego i u koncentraciji malih molekula. Transmembranska razlika u jonskom sastavu održava se pasivnim selektivnim permeabilitetom, kao i specifičnim aktivnim procesom transporta u membrani. Pasivni permeabilitet se odvija preko pora različitih dijametara.

Mnogi radovi su potvrdili toksičnost slobodnih radikala, koji modifikujući po-stojanje kiseonika u okolini aerobnog organizma, dovode do ozbiljnih biohemijskih promena, oštećujući ćelije, tkiva i organizam u celini. Poreklom slobodnih radikala smatra se put redukcije kiseonika do vode. Osnovni izvor energije aerobnih ćelija je celularna respiracija. Glicidi, lipidi, proteini se transformišu u acetil-CoA, koji dovodi oksidaciju u Krebsov ciklus, oslobađajući elektrone i

vodonik. Tada se proizvodi energija uz oslobođanje ATP-a, ugljen-dioksida i molekularnog kiseonika, iskorišćenog i redukovani do vode. Slobodni radikali imaju direktn i indirektn toksicitet u odnosu na ćeliju. Direktn se manifestuje u modifikaciji nukleinskih kiselina, rupturi DNA, depolimerizaciji mukopolisaharida i hialironične kiseline i degradaciji kolagena, ali i u enzimatičnoj inaktivaciji, izuzetno oksidacijom sulfihidrilnih grupa, onih koje mogu da menjaju integritet membrana. Indirektn toksicitet se ostvaruje preko lipoperoksidacije. To podrazumeva oksidaciju polinezasićenih masnih kiselina sadržanih u fosfolipidima membrane. To je lančana reakcija sa formiranjem intermedijernih slobodnih radikala, visoko aktivnih i izuzetno toksičnih. Ova reakcija se završava formiranjem aldehida ili sjedinjavanjem dva lipidna radikala ili pak formiranjem jednog cikličnog jedinjenja. Bogatstvo u nezasićenim masnim kiselinama, kako u ćelijskoj membrani, tako i intracelularno, omogućuje da se razumeju i shvate teža oštećenja membrane, koja mogu da dovedu i do smrti ćelije. Takođe je utvrđeno da slobodni radikali mogu da se transportuju na daljinu i da tamo dovedu do poremećaja. Postoje i lekovi koji mogu da se putem svog metabolizma preko jetre, oksidacijom, pojave uz slobodne radikale.

Hiperoksija, zahvaljujući generisanju ROS-a, verovatno utiče na skoro sve ćelijske odeljke i regulatorne nivoe. Na primer, ROS može imati direktn efekte na redoks-reagujuće proteine koji regulišu ključni stres kinaze i faktori transkripcije, na signalnim molekulima kao što je p21, i na translaciju RNK i RNK/protein stabilnost. Postoje potencijalno ključne signalne kinaze izazvane hiperoksijom, kao što su MAPK, PKC ili Akt, koji moduliraju kombinacije faktori transkripcije kao što su članovi AP-1 ili proširena porodica AP-1 da izazove specifične genske reakcije, koji na kraju odlučuju o sudbini ćelije ili organizma. S obzirom na bezbroj odgovora koji se mogu generisati od štetnih nadražaja, poput hiperoksije, ćelija koristi složen i uravnotežen sistem koji uključuje višestruke slojevi signalnih molekula i gena. Potencijalni scenario može uključivati koordinirane uloge aktiviranja ROS-a, ERK1/2 MAPK, zatim AP-1 ili Nrf2, što dovodi do transkripcije gena za odgovor na stres čime dobijamo ćeliju koja se uspešno odupire hiperoksičnim oštećenjima. Istovremeno se mogu aktivirati p21, GADD geni i mobilizacija popravke DNK enzima, što dovodi do zaustavljanja ćelijskog ciklusa i popravljanja hiperoksičnih oštećenja u ćeliji. Putevi koji smanjuju ćelijsku smrt (moduliranjem MAPK-i, proteini porodice Akt ili Bcl-2) ili koji poboljšavaju endogene odbrambene sisteme, poput antioksidanata (SOD, glutation, HO-1, vitamini) i rast čini se da faktori (VEGF, KGF) imaju značajan potencijal kao efikasne terapijske mete. Hiperoksija pomaže mobilizaciju stem ćelija čime povećava plastičnost i prilagodljivost организма, omogućuje vazokonstrikciju bez promene krvno-moždane barijere pa smanjuje inflamaciju, a snabedavanje kiseonikom povećava energetski metabolizam i smanjuje apoptozu. Hiperoksija može u isto vreme pokrenuti i zaštitne i patofiziološke efekte.



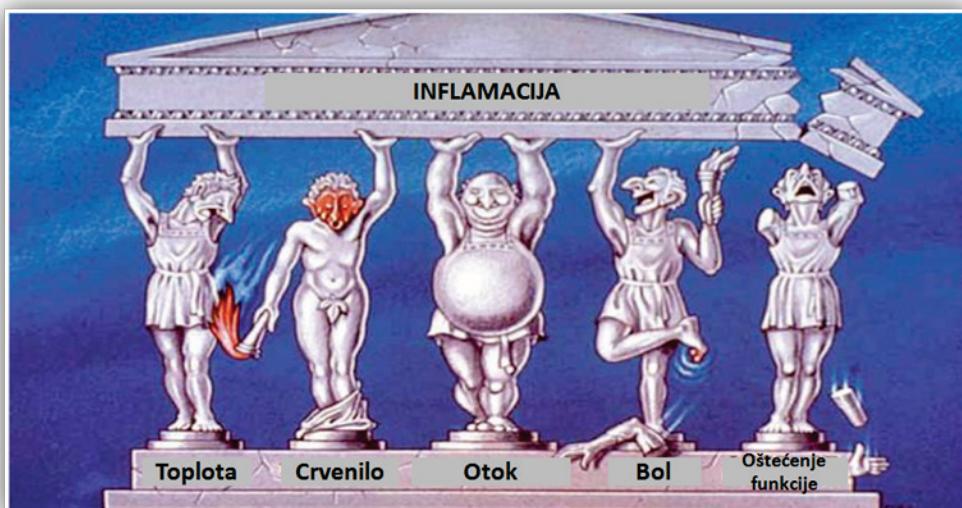
Slika 11. Sažetak signalnih puteva hiperoksije u ćelijama. AP-1-aktivator protein-1; GADD - zaustavljanje rasta i oštećenje DNK; HO-1-hem oksigenaza-1; ICAM - unutarćelijski adhezionalni molekul; IGF - faktor rasta sličan insulinu; IL - interleukin; KGF-faktor rasta keratinocita; MAPK - mitogen -aktivirana protein kinaza; NF -B -nuklearni faktor B; PARP - pol (ADP -ribozil) polimeraza; PKC -protein kinaza C; ROS - reaktivne vrste kiseonika; SOD - superoksid oksid dismutaza; TNF- faktor nekroze tumora; Faktor rasta VEGF-vaskularnih endotelnih ćelija
(Izvor: Lee i Choi, 2003)

PATOFIZIOLOGIJA INFLAMACIJE

Inflamacija ili zapaljenje predstavlja odgovor organizma na različite etiološke nokse iz spoljašnje i unutrađnje sredine. Uopšteno govoreći zapaljenje je reakcija tkiva na povredu, odnosno reakcija tkiva kada postoji oštećenje tkiva koje je predhodilo zapaljenju. To je proces koji nastaje u jednoj ograničenoj oblasti organizma gde se dešavaju promene u mikrocirkulaciji kako bi taj ograničeni prostor zahvaćen noksom postao dostupan sistemu odbrane organizma. Međutim, pored lokalne reakcije zapaljeni odgovor se razvija i sistemski, jer se aktiviraju brojni mehanizmi koji potiču od endokrinog, nervnog i hematopoeznog sistema. Smatra se da je zapaljenje lokalni adaptacioni sindrom, jer pokazuje mnoga svojstva slična stresu koji je opšti adaptacioni sindrom.

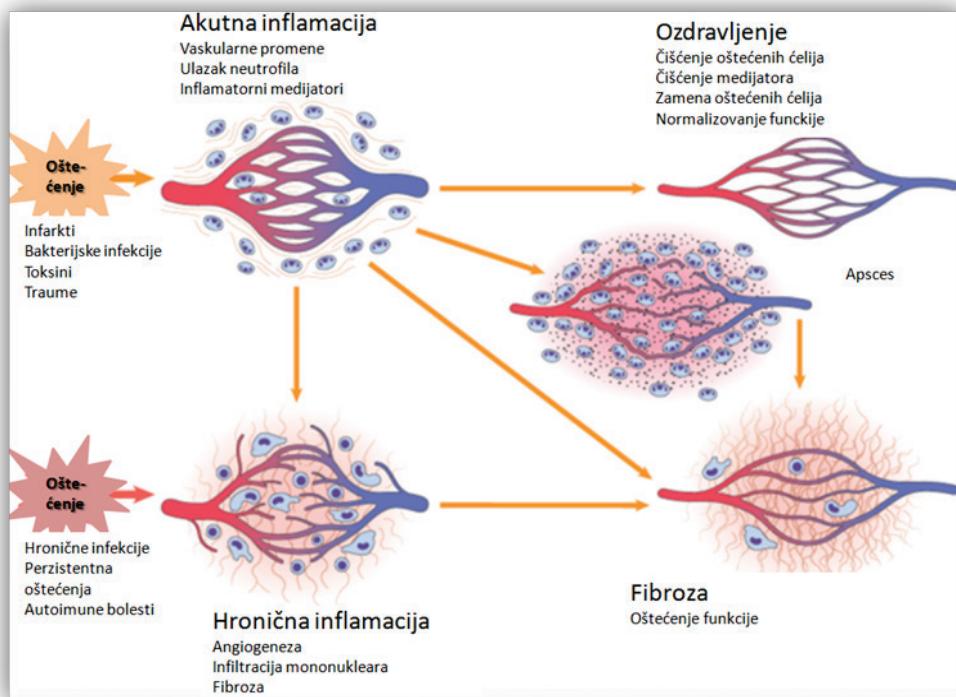
Uzroci zapaljenja mogu biti različite nokse: mikrobiološki uzročnici bolesti, delovanje termičkih faktora, postojanje imunoloških posebno hipersenzitivnih reakcija organizma itd.

Osnovni/kardinalni znaci zapaljenja su: crvenilo (rubor), otok (tumor), topota (calor), bol (dolor) o oštećenje funkcije tkiva (functio laesa).



Slika 12. Kardinalni znaci upale

Po toku inflamacija može biti: perakutna—javlja se uznenada, traje kratko i završava najčešće smrću, akutna—manifestuje se jasnim kardinalnim znacima i završavaju se regeneracijom tkiva ili prelaze u sledeće forme, subakutna forma se po trajanju nalazi između akutne i hronične i hronična forma zapaljenja—koja proizilazi iz akutne forme ili je noks koja deluje i takva da odmah izaziva hronične procese.



Slika 13. Inflamatorni odgovor i krvni sudovi

Faze u odgovoru prilikom akutne inflamacije su sledeće: a) kratkotrajna lokalna vazokonstrikcija, b) lokalna vazodilatacija u terminalnom krvotoku, c) povećana propustljivost krvnih sudova, d) marginacija i adherencija krvnih elemenata, e) transendotelijalna migracija (diapedesis) i hemotaksa i f) fagocitoza.

Kratkotrajna vazokonstrikcija nastaje na samom početku inflamacije i ona je neurogenog porekla.

Vazodilatacija terminalnog krvotoka (arteriole i kapili) javlja se nakon kratkotrajne vazokonstrikcije koja se deli u dve faze: a)rana vazodilatacija, koja se označava kao aktivna hiperemija, javlja se nekoliko minuta nakon početne vazokonstriktome faze i pojačava protok krvi kroz zapaljenjsko područje, što dovodi do lokalnog crvenila (rubor) i povećane lokalne topote (calor).U zapaljenjskoj regiji dolazi do porasta hidrostatskog pritiska u mikrocirkulaciji, pa stoga i povećanja filtracionog pritiska, a tečnost koja se izliva u zapaljenjskoj regiji predstavlja transudat; b)kasna faza vazodilatacije počinje *od 30 minuta do 2 sata posle rane faze*, a svoj maksimum dostize 4 iii 5 sati posle rane faze.Ovu fazu karakteriše još izraženija dilatacija i napunjenost terminalnih krvnih sudova, što izaziva dalji porast hidrostatskog pritiska. Propustljivost krvnih sudova je sve veća, tako da iz kapilara izlazi, ne samo voda, nego i proteini (albumini, globulini, fibrinogen, transferini, faktori zgrušavanja krvi, delovi komplementa itd.) i ćelije krvi (uglavnom leukociti, trombociti i po neki eritrocit).Tako se razvija tipična ekstravaskularna inflamatorna tečnost, a to je eksudat. Ako u njoj ima mnogo polimorfonukleara,

zove se gnojni eksudat. Krajnji rezultat navedenih procesa je nagomilavanje tečnosti u intersticijumu, edem, koji predstavlja mehanički uzrok nastanka bola usled pritiska na slobodne nervne završetke. Bol izazivaju i hemijski medijatori: serotonin, histamin, bradikinin, epinefrin i norepinefrin.

Povećana propustljivost krvnih sudova nastaje kao posledica delovanja histamina iz mastocita ali i drugih medijatora upale. Histamin se vezuje za histaminske receptore malih venula dovodeći do skraćivanja endotelnih ćelija, kada raste prostor između njih. U ranoj fazi histamin igra najvažniju ulogu u povećanju propustljivosti krvnih sudova. U kasnijoj fazi proinflamatorni citokini (IL-1, TNF) dodatno utiču na slabljenje veza između endotelnih ćelija. Pored navedenog oštećenje endotela može biti izazvano apoptozom i nekrozom, te delovanjem leukocita koji su se nagomilali u inflamatornoj regiji i otpuštaju proteolitičke enzime. Kako se tokom upale stalno stvaraju i nove endotelne ćelije, te endotelne ćelije nemaju odmah jake veze pa se tokom zarastanja rana u prvoj fazi javlja edem.

Migracija i adherencija nastaju kao posledica staze krvi u zapaljenskom delu. Naime, prilikom normalnog protoka krvi uobičeni elementi praktično nisu u kontaktu sa endotelom. Kako se usled zapaljenja i opisanih promena u mikrocirkulaciji (vazokonstrikcija, vazodilatacija i povećana propustljivost endotela) javlja odavanje tečnosti u međućelijski prostor, u zapaljenskoj regiji raste viskoznost krvi, eritrociti se slepljuju i guraju leukocite endotelu. Priljubljivanje leukocita uz endotel krvnih sudova sa posledičnim zaustavljanjem naziva se adherencija i predstavlja prvi korak u njihovom izlasku iz cirkulacije (transendotelna migracija ili dijapedeza). Priljubljivanje, i kotrljanje leukocita po endotelu i njihova adherencija nije prost mehanički proces, već se to odvija zahvaljujući prisustvu adhezivnih molekula na leukocitima i na površini endotelnih ćelija. Adhezivni molekuli su grupa membranskih proteina, koja omogućavaju međućelijske kontakte. Njihov broj na površini aktiviranih ćelija može da se povećava oslobađanjem iz intracelularnih depoa ili sintezom de novo. Podeljeni su na tri grupe: selektine, integrine i superfamiliju imunoglobulina. Stvaranje adhezivnih molekula stimulisano je delovanjem proinflamatornih citokina.

Transendotelna migracija ili dijapedeza predstavlja izlazak leukocita duž intracelularnih spojeva endotela. *Hemotaksa* je usmereno kretanje leukocita prema povećanoj koncentraciji hemotaksičnih supstanci. Dijapedeza je aktivan proces koji nastaje pod direktnim dejstvom faktora hemotakse i adhezivnih molekula. Neposrednom povezivanju za ćelije endotela, leukociti ameboidnim kretanjem počinju da izlaze iz krvnih sudova. Proces transendotelne migracije se u većini tkiva odigrava na nivou venula, dok je u plućima smešten u kapilare. Posle prolaska endotelne barijere, leukociti nailaze na bazalnu membranu, koju najverovatnije razgrađuju lizozomalnom kolagenazom i tako izlaze iz krvnih sudova. Masovna migracija leukocita dovodi do pasivnog izlaska eritrocita, koji lako prolaze kroz proširene interendotelne prostore i oštećenja na bazalnoj membrani. Eritrocite, izašle iz cirkulacije, razaraju ćelije monocitno/makrofagnog sistema. Hemotaksa se dešava zahvaljujući delovanju hemotaktičnih suspstanci. Hemotaksične osobine imaju različiti molekuli. Oni mogu biti i egzogena i endogena jedinjenja. Najčešći egzogeni agensi su bakterijski proizvodi, peptidi sa N-terminalnim formil-metionil-leucil-fenil-alanin krajem (FMLP) i lipopolisaharidi Gram negativnih bakterija. Od endogenih jedinjenja

značajan je mali peptid iz sistema komplementa (C5a), zatim leukotrien B4, kalikrein, PAF. Hemotaksična svojstva ima i grupa citokina male molekulske mase. To su tzv. hemokini u koje spadaju IL-8, MIP-1, MIP-2 i dr. Hemotaksini se za leukocite vezuju pomoću specifičnih receptora.

Fagocitoza je složen odbrambeni mehanizam sastavljen iz tri različite, ali međusobno povezane faze: 1-prepoznavanje i vezivanje leukocita za čestice koje će biti razložene, 2-uvlačenje čestica uz obrazovanje fagocitne vakuole i 3-ubijanje i svarivanje unetih partikula. Fagocitoza započinje kada odbrambene ćelije organizma pristignu u centar zapaljenjskog procesa. Fagocitoza započinje kada se proteini i polisaharidi koji se nalaze na površini bakterija ili su slobodni, vežu za odgovarajuće receptore fagocita. Ovaj proces može biti olakšan supstancama koje vrše opsonizaciju. Takve supstance su antitela i komponente sistema komplemenata (C3b i C5a). One oblažu bakterije i druge antigene i vazuju se za receptore na fagocitima, što olakšava fagocitozu. Ispod receptora za koje se vezuju fagocitovane čestice nalaze se u izvesnim udubljenjima ćelijske membrane kontraktilni proteini: klatrin, aktin i miozin. Kontrakcijom ovih vlakana dolazi do invaginacije ćelijske membrane, i uvlačenja fagocitovane supstance. Suprotni krajevi udubljenja se spajaju i supstanca se nalazi u vezikuli u citoplazmi ćelije. Na taj način nastaje fagozom. Ovaj proces zahteva energiju iz ATP-a. Fagozomi se zatim spajaju sa lizozomima, koji sadrže razne enzime i baktericidne supstance, pod čijim uticajem se fagocitovana supstanca razlaže. Brojni enzimi lizozoma razaraju pojedine strukture mikroorganizama, ali glavni prouzrokovaci njihove smrti su slobodni kiseonikovi radikali, koji se generišu u oksidativnom prasku, ili pak lizozim. Ovaj enzim razgrađuje složene molekule ugljenih hidrata bakterijskog zida. Neutrofili i monociti, kao glavne proinflamatorne ćelije, u toku fagocitoze, mogu da izluče sadržaj granula u okolno tkivo. To se događa kada fagocitna vakuola ostane otvorena pre nego što se kompletno spoji sa lizozomom. Sličan slučaj se odigrava kada se imuni kompleksi talože na ravnim površinama, isuviše velikim da bi bile fagocitovane (kao što je bazalna membrana glomerula). Tada se lizozomalni enzimi oslobađaju u međućelijsku sredinu u procesu koji se označava kao osujećena (frustrirana) fagocitoza. Nekontrolisano oslobađanje velike količine enzima uz istovremeno generisanje i drugih proinflamatornih medijatora iz aktiviranih leukocita može tako da ošteti okolne ćelije i razori ekstraćelijsko okruženje. Svi mehanizmi koje poseduju leukociti služe da otklone prouzrokovace zapaljenja i lokalizuju proces. Nesvarene materije, kao i produkte ćelijskog metabolizma, ćelija odstranjuje putem egzocitoze

Hemijski medijatori inflamacije–su biološki aktivna jedinjenja koja omogućavaju odigravanje zapaljenjske reakcije. Vode poreklo iz plazme ili ćelija, a pripadaju grupi *kratko živećih molekula*, jer se brzo enzimski razgrađuju. U ćelijama se već nalaze kao sintetisani molekuli ili se sintetišu po aktivaciji ćelija tokom inflamacije. Pregled važnijih supstanci i njihovi efekti dati su u sledećoj tabeli:

Tabela 3. Hemijski posrednici upalne reakcije (Hajsig i Naglić)

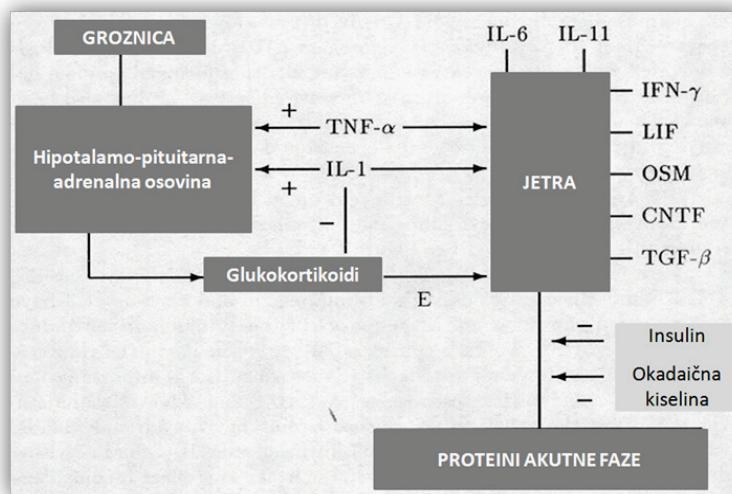
Posrednik	Glavni izvor	Delovanje
Histamin	Mastociti, bazofili	Povećava propustljivost krvnih sudova, bol
Serotonin	Trombociti, mastociti	Povećava propustljivost krvnih sudova
Kinini	Serumski kininogeni	Vazodilatacija, Povećava propustljivost krvnih sudova, bol
Prostaglandini	Arahidonska kiselina	Vazodilatacija
Leukotrien B4	Arahidonska kiselina	Hemotaksija neutrofila, Povećava propustljivost krvnih sudova
Leukotrieni C4, D4 i E4	Arahidonska kiselina	Kontrakcije glatke muskulature, Povećava propustljivost krvnih sudova
Faktor aktivacije trombocita	Fagociti	Pojačava sekreciju trombocita i neutrofila, Povećava propustljivost krvnih sudova
Proizvodnja fibrinogena	Krvni ugrušak	Kontrakcije glatke muskulature, Hemotaksija neutrofila, Povećava propustljivost krvnih sudova
Anafilatoksini C3a i C5a	Complement	Degranulacija mastocita, kontrakcije glatke muskulature, hemotaksija neutrofila (C5a)
Interleukin 1	Makrofagi	Grozica, Proliferacija fibroblasta, letargija, imunostimulacija, stimulacija proizvodnje proteina akutne faze, neutrofilija, mobilizacija aminokisleina

Lokalne, tkivne i sistemske promene kod inflamacije—Kao posledica migracije leukocita na mesto zapaljenja nastaje zapaljeni eksudat. Okupljanje leukocita na mestu zapaljenja je glavni morfološki supstrat zapaljenskog procesa. Koji će tipovi ćelije biti zastupljeni zavisi od tipa zapaljenja. Zastupljenost navedenih ćelijskih tipova zavisi od tipa inflamacije i prirode štetnog agensa. U najčešćim oblicima akutne inflamacije, kod životinja sa jednokomornim želucem, neutrofili su dominanta ćelijska populacija u prvih 6-24 časa, a zatim ih zamenjuju monociti. Ovakav redosled pojavljivanja inflamatornih ćelija određen je, ne samo hemotaksičnim jedinjenjima, već i indukovanim ekspresijom adhezivnih molekula na endotelnim ćelijama i leukocitima. Promene koje mogu nastati u tkivu kao posledica zapaljenja su različite i one zavise od sastava tkiva, njegove prokrvljenosti i opšte reaktivnosti organizma. Osnovni problem koji se dešava je smanjen dotok kiseonika u zapaljensko područje, kada se dešavaju anaerobne biohemiske reakcije, izraženiji je katabolizam i dolazi do zakišljavanja inflamiranog tkiva. Kod hroničnih zapaljenja pH vrednost iznosi 7,1-6,6, dok kod akutnih zapaljenja ta vrednost ide značajno ka kiseloj i iznosi 6,5-5,3. Ovo je najizraženije ukoliko se radi o katabolizmu masti i ugljenih hidrata. Katabolizam proteina daje amonijak kao produkt raspadanja, pa reakcija može biti i bazna. Kao posledica nakupljanja raste koloido-osmotski i onkotski pritisak zapaljenog tkiva, pa se kao posledica navedenog često u centru zapaljenja dešavaju nekrotički procesi.

Hematološke promene u inflamaciji su veoma značajne za procenu inflamacije. Leukocitoza je glavni znak akutnih bakterijskih infekcija najčešće zbog povećanja broja neutrofila. Kod virusnih bolesti najčešće postoji neutropenija i leukopenija. Kod teških infekcija nastaje neutropenija kao posledica trošenja zaliha neutrofila. Kod postojanja teških zapaljenskih procesa može se javiti leukopenija sa neutropenijom i pojmom velikog broja nezrelih neutrofila (degeneralivno skrelanje u levo). U hroničnim infekcijama broj leukocita je najčešće normalan sa dominacijom zrelih neutrofila. Virusi najčešće izazivaju limfocitozu. Eozinofilija je zajednička za sve bolesti tkiva i organa koji sadrži veliki broj mastocita i nije vezana za određeno oboljenje, a javlja se kod parazitoze, alergijske reakcije, kožne bolesti i dr. Interesantno je da kod ovaca odgovor eozinofila ne postoji u okviru parazitskih infekcija. Povećan broj monocita kod pasa i mačaka mogu biti znak uznapredovalih nekrotičkih procesa. Odrasla, zdrava goveda imaju veći broj limfocita u cirkulaciji nego neutrofilnih granulocita u odnosu na pse, mačke i konje. Veliki preživari imaju male rezerve i zrelih neutrofila, i neutrofilnih prekursora u kostnoj srži, a proces stvaranja neutrofila je dug i traje oko 6 dana (kod pasa 2-3). Iz ovih razloga goveda ne mogu da odgovore na inflamaciju brzim stvaranjem ili oslobođanjem neutrofilnih granulocita, tako da njihov broj nije jasan pokazatelj ni težine, ni akutnosti ili trajanja patoloških lezija. Prava informacija o promenama u krvi, može se dobiti samo učestalom vađenjem krvi u toku bolesti. Na samom početku akutnog zapaljenjskog procesa kod goveda, javlja se leukopenija, sa neutropenijom i skretanjem neutrofila u levo. Kako inflamacija napreduje, broj mlađih neutrofila, kao i ukupan broj leukocita počinje polako da se povećava, a zatim se povećava i broj zrelih neutrofila i ukupan broj leukocita. Kod hroničnih inflamacija u cirkulaciji se javljaju zreli, segmentisani neutrofili, sa povećanim brojem monocita, ali čak i u teškim slučajevima ukupan broj leukocita može da ostane u fiziološkim granicama. Kod goveda, virusne infekcije su najčešće praćene leukopenijom, koja je posledica neutropenije. Treba razlikovati leukopeniju izazvanu virusima, od leukopenije, koja se javlja kao posledica akutnih bakterijskih infekcija.

Kod biohemijskih promena, u toku inflamacije dolazi do porasta koncentracije proteina akutne faze. U toku inflamacije menja se odnos pojedinih plazmatskih proteina, koje sintetiše jetra i započinje intenzivna sinteza proteina akutne faze. Proteini akutne faze su serumski proteini, čija se koncentracija povećava za vreme odgovora akutne faze na inflamaciju ili infekciju. U fiziološkim uslovima njihova koncentracija je niska i oni čine oko 10% plazmatskih proteina. Sintetišu se uglavnom u jetri i predstavljaju prirodni imuni odbrambeni sistem, koji se sve više koristi za praćenje zdravstvenog statusa životinja i praćenje efikasnosti lečenja. Pojačanu sintezu proteina akutne faze stimulišu citokini, posebno IL-1 i IL-6. Haptoglobin, alfa2-globulin, čvrsto se vezuje za slobodni hemoglobin, koji se oslobođa hemolizom eritrocita u toku zapaljenjske reakcije i hemolitičkih anemija. Formirane komplekse otklanjaju ćelije monocitno/makrofagnog sistema. Povišeni nivoi haptoglobina nađeni su u akutnim inflamacijama, posebno bakterijske etiologije (mastitisi, piometra), kao i u toku traumatskog retikulitisa i perikarditisa. Serum amiloid A, alfa1-globulin, je pouzdan marker akutnih zapaljenjskih procesa kod krava. Njegova koncentracija se određuje u *mastičnom mleku* i značajno varira u zavisnosti od toga da li mleko potiče od krava sa težim ili blažim oblikom mastitisa, što je neobično važno zbog terapije obolelih četvrti. Ceruloplazmin, sporo reagujući

protein akutne faze, je oksidaza krvi važna u *homeostazi bakra i gvožđa*. Prenosi atome bakra, važne za sintezu citohrom oksidaze. On ima ulogu u u sakupljanju slobodnih radikala kiseonika, nastalih u respiratomom prasku, što ga čini glavnim inhibitorom oksidacije lipida ćelijskih membrana. C-reaktivni protein je prvi otkriven i prepoznati protein akutne faze (1930. godine). Nađen je u serumu pacijenata obolelih od pneumokoknih infekcija. Naziv je dobio jer ima sposobnost da se veže za polisaharidnu C frakciju pneumokoka. U serumu zdravih ljudi i pasa koncentracija mu je veoma niska, ali se izrazito povećava na samom početku inflamacije. C-reaktivni protein, vezan za membranu mikroorganizama, može da veže C1 komponentu komplementa i da tako aktivira klasični put. On pojačava aktivnost neutrofila, ćelija monocitno/makrofagnog sistema i NK celija. On se vezuje za mikroorganizme i potpomaže fagocitozu. C-reaktivni protein odgovara na veoma lake inflamacije. Kod svih eksperimentalnih životinja i pasa CRP se pojavljuje pre bilo kakvih hematoloških promena i ponekad je njegova povišena koncentracija jedini indikator inflamatornog procesa. Kod goveda je CRP normalni serumski protein, čija se koncentracija ne povećava za vreme akutne faze. Alfa1-antitripsin je enzim, koji ima sposobnost da inhibira veliki broj proteaza (tripsin, himotripsin, plazmin, elastazu, kolagenazu), ali mu je primarna uloga inaktivacija elastaze iz neutrofila. Na taj način kontroliše zapaljenjski odgovor i stepen oštećenja tkiva. Alfa2-makroglobulin je protein velike molekulske mase, koji vezuje proteaze oslobođene iz fagocita ili bakterija i na taj način ih inhibira. Ovom svojom osobinom reguliše inflamaciju i oštećenje tkiva. Fibrinogen je klinički značajan protein akutne faze. Određivanje koncentracije fibrinogena zajedno sa sedimentacijom eritrocita, predstavlja najčešće korišćeni nespecifični marker tkivnog oštećenja i inflamacije. Koncentracija fibrinogena raste naročito u slučajevima zapaljenjskih procesa bakterijske etiologije. Sedimentacija eritrocita predstavlja još jedan nespecifičan znak odgovora akutne faze. Ubrzana je zbog pojačane sinteze proteina akutne faze. U hroničnim inflamacijama, posebno bakterijske etiologije, ubrzana sedimentacija eritrocita je posledica povećane koncentracije γ -globulina i anemija, koje su česta pojava kod hroničnih stanja.



Slika 14. Lučenje proteina akutne faze i groznici

Ishod akutne inflamacije—Akutna inflamacija se može završiti potpunim ozdravljenjem, fibrozom zapaljenskog tkiva kada se stvara ožiljak, formiranjem apsesa i prelaskom akutnog procesa u hronični proces.

Hronična inflamacija—Hronična inflamacija je dugotrajni process u kome se fenomen razaranja i zaceljenja tkiva odigravaju paralelno. Hronična inflamacija se karakteriše infiltracijom zapaljenjskog područja mononuklearnim ćelijama (monocitima/makrofagima, limfocitima i plazma ćelijama), tkivnom destrukcijom i zamenom oštećenog tkiva vezivnim.

PATOFIJOLOGIJA GROZNICE

Groznica (febris, pyrexia) predstavlja podešavanje termmoregulacionog centra u hipotalamusu na viši nivo rada, koji se odlikuje pojačanom termogenezom i smanjenom termolizom, što za posledicu ima porast telesne temperature.

Groznica se deli na: infektivnu (kod delovanja infektivnih noksi, najčešći oblik), proteinsku (prilikom unosa belančevina na koje se stvara imunološki odgovor), dehidracionu (kada dolazi do oštećenja ćeljske membrane i sadržaj ćelije odlazi u krvotok), alergijsku (oslobađanje inflamatornih medijatora kod formiranja kompleksa antigen-senzibilisani limfocit), hemijsku (delovanje hemijskih supstanci koje pojačavaju katabolizam-tiroksin i smanjuju temolizu-kateholamini) i neurogenu (direktno oštećenje hipotalamusnog termostata).

Febra ili groznica predstavlja stanje povišene telesne temperature i predstavlja način odgovora sistemskog organizma na inflamaciju. Febra nastaje kao posledica delovanja proinflamatornih citokina IL-1, IL-6, IFN, TNF α , kada se u hipotalamusu (centru za termoregulaciju) povećano luče prostaglandini, što za posledicu ima smanjenu propustljivost ćelija hipotalamusnog termostata, pa se njihova osjetljivost na temperature povećava na viši nivo, kada se ostvaruju uslovi za podizanje telesne temperature organizma. Sa povišenjem telesne temperature rastu katabolički procesi u organizmu i povećava se fluks hranljivih materija u krvotoku, kako bi organizam preživeo akutno povećane potrebe. Sa druge strane visoka temperatura može da obuzda enzimske reakcije koje postoje prilikom dijapedeze i fagocitoze, a koje mogu naneti štetu organizmu. Inflamatori citokini i povišena temperatura pokreću stresnu reakciju, kada raste koncenracija glukokortikoida kao hormona stresa. Glukokortikoidi imaju ulogu da umire imunološke reakcije, te da štite organizam od ekscesivnog inflamatornog odgovora. Međutim, kod jake stimulacije stresne osovine, glukokortikoidi mogu imati izraženi katabolički efekat, kada stresna reakcija pokazuje negativno delovanje

Metaboličke posledice groznice—U toku febre pojačani su procesi razgradnje proteina, uz smanjen unos zbog nedovoljnog unosa hrane. Povećana proteoliza dovodi do povećanog nagomilavanja produkata katabolizma proteina i to kreatinina, mokraće kiseline, amonijaka i uree. Raste koncenracija proteina akutne faze a opada koncenracija albumina. Izraženi katabolički procesi dovode do proteinske distrofije koja usporava rekovalescenciju. Povećani su procesi lipolize, kada se može javiti i povaćana ketogeneza sa ketonurijom. Javlja se hipoholesterolemija. Metabolizam ugljenih hidrata je takođe izmenjen pa u početku zbog delovanja glukokortikoida može nastati hiperglikemija, međutim veoma brzo dolazi do opadanja koncenracije glukoze, a trošenje rezervi glikogena dovodi do povećane produkcije mlečne kiseline u tkivima i krvi.

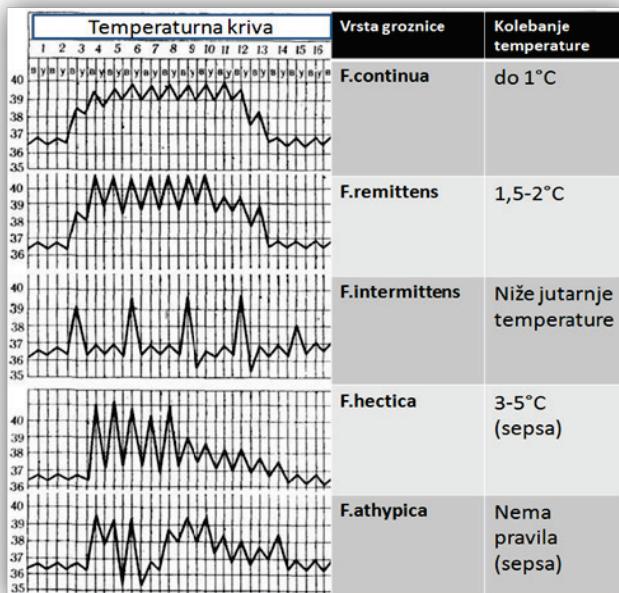
Metabolička adaptacija krava u topotnom stresu—Kod krava u topotnom stresu raste telesna temperatura, a dolazi do značajnog opadanja konzumiranja hrane. U termoneutralnim uslovima kod smanjenog uzimanja hrane kod krava opada koncenracija insulina i glukoze, a raste koncenracija masnih kiselina, koje se koriste za zadovoljavanje energetskih potreba

organizma. Međutim, jedan gram masti daje mnogo veću toplotnu energiju prilikom sagorevanja u ćelijama nego jedan gram glukoze. Zbog toga kod krava u toplotnom stresu dolazi do povećanja koncentracije glukoze u krvotoku i povećanog lučenja insulina koji omogućuje ulazak glukoze u ćelije za energetske svrhe. Zbog povećanog odlaska glukoze u ćelije tkiva opada korišćenje glukoze za proizvodnju mleka, pa se smanjuje proizvodnja mleka kod krava u toplotnom stresu.

Stadijumi groznice—U toku groznice razlikuju se tri stadijuma. Prvi stadijum je stadijum povećanja telesne temperature (s.increimenti), kada postoji izražena termogeneza uz stimulaciju simpatikusa. Drugi stadijum je stadijum održavanja visoke telesne temperature (s.fastigi), kada procesi termolize i termogeneze stoje u ravnoteži, ali se ne gubi toplota znojenjem. Dešava se vazodilatacija pa se gubitak topote odvija preko mehanizama konvekcije, kondukcije i perspiracije. Treći stadijum je stadijum opadanja telesne temperature (s.decrementi), uz dominaciju parasimpatikusa, izrazite vazodilatacije, gubitka soli i vode i pada cirkulatornog volumena. Postepeno opadanje temperature naziva se kritično ili crisis, dok se postepeno opadanje naziva litičko ili lysis.

Prema visini telesne temperature groznice se dele na (primer na osnovu temperature kod ljudi): subfebrilne (temperatura ne prelazi 38°C), umerena pireksija (temperatura do 39°C), visoka febrilnost (temperatura do 39-41°C) i hiperpireksija (temperatura preko 41°C). Telesne temperature ispod 25°C i preko 43°C su inkopatibilne sa životom.

Tipovi groznice-Groznica može biti stalna kada govorimo o febris continua, zatim može biti takva da temperatura varira u toku dana bez afebrilnih pauza kada govorimo o febri remmittens i na kraju postoji takva oscilacija da se smenjuju afebrilna i febrilna stanja kada govorimo o febris intermmittens. Različiti tipovi febre, sa izgledom temperaturne krive može se videti na slici koja sledi.



Slika 15. Krivulja temperatura kod različitih tipova febre i najčešći uzroci

PATOFIJOLOGIJA ŠOKA

Šok (kolaps) predstavlja stanje u kome postoji nesrazmerna između volumena krvi koja protiče i volumena kapilarnog sistema, kada se javlja smanjena perfuzija tkiva u organizmu. On nastaje kao posledica velikog krvarenja (ranjavanje), gubitka krvne plazme (opekotine) ili dehidracije kada se radi o hipovolemijskom šoku. U slučaju da dolazi do opadanja tonusa vazomotora i izražene vazodilatacije (jaki bolovi, anestezija) kada se širi kapilarno korito tada govorimo o neurogenom šoku. Kod srčane insuficijencije nastaje kardiogeni šok, a kod tamponade srca kada postoji nemogućnost prolaska krvi kroz srce govorimo o opstrukcionom šoku. U sepsi nastaje septični šok, dok u imunološkoj reakciji preosetljivosti tipa I nastaje anafilaktički šok. Distributivni šok nastaje kada postoji gubitak tonusa simpatikusa ili kada deju vazodilatatorne supstancije u sepsi i anafilaktičkom šoku. Šok je sindrom koji nastaje kao rezultat postojanja promena u cirkulaciji, hipoksije i reperfuzije tkiva, što dovodi do oštećenja različitih organa. Šok je jedna od reakcija organizma na nepovoljnu noksu koja narušava homeostazu i homeokinезu. Opstruktivni šok nastaje kao posledica opstrukcije protoka krvi iz srca usled delovanja ekstrakardijalnih razloga, kao što je na primer tamponada srca. Kardiogeni šok je šok koji nastaje kao posledica nesposobnosti srca da obezbedi snabdevanje organizma dovoljnim količinama krvi, što se dešava kod srčane insuficijencije ili nekih akutnih stanja kao što je infarct miokarda. Distributivni šok nastalo kao posledica izmene u distribuciji i obimu krvotoka što se dešava u sepsi. Neurogeni šok je vrsta distributivnog šoka koji nastaje kod povreda klave ili kičmene moždine kada dolazi do oštećenja CNS-a, a u njegovo osnovi se nalazi smanjenje simpatičkog tonusa organizma. Posebna vrsta šoka je i tzv. endokrini šok koji prati hipotireoidizam, koji dovodi do smanjenja minutnog volumenta srca i bradikardije, a može se razviti i hipertenzija zbog povećanog otpora krvnih sudova, uz smnjenu ventilaciju pluća i razvija se hipoksemija i hiperkapnija.

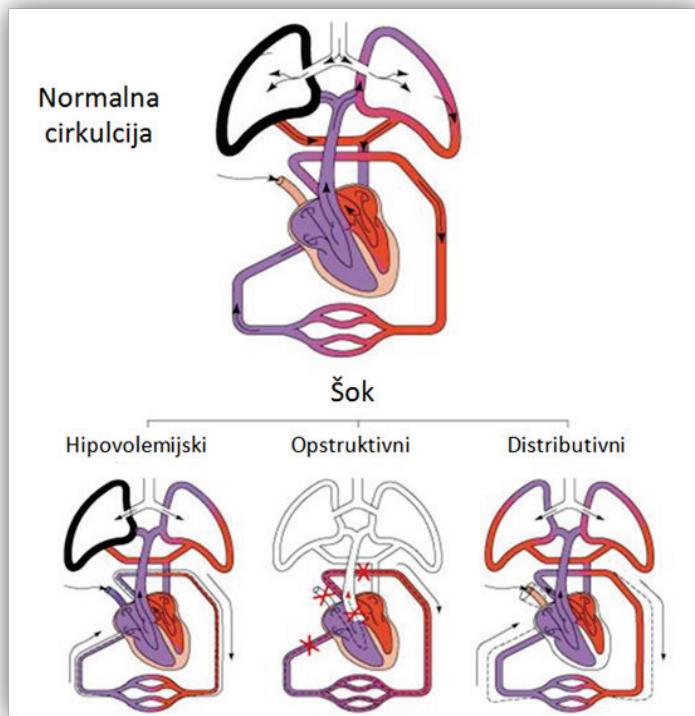
Hipovolemijski šok nastaje kao posledica smanjenja obima cirkulacije, koji se dešava uled krvarenja ili drugih stanja koja dovode do smanjenja zapremine krvi u cirkulaciji. Kao posledica hipovolemije dolazi do smanjenja obima tkivne perfuzije i poremećaja metabolizma ćelija, koja su opisana u predhodnim poglavljima. Ovo je najčešći oblik šoka, a gotovo svaki sindrom šoka, bez obzira na klasifikaciju, kao komponentu sadrži i nastanak hipovolemije jer se u šoku narušava cirkulacija. Smanjen dotok krvi u desno srce dovodi do smanjenja minutnog volumena i potom se dešava smanjenje perfuzije i hipoksija, koja dovodi do oštećenja endotela i povećanje propustljivosti krvnih sudova, što dodatno smanjuje ukupni volume krvi i smanjen dotok krvi u desno srce, pa je ovo *circulus vitiosus* hipovolemijskog šoka. Nastanak hipovolemijskog šoka je intenzivniji što je zahvaćen veći krvni sud, a gubitak polovine zapremine cirkulišuće krvi dovodi do razvoja teškog šoka.

Kada se razvije šok organizam ispoljava kompenzatorne mehanizme, kada dolazi do odgovora simpatikusa, koji sužava arterije i usmerava krv prema vrevima, koži i poprečno-prugastoj muskulaturi. Paralelno sa ovim dolazi do vazokonstrikcije venskog sistema, pa imamo

povećan protok krvi kroz vene u desnu pretkomoru uz aktiviranje rennin-angiotenzin-aldosteron sistema. Angiotenzinogen II oslobođen u ovoj reakciji ima za ulogu da vrši dodatno vazokonstrokciiju uz zadržavanje vode. Vazopresin takođe izaziva vazokonstrokciiju i dovodi do zadržavanja natrijuma. Intrakardijalni receptori za nizak pritisak, baroreceptori u karotidnom sinusu i luku aorte reaguju na smanjeno snabdevanje tkiva kiseonikom i na snižen krvni pritisak šaljući rešleksne odgovore preko karotidnih centara u produženoj moždini. Kao rezultat toga dolazi do stimulacije srži nadbubrega uz lučenje kateholamina, kada se dešava aktiviranje adrenergičkih mehanizama simpatikusa koji rezultira vazokonstrokcijom perifernih krvnih sudova, povećanjem snage kontrakcije miokarda i ubrzavanjem srčane frekvencije. Na nivou mikrocirkulacije dolazi do vazokonstrikcije arterijskih i prekapilarnih sfinktera, kada se snižava hidrostatski pritisak u kapilarima i umanjuje se difuzija tečnosti iz kapilara. Paralelno sa ovim procesom jetra oslobađa visokomolekulske supstance koje povećavaju onkotski pritisak plazme, a sve navedeno rezultira difuzijom tečnosti iz okolnih tkiva u kapilare, čime se povećava zapremina cirkulišuće tečnosti. Simpatikus dovodi do tahipneje, a u bubrežima dolazi do smanjenog protoka krvi, što zajedno sa lučenjem ADH i angiotenzinogena doprinosi održavanju zapremine krvi. Stimulisanje adrenergičnog sistema se dešava u pojedinim delovima tela, što dovodi do redistribucije krvi u srce, mozak i jetru kao vaitalne organe iz organa koji su od manjeg vitalnog značaja, kao što je koža. Ovo je ujedno mehanizam nastanka bledila kože i sluzokoža u šoku. Kao posledica redistribucije krvi moče se očekivati smanjenje mase eritrocita, hemoglobina i hematokrita prilikom laboratorijske analize krvi. Dalji gubitak telesnih tečnosti iznad $\frac{1}{4}$ zapremine dovodi do daljeg razvoja hipovolemijskog šoka, zbog razvoja hipoksije i acidoze, a posledično se javlja staza u perifernoj cirkulaciji i smanjeno punjenje desnog srca, kada organizam ulazi u predhodno opisan *circulus vitiosus*.

Tabela 4. Klasifikacija šoka

	Prva klasa	Druga klasa	Treća klasa	Četvrta klasa
Gubitak krvi (%BV)	do 15 %	15% do 30 %	30 % do 40 %	40% i više
Učestalost pulsa	< 100	> 100	> 120	140 i više
Krvni pritisak	Normalan	Normalan	Smanjen	Smanjen
Pulsni pritisak	Normalan/povećan	Smanjen	Smanjen	Smanjen
Učestalost disanja	30 i više	20 do 30	30 do 40	> 35
Punjjenje kapilara	Normalno	Smanjeno	Smanjeno	Smanjeno
Izlučivanje mokraće (mL/hr)	30 i manje	20 do 30	5 do 15	Zanemarljivo
Mentalni status	Pomalo zabrinut	Zabrinut - anksiozan	Anksiozno - konfuzan	Konfuzno - letargičan
Nadoknada tečnosti	Kristaloidi	Kristaloidi	Kristaloidi + krv	Kristaloidi + krv

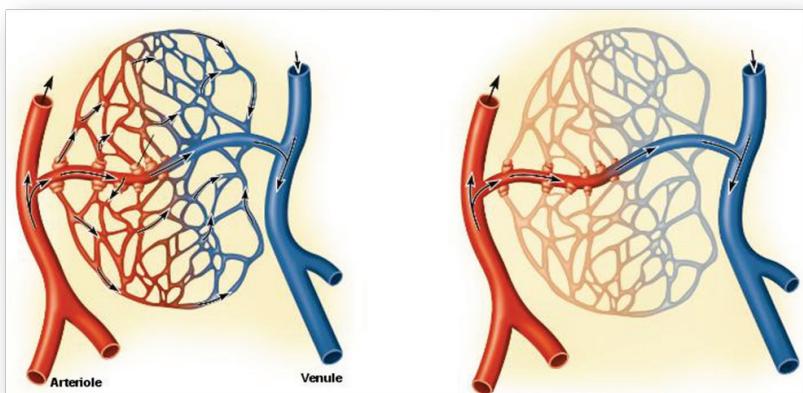


Slika 16. Hipovolemijski, opstruktivni i distributivni šok

Patofiziologija šoka podrazumeva nekoliko faza. U predkolapsnoj fazi organizam životinje razvija mehanizme da očuva krvni pritisak i perfuziju krvi. Tada se aktivira renin-angiotenzin-aldosteron sistem i oslobođa se epinefrin i pojačava rad simpatikusa, kako bi se zadržavanjem vode obezbedila izovolemija, a pritisak obezbedio vazokonstrikcijom. Krv se iz manje bitnih oblasti usmerava ka mozgu, srcu i plućima (što se naziva autotransfuzija). Tečnost prelazi iz intersticijalnog dela u lumen kapilara čija je popustljivost povećana (što se naziva autoinfuzija). Kod reverzibilne faze dolazi do razvoja ovih kompenzacionih mehanizama kako bi se održao krvni pritisak. Ukoliko poremećaj napreduje dolazi do irreverzibilnih oštećenja koja nastaju kao posledica hipoksije i agregacije trombocita u mikrocirkulaciji. Tako mogu nastati trajna oštećenja a ona se pre svega vide na centralnom nervnom sistemu i na bubrežima. Prestanak perfuzije krvi kroz mozak dovodi do vrlo brzog oštećenja, dok prestanak perfuzije krvi kroz bubrege dovodi do smanjenog lučenja mokraće i prerenalne insuficijencije bubrega. Smanjenje u krvnom volumenu uzrokuje pad pritiska, koje sa svoje strane stimuliše produkciju kateholamina. Kateholamini uzrokuju perifernu vazokonstrikciju, povećanje pulsa i smanjenje pulsног pritiska. Ubrzan rad srca (tahikardija) i povećana kontraktilnost srčanog mišića dovode do povećanih potreba srčanog mišića za kiseonikom. Faze kroz koje prolaze patofiziološki događaji u šoku se mogu podeliti na sledeći način: faza kompenzacije, faza celijskog distresa, faza dekompenzacije. U fazi kompenzacije dešava se vazodilatacija perifernih krvnih sudova, povećan srčani i minutni voluen, bronhdilatacija, glikogenolize u jetri, hipoperfuzija bubrega,

povećana reapsorcija na i vode (povećan venski priliv) i povećana frekvenca disanja. Kao posledica navedenih promena u ovoj fazi se razvijaju sledeći klinički simptomi: sinusna tahikardija (u pojedinim slučajevima vrlo blaga), brzo i duboko disanje, tahipneja, smanjeno izlučivanje mokraće, hladna i vlažna koža, zažarena sluzokoža, hipotermija, smanjene senzorne funkcije, proširene zenice, produženo vreme ponovnog punjenja kapilara, normalni ili smanjeni pulsni pritisak, ubrzano vreme ponovnog punjenja kapilara (koje se najčešće kraće od jedne sekunde), normalni ili povišeni krvni pritisak i normalan ili povišen pulsni pritisak. Druga faza se naziva faza rane dekompenzacije ili faza celijskog distresa koja se odlikuje sledećim patofiziološkim procesima: iscrpljivanje kompenzatornih mehanizama, tkivna hipoksija, zatvaranje postkapilarnih sfinktera i otvaranje arterio–venskog šanta, ishemiska anoksija ćelija (anaerobni metabolizam-metabolička acidozna), kapilarni pritisak raste (intersticijalni edem) i dolazi do smanjenja venskog priliva u srce. Druga faza ima sledeću kliničku sliku: hipotenzija, tahikardija (sinusna), ubrzano disanje, smanjeno izlučivanje mokraće, povećan nivo azotnih produkata u krvi. Treća faza ili faza dekompentacije ili terminalne dekompenzacije uključuje: vazodilatacija prekapilarnih sfinktera koji su u fazi kompenzacije bili zatvoreni (postkapilarni sfinkteri ostaju zatvoreni), nagli ulazak tečnosti i proteina i njihov prelazak u intersticijalni prostor kroz oštećenu membranu, anoksije tkiva i fokalne nekroze (ireverzibilni šok). Klinička manifestacija faze dekompenzacije podrazumeva sledeće: usporen rad srca ili bradikardija (uprkos smanjenom minutnom volumenu i jakoj hipotenziji), blede ili cijanotična sluzokoža, slab ili odsutan puls, jaka hipotermija, anurija, stupor ili koma.

Mikrocirkulatorne promene su one koje određuju da li će organizam uspeti da preživi stanje šoka. Na kapilarnom nivou razlikujemo nutrotovni i nenutrotovni protok krvi. Nutritivni protok predstavlja kalsični kapilarni protok koji omogućuje snabdevanje kiseonikom i hranljivim materijama. Nenutrotovni protok je protok koji se aktivira u šoku i podrazumeva direktni prolaz krvi sa arterijske na vensku stranu cirkulacije, bez prolaska kroz kapilare, pa samim tim nema nutrotovne razmene, ali se održava izotermija organizma. Kod septičnog šoka raste nenutritivni protok, dok su kod jakog hipovolemijskog šoka oba protoka krvi umanjena. Vazokonstrikcija u prekapilarnom području dovodi do dilatacije i širenja kapilarnog basena, koji se na taj način prazni, pa perfuzija postaje veoma usporena kroz kapilare. Zbog proširenja kapilarnog basena krv iz punih venula počinje da se vraća u retrogradnom smeru prema kapilarima, a posledično u njima zaostaju uobičeni elementi krvi, dok tečni deo krvi prolazi u okolno tkivo. Ovakvo stanje dovodi do smanjenja zapremine krvi i porasta hematokrita, a hemokoncentracija omogućuje razvoj diseminovane intravaskularne koagulacije (DIK). Ovakvo stanje produbljuje hipoksiju, kada tkiva ulaze u anaerobni metabolizam, uz razvoj acidoze sa svim posledicama koje su opisane u ranijem poglavlju vezanom za oštećenje ćelije i razvoj celijske smrti.



Slika 17. Kapili u fiziološkim uslovima (levo) i tokom šoka kada se zatvore sfingteri (desno)

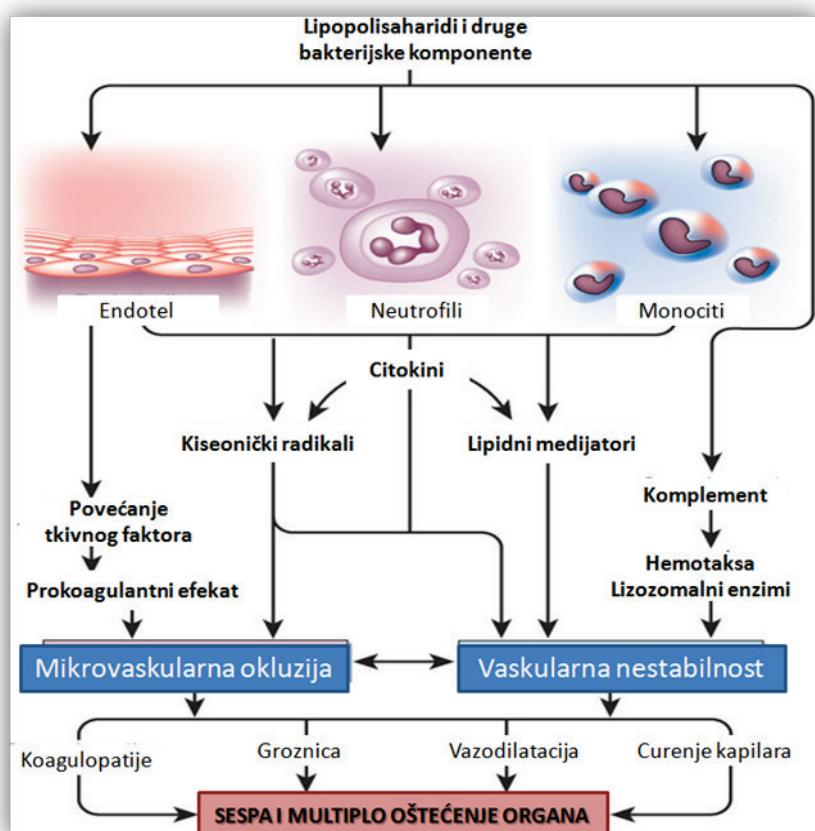
Sepsa i septični šok - Sepsa predstavlja komplikaciju infekcije, kada se javlja sistemski odgovor organizma na prisustvo bakterija ili bakterijskih toksina. Septični šok je stanje multiple organske disfunkcije koji nastaje kao posledica sepse.

U etiologiji sepse značajnu ulogu igraju tri faktora i to: 1) mikroorganizmi (lipopolisaharidi gram negativnih bakterija, egzotoksi gram pozitivnih mikroorganizama ili peptidoglikani kod obe vrste bakterija); 2) jako oštećenje tkiva, koje izaziva sistemski inflamatorni odgovor (jake traume, opekom, upale i infarkti unutrašnjih organa); 3) imuni odgovor organizma u vidu hipersenzitivnih ili imunodeficijentnih stanja.

Sepsa nastaje kada inflamatorni odgovor, koji ima zaštitnu funkciju, pređe u nekontrolisano stvaranje inflamatornih medijatora od strane ćelija domaćina koji dovode do ireverzibilnih funkcionalnih i morfoloških oštećenja tkiva. *Sistemski inflamatorni proces (sepsa) odigrava se sa obe strane endotela:* u krvnim sudovima, i u okolnom tkivu, pod dejstvom istih aktivatora. U međućelijskom matriksu epitelne ćelije, fibroblasti i makrofagi se aktiviraju i sekretuju IL-8 i MCP-1, privlačeći iz cirkulacije polimorfonukleare i monocite, koji proteazama iz svojih granula izazivaju tkivna oštećenja. Svaki od navedenih etioloških faktora može dovesti do aktivacije i stvaranja inflamatornih medijatora organizma. Oslobođanje velike količine TNF (tumero nekrozis faktora) dovodi do značajnog oštećenja endotela krvnih sudova, jer eksprimira ligande na površini endotela koji privlače i adheriraju neutrofile dovodeći do njihove aktivacije i oksidativnog oštećenja endotela krvnih sudova i kapilara. Lipopolisaharidi gram negativnih bakterija se vezuju za CD14 molekule stimulišući fagocite koji počinju da stvaraju proinflamatorne medijatore. Egzotoksi gram pozitivnih bakterija aktiviraju T limfocite i makrofage, koji započinju sintezu proinflamatornih medijatora. Aktiviranje komponenti komplementa C5a i C3a u toku sepse dodatno pogoršava stanje, jer se ovi anafilatoksi vezuju za mastocite, bazofile i trombocite dovodeći do pražnjenja njihovih granula i lučenja histamina i serotonina. Lučenje velike količine hemotaksina, posebno IL-8 dovodi do privlačenja i aktivacije velike količine polimorfonukleara. Jedan od značajnijih medijatora koji se oslobađa u sepsi je i

azot monoksid (NO) koji je značajan u nastanku hipotenzije jer potpomaže relaksaciju i vazodilataciju glatke muskulature krvnih sudova. Iako je patogeneza sepsе u vezi sa delovanjem proinflamatornih citokina i elemenata imunološke kaskade koji se luče u visokoj koncentraciji, dešava se da kao odgovor na pomenuto stanje organizam počne da luči povećanu količinu antiinflamatornih citokina, a da to lučenje može biti izuzetno obilno da izazove paralizu imunološkog odgovora dovodeći do toga da saprofiti ili oporutinskički uzročnici uđu u organizam dovodeći do pogoršanja sepsе i smrtnim ishodom. Ovo je pronađeno kod sepsi koje su izazvane delovanjem infektivnih uzročnika.

Kliničke komplikacije koje postoje u sepsi i septičnom šoku su različite: hipertermija a potom i hipotermija, leukocitoza, tahikardija, tahipneja. Komplikacije mogu nastati na svim organima i to: kardiopulmonalne komplikacije (smanjena oksigenacija krvi i hipoksemija, edem pluća, lakoacidoza, šok usled smanjenog protoka i volumena krvi u odnosu na kapilarno korito), bubrežne komplikacije (smanjena glomerulska filtracija zbog vazodilatacije, oligurija i proteinurija, nefritis); poremećaji hemostaze (trombocitopenija i diseminovana intravaskularna koagulacija). Terapija se vrši davanjem lekova koji onemogućavaju aktivaciju imunog sistema domaćina, odnosno ukoliko je taj proces već započeo davanjem sredstava za neutralizaciju i inhibiciju proinflamatornih medijatora.

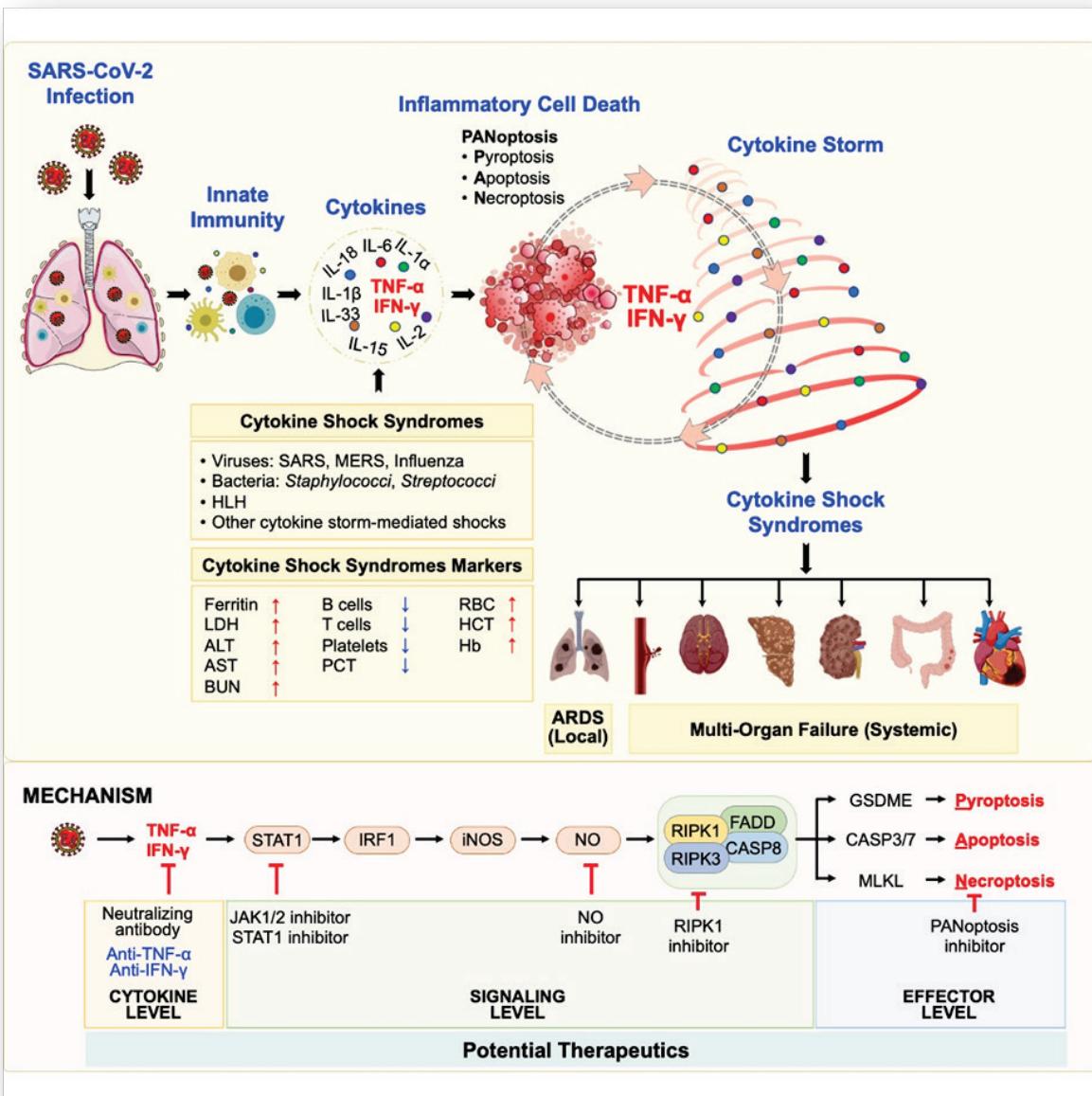


Slika 18. Patofiziologija septičnog šoka

Komplikacije šoka – Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) predstavlja sindrom akutnog edema pluća usled akutne respiratorne insuficijencije zbog oštećenja parenhima pluća. Manifestuje se obostranim plućnim infiltratom, teškom i refrakterneom hipoksemijom i dispnjom. ARDS je respiratorna komplikacija pre svega sepse i septičnog šoka. Šok pluća može nastati kao posledica delovanja inflamatornih medijatora i propadanja ćelija, usled vazokonstrikcije i edema pluća, usled oštećenja endotoksinima, zbog hipotenzije i razvja tromboembolija u okviru diseminovane intravaskularne koagulacije (DIK). Drugi sindrom je sindrom sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS) predstavlja odgovor organizma koji klinički ličin na sistemski odgovor organizma infekciju i septični šok, ali se on može razviti i u odsustvu infekcije usled delovanja drugih faktora. Uzroci SIRS-a može biti prisustvo velike količine bakterija i bakterijskih toksina, prisustvo velike količine inflamatornih medijatora koji daju odgovor organizma za mikroorganizme, a mogući su i izroci neinfektivne prirode kao što je jaka trauma tkiva, upalni procesi na unutrašnjim organima kao što je jak akutni pankreatitis, mehaničke traume i opekotine, delovanje egzogenih proinfamatornih materija.

Klinička patologija dijagnostike SIRS-a podrazumeva poznavanje inflamatornih, hemodinamskih, organskih i tkivnih kriterijuma za ispravnu dijagnostiku ovog sindroma i sepsе. Inflamatori kriterijumi podrazumevaju nalaz sledećih simptoma: leukocitoza (leukociti $> 12.000/\text{ml}$) ili leukopenija (leukociti $< 4.000/\text{ml}$); ili normalan broj leukocita uz $> 10\%$ nezrelih formi; CRP > 2 standardne devijacije u odnosu na normalnu vrednost i prokalcitonin > 2 standardne devijacije u odnosu na normalnu vrednost. Hemodinamski nalaz uključuje arterijsku hipotenziju; kod ljudi sistolni pritisak $< 90 \text{ mm Hg}$; medijalni arterijski pritisak $< 70 \text{ mm Hg}$, ili smanjenje sistolnog pritiska $> 40\%$ kod odraslih, odnosno < 2 standardne devijacije od normalnog za dob. Nalazi koji govore u prilog postojanja organske disfunkcije uključuju sledeće: arterijska hipoksemija ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$); akutna oligurija (diureza $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ ili 45 ml u toku dva sata, uprkos adekvatnoj nadoknadi tečnosti; porast kreatinina $> 0,5 \text{ mg/dl}$ ili $44,2 \text{ mikro mol/l}$; poremećaj koagulacije ($\text{INR} > 1,5$ ili $\text{aPTT} > 60 \text{ sec}$); ileus i odsustvo peristaltike; koagulopatija ($\text{trombociti} < 80.000/\text{mm}^3$ ili 50% pad u toku 48h ; $\text{INR} > 2,0$; $\text{PTT} > 1,5\%$ kontrole uz povišene fibrin degradacione produkte) i hiperbilirubinemija (totalni bilirubin $> 4 \text{ mg/dl}$ ili $70 \mu\text{mol/l}$). Tkvna hipoperfuzija daje sledeće nalaze značajni za dijagnostiku: hiperlaktatemija (iznad gornje granice referentne vrednosti) i usporeno kapilarno punjenje (duže od dve sekunde).

Kao komplikacija SIRS-a javlja se sindrom multiple organske disfunkcije (MODS). MODS predstavlja dalji patofiziološki razvoj procesa poremećaja funkcije organa koji podrazumeva da se homeostaza organizma ne može održati bez veterinarske intervencije. MODS predstavlja najnepovoljniji ishod septičnog šoka, sepse odnosno SIRS-a. ARDS, SIRS i MODS mogu biti aktivno povezani, kao u primeru razvoja citokinske olje koje postoji kod infekcije sa SARSCoV2. Ovaj virus se pojavio 2019.godine, izazivajući svetsku pandemiju bolesti poznate pod nazivom COVID19.



Slika 19. ARDS i MODS kod infekcije sa SARSCoV2 (Karki i sar., 2020, doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.025)

PATOFIZIOLOGIJA STRESNE REAKCIJE

Stres predstavlja stanje u kom se troši povećana količina energije za savlađivanje negativnog stimulusa iz spoljašnje sredine. Ova polazna filozofska predpostavka se mogla teško dokazati, jer se energija nije mogla izmeriti ni jednom kliničkom niti parakliničkom metodom. Sa razvojem biomedicinskih nauka i usavršavanjem uzgoja životinja definicija stresa se sve više menjala i konkretnizovala. Pojam stresa stvarali su i razvijali Klad Bernard, Valter Kenon, Hans Seli i Džon Mejson. Naknadna istraživanja, koja su sprovedena do današnjih dana predstavljaju nadogradnju na temelje koje su ovi naučnici postavili.

Klad Bernard 1878. godine opisuje napore životinje da savlada nepovoljne faktore spoljne sredine. Valter Kenon (Walter Cannon), fiziolog na Hardvard Univerzitetu, je prvi povezao emocijonalno stanje sa aktivnošću adrenalne žlezde. Prvi je upotrebio termin stres za proces savlađivanja nekog napora, mada je termin distres sa sličnim značenjem postojao pet vekova ranije, a opisan je kao stanje trpljenja, muke, teskobe i sl. Prema njegovoj teoriji rezličiti negativni faktori spoljnje sredine (hipotermija, krvarenje, trauma) aktiviraju različite mehanizme za odbranu homeostaze. Ova teorija aktiviranja različitih mehanizama u očuvanju homeostaze bila je aktuelna dok Hans Seli (Hans Selye, 1907-1982) nije otkrio univerzalnu stres reakciju organizma.

Istraživanja su pokazala da stres predstavlja zbir različitih stimulusa koji oštećuju ili mogu naneti štetu organizmu, pri čemu su sposobni da potstaknu sekreciju adenokortikotropnog hormona—ACTH, sa posledičnim dejstvom na metabolizam telesnih tečnosti, elektrolita i energije. Na ovo je ukazao Hans Seli, otac stres-adaptacionog koncepta, poznati endokrinolog. On je godinama pokušavao da izoluje novi hormon jajnika i ubrizgavao je ekstrakt jajnika miševima. Ubrzo je primetio da određeni broj oglednih miševa reaguje ulkusom duodenuma i otokom nadbubrega i takvo stanje je pripisao novom hormonu. Iste rezultate je dobio i posle pravljenja ekstrakta kože, slezine i drugih organa. Tada je prvi put definisao opšti adaptacioni sindrom (GAS-General adaptation syndrome) i stresni odgovor kao pokušaj jedinke da se prilagodi novonastalim okolnostima.

Mnogobrojni uticaji iz okoline izazivaju složeni tok reakcija koje idu preko osovine hipotalamus-prednji režanj hipofize-nadbubrežna žlezda. Hipotalamus luči oslobađajući faktor koji izaziva lučenja ACTH, pod čijim uticajem povećano luče hormoni nadbubrega, koji čine osnovni supstrat stresa. Nadbubrežna žlezda se shodno navedenom smatra centrom adaptacionih reakcija.

Stresna reakcija, kao adaptaciona reakcija, podrazumeva nekoliko faza. Alarmna faza predstavlja mobilizaciju odbrambenih snaga organizma, i nijedan živi organizam ne može dugo opstati u ovoj fazi. Ovu fazu je opisao već pomenuti Kenon, a odlikuje se hiperadrenalinjom i hiperkortizolemijom, koji dovode do povećanja koncentracije aminokiselina u krvi (na račun proteolize), glukoze (na račun povećanja aktivnosti glukozo-6-fosfataze koja razlaže glikogen i smanjene osetljivosti ćelija na insulin) i masnih kiselina (na račun lipolize). Dakle, organizam

razgrađuje sam sebe do najjednostavnijih komponenti, kako bi mogao da ih iskoristi u energetskom metabolizmu. Potrebe za energijom u stresu su povećane za savladavanje stresora, koji se ogleda u sindromu borbe ili bežanja (Fight or Flight Syndrome, FFS). Ukoliko organizam preživi ovu fazu pokušće da se prilagodi, pa će uslediti stanje adaptacije (u intenzivnoj proizvodnji adaptacija se ogleda u stabilizaciji produktivnih parametara na nižem nivou). Ako je dejstvo stresa dugotrajno, akumulirajuća ili superponirajuća adaptacija će biti toliko slaba da će prilagođavanje u potpunosti izostati i jedinka ulazi u stanje šoka i iscrpljenosti.



Slika 20. Opšti adaptacioni sindrom i stresna reakcija

Tempo sekrecije glukokortikoida u toku faze adaptacije zavisi od žestine stresogena, i u obrnutoj je vezi sa dužinom trajanja stresa koji organizma može da toleriše.

Selijev model je baziran na oslobođajućim faktorima za glukokortikoide i na sekreciji, a ne na koncentraciji glukokortikoida u krvi. Ispitivanje koncentracije glukokortikoida bez ispitivanja ACTH nema velikog značaja u proceni hroničnog stresa, jer može dati lažno negativnu ili lažno pozitivnu sliku, kao što je pokazao ogled sa stres-osetljivim svinjama i toplotno stresiranim kravama. Ipak, u mnogim akutnim situacijama u kojima su praćeni i ACTH i kortizol, koncentracija kortizola u plazmi se pokazala kao izuzetno upotrebljiva. Tako je u ogledima kastracije junica rase Holštajn dokazan tipičan GAS, koji nije pokazao tipičnu fazu adaptacije. Napredak u adaptaciji primećen je kod mlečnih krava izloženih uslovima prenaseljenosti. Krave su dale veće koncentracije kortizola drugog, trećeg i devetog dana ogleda, a posle stimulacije istom koncentracijom ACTH, u odnosu na prvi dan ogleda. Ovo je objašnjeno činjenicom da je nadbubreg izuzetno bogat rezervama glukokortikoida.

Danas se ispituju materije mnogo osetljivije na stresne situacije, kao što su medijatori limbičkog sistema, opioidni peptidi i pojedini enzimi, koji bi mogli znatno pre povećanja koncentracije ACTH i korizola ukazati na stres jedinke. Međutim, treba imati u vidu da aktivnost neurotransmitera i drugih medijatora u CNS-u zavisi i od centralnog delovanja hormona iz perifernih endokrinih žlezda organizma.

Fizički stresogeni su se smatrali znatno potentnijim u nastanku stresa i indukciji GAS u odnosu na psihičke stresogene, sve dok šezdesetih godina XX veka Džon Mejson (John Mason) nije ukazao na ulogu psiholoških činilaca u nastanku stresa. Njegovi radovi, u kojima je postavljen koncept psihohormonalnog mehanizma, odgovor hipotalamo-pituitarne osovine objašnjavaju kao specifičnu reakciju na psihološki stres, a nespecifičnu reakciju za sve ostale stresore. Mejson je svojim ogledom pokazao da naglo i neočekivano povećanje spoljašnje temperature sa 20 na 30°C dovodi do emocionalnog odgovora Rhesus majmuna i porast koncentracije urinarnog kortizola. Postepeno povećanje temperature u sobi u periodu od 15 dana rezultiralo je smanjenjem koncentracije kortizola u mokraći. Slična situacija je opisana i kod goveda. Drugi bitan zaključak ovog istraživača jeste da stres pokreće mnoge multiple i konkurentne neuroendokrine sisteme. U tom smislu on je pratio kretanje mnogih hormona posle aplikacije stresogena. Od tada mnogi navodi ukazuju na značaj psihološkog stresa, mada je efekte psihičkog i fizičkog stresa teško odvojiti.

U sklopu izučavanja depresivnosti, kao specifične osobine ličnosti uveden je novi pojam nazvan aleksitimija. Ovim pojmom se opisuju situacije u kojoj jedno emocionalno napeto stanje ne može da se preradi ili neutrališe u moždanoj kori, nego se pretvara u vegetativno-endokrini odgovor. U ovakvim situacijama pobuđuje se hipotalamo-hipofizni sistem i dešava se stresna situacija. Adrenalna žlezda je ostala centar stresnog odgovora bez obzira da li se radi o psihološkim ili fizičkim stresorima.

Moguće posledice stresa su: 1.nepromenjeno fiziološko stanje, 2.promenjeno fiziološko stanje, 3.prepatološko stanje, 4.patološko stanje i 5.egzitus.

Današnja istraživanja na polju stresa odvijaju se u nekoliko osnovnih pravaca: stres i endokrini sistem, stres i imunološki odgovor, stres i biohemski profil krvi, stres i produktivnost životinja, tehnološka rešenja za dobijanje odgovarajućih odlika životne sredine i jedinki otpornih na stres.

Nauka o stresu je relativno mlada, a stresni odgovor je opšti i nespecifičan tako da ova naučna disciplina nema specifičan naziv. Proučavanje međusobne povezanosti životinja sa njihovim okruženjem, što je osnovna nit nauke o stresu, nosilo je mnoge nazive: sinsekologija, autoekologija, fiziologija okruženja, bioklimatologija i biometeorologija. Nadamo se da će nauka o stresu dobiti određeni naziv i da će se stvoriti preduslov za detaljnije izučavanje ovakve discipline na visokim školama.

Komponente u regulaciji stresa se mogu podeliti na centralne i periferne. Centralne komponente stres sistema su: limbički sistem, hipotalamus koji uključuje CRH (kortikotropni rilizing hormon) i AVP (arginin-vazopresin) neurone u PVN (nucleus paraventricularis), kao i CRH neuroni paragigantocelularnog i parabranchialnog nukleusa medule, kao i locus ceruleus (LC) i druge kateholaminergičke ćelijske grupe u meduli i ponu (centralni simpatički sistem). Periferne komponente podrazumevaju hipotalamo-hipofizo-nadbubrežnu osovinsku zajedno sa eferentnim simpatičkim sistemom.

ACTH nastaje pod dejstvom CRH, AVP i upalnih medijatora IL-1 i IL-6 u cilju postizanja kontrole inflamacije. Postoje i drugi različiti medijatori koji stimulišu stvaranje ACTH, što je potvrđeno posle ogleda sa inhibicijom CRH i AVP, kada je uprkos inhibiciji u toku stresa došlo do porasta koncentracije ACTH. ACTH nastaje iz polipeptida pro-opiomelanokortina (POMC), a

pored ACTH nastaju i brojne druge materije. β -endorfin, kao jedan od produkata pomenutog procesa stvaranja ACTH, pored analgetičkog efekta utiče i na lučenje bikarbonata u duodenumu, dok γ -MSH (melanocit stimulirajući hormon) potpomaže hidrolizu holesterol estra i potencira steroidogenezu u nadbubregu.

Kateholamini iz cirkulacije nemaju velikog efekta na lučenje ACTH, ali centralni kateholamini stimulišu lučenje ACTH stimulacijom CRH preko α -adrenalinskih receptora.

Visoki nivo GK, koji je indukovani stresom okupira GR, dok se na bazalnom nivou okupira MR i male frakcije GR. Ipak, ovo nije opšte pravilo, jer se imunosupresivni efekat može odvijati i preko GR i preko MR. Međutim, aplikacijom aldosterona kod miševa postiže se ekscitacija hipokampusnih neurona, dok aplikacija glukokortikoida ima supresivno dejstvo. Slično ovome, GK ispoljavaju stimulativni efekat na imunološki odgovor T limfocita preko MR, ali je ovaj efekat suprimiran ako se GK vežu za GR. Sa druge strane indukcija IL-6 receptora, receptora za angiotenzin II u glatkim mišićima i dejstvo GK na kardiovaskularni sistem, odvijaju se preko GR. Ipak, preko kog receptora će reagovati GK zavisi od prirodne zastupljenosti receptora na površini ćelije. Važno je pomenuti da je ispoljavanje GR zavisno od procesa fosforilacije ovoga receptora. Zastupljenost receptora može ukazati na stres osetljivost organizma.

Nevezani GR koji su generalno u citoplazmi, ali verovatno kruže između citoplazme i nukleusa, formiraju veliki heterokompleks sa heat-schock proteinom 90 (hsp90), ali i sa drugum HSP. Posle vezivanja hormona, hormon-receptor kompleks se brzo aktivira ili transformiše u cilju disocijacije tog heterokompleksa i aktivacije hormon-receptor monomera, koji ima sposobnost vezivanja za strukture u nukleusu. Aktivirani hormon-receptor kompleks potom nalazi put do target gena. Deo target gena koji pokreće odgovor na GK naziva se GRE (glucocorticoid response elements). Pojedina dejstva glukokortikoida mogu se dovijati preko nGRE (negative glucocorticoid response element), a jedan od bitnijih jeste supresija POMC gena od strane GK (negativni feedback). U mnogim slučajevima GK deluju preko drugih učesnika transkripcije sa kojima se vezuje i preko njih deluje na DNA.

Jedan od potencijalnih uzroka razlike u efektu GK koji postiže preko GR ili MR, jeste taj što MR i GR prave različite heterodimere sa GRE. U toku ekspresije gena aktivirani GR kompleks ne deluje samo sa DNA i/ili DNA transkripcionim faktorima, kao što je NF-kB, već i sa generalnim faktorima trnaskripcije (GTF), koji čine RNA polimeraza II transkripcioni kompleksi, kao i sa intermedijernim faktorima (TIF) i koaktivatorima koji povezuju trnaskripcione nezime sa nuklearnim receptorim.

Pored kore, u reakciju stresne osovine je uključena i medula nadbubrega. Aktivacija simpatičkog sistema u toku akutnog stresa odavno je poznata, mada je kvantifikacija podataka izuzetno teška zbog komplikovanog postupka za izolaciju epinefrina. Epinefrin nije signifikantno povećan kod krava koje su bile izlagane rastućim jačinama elektro-šokova, a pokazan je izuzetan porast koncentracije epinefrina kod krava nad koje su obeležavane vrućim žigosanjem. Transport goveda uz naknadno vađenje krvi povećava koncentraciju epinefrina. Porast koncentracije ovoga medijatora dokazan je kod ovaca izloženih sputavanju i izolaciji.

Jedan od regulatora dejstva kortikalnih steroida je i specifičan globulin, koji se sintetiše u ćelijama jetre i vezuje kortikosteroide (CBG-corticosteroid binding globulin), a posle vezivanja

hormon postaje neaktiviran. Sintetski kortikosteroidni hormoni nemaju afinitet za ove proteine. CBG ne prelaze krvno-moždanu barijeru, pa je dejstvo slobodnih hormona nadbubrega veće. Na produkciju ovog globulina utiče više faktora. Estrogeni stimuliši stvaranje CBG, pa smanjuju stresni efekat. Takođe, zabeležena je različita koncentracija CBG kod različitih sojeva pacova, čime se može objasniti i njihova različita stres osetljivost u toku eksperimenata. Pored ovoga, mnogi faktori mogu poboljšati oslobađanje hormona od CBG, što se dešava u hipertermiji ali i dejstvom neutrofilnih leukocita, koji na mestu lokalne upale pomažu da se kortikoidi povećano oslobole.

Adrenokortikotropni hormon (ACTH) je osnovni regulator sinteze i sekrecije kortizola. Sa druge strane, ACTH je regulisan pomoću različitih regulatornih proteina, a pre svega kortikotropnim oslobađajućim hormonom (corticotropin-releasing hormone- CRH) i vazopresinom (VP). Vazopresin ima dva varijeteta: arginin-vazopresin koji je zastupljen u većine životinja i lizin-vazopresin koji je zastupljen kod svinja.

Kod ovaca su rađeni različiti ogledi kojima je pokazano da je kod ove životinjske vrste VP mnogo potentniji nego CRH u stimulaciji ACTH. Kontrast postoji kod svinja i goveda, gde je veći odgovor na stimulaciju CRH u odnosu na VP. Kod konja se bitno povećava koncentracija VP u pituitarnoj veni tokom teninga u odnosu na CRH. Kod svih farmskih životinja kombinacija CRH i VP povećava sekreciju ACTH, a ovo važi i za laboratorijske pacove. Interesantno je da svinjske pituitarne ćelije in vitro ne reaguju kada se doda samo VP, ali kada se u ćelijski medijum doda VP pa potom CRH, sekrecija ACTH će biti značajno veća.

Pored ovog, tradicionalnog, shvatanja regulacije lučenja ACTH hipotalamičnim peptidima, postoje dokazi da citokini igraju značajnu ulogu za HPA osovini. IL-1, IL-6 i TNF (tumor necrosis factor) deluju preko hipotallamusa ili direktno na hipofizu.

ACTH stimuliše sekreciju kortizola iz kore nadbubrežne žlezde. Međutim, postavilo se pitanje da li stresori na isti način utiču na kvalitet i kvantitet sekrecije ACTH-a i kortizola? U jednom ogledu ovce su izolovane iz svoje grupe i stavljene u vrlo stešnjen prostor, što je izazvalo stres (eng. restraint and isolation stress-RIS), s obzirom da su ovce društvene životinje. Stres je dokazan aktivacijom pituitarno-adrenalne (PA) osovine tj. porastom koncentracije njenih hormona. Ovce su svakoga dana ogleda bile po 6 časova izložene ovom stresoru. Iz ogleda su izvučeni sledeći zaključci: PA osovina biva ponovo stimulisana ponavljanjem RIS stresa u toku tri dana, ponavljanjem stresora, sekrecija kortizola se redukuje, ali ne i sekrecija ACTH. U drugim ogledima dobijali su se drugačiji rezultati. Tako se tokom višednevne ponovljene petnaestominutne imobilizacije svinja sajлом dobija ista koncentracija kortizola i ACTH kako prvog, tako i poslednjeg dana ogleda. Pokazano je da u toku delovanja pojedinih stresora (obuzdavanje kod prasadi), tokom dana dolazi do smanjenja koncentracije ACTH, ali ne i kortizola. Prema tome, može se reći da odgovor hipofizo-pituitarne osovine zavisi od tipa stresogena, frekvence delovanja, vrste i kategorije životinje.

Termoregulatorni centar (hipotalamusni termostat) predstavlja deo stresnog sistema, jer aktivacijom LC/NE-noradrenergičkog i PVN CRH sistema uz pomoć stresora dolazi do povišenja telesne temperature. Intracerebroventrikularna aplikacija norepinefrina i CRH može izazvati

povišenje temperature. Takođe, CRH može biti stimulisan pirogenima kao što su TNF- α , IL-1 i IL-6.

Značajan efekat glukokortikoida (GK) jeste povećanje koncentracije glukoze u cirkulaciji. Mehanizmi su sledeći: glukoneogeneza, glikogenoliza, stimulacija hepatične glukoneogeneze, inhibicija perifernog transporta glukoze u ćelije. Osim toga, GK mobilišu lipide, indukujući lipolizu u masnim ćelijama, a dešava se i inhibicija sinteze proteina i proteoliza. Ova delovanja GK su sinergističi sa epinefrinom i glukagonom, s tim da je reakcija epinefrina i glukagona trenutna, a GK nastupaju potom i održavaju povišenu glikemiju. Osnovni metabolički efekat GK jeste porast koncentracije glukoze u krvi stimulacijom hepatičke glukoneogeneze. Povećani kapacitet jetre za glukoneogenezu vezana je za povećanje aktivnosti nekoliko enzima: fosfoenolpiruvat-karboksikinaza (PEPCK), koji katalizuje konverziju oksalacetata u fosfoenolpiruvat, i glukoza-6-fosfatazu, koja konvertuje glukozu-6-fosfat u glukozu. Aktivnost PEPCK je kontrolisana od strane enzima koje kontrolisu GK preko njihove mRNA. GK smanjuju potrošnju glukoze u perifernim tkivima, ali se o ovom mehanizmu slabo zna, ali u masnom tkivu i fibroblastima dovodi do dislociranja glukoznih trnasportera sa površine ćelijske membrane u unutrašnjost ćelija. GK smanjuju nivo insulin-receptor supstrata-1 (IRS-1) u adipocitima, čime se može objasniti antiinsulinski efekat GK kod iskorišćavanja glukoze. Indirektno, uzrok smanjenog iskorišćavanja glukoze u mišićima može biti povećanje masnih kiselina u toku lipolize. Drugi efekat GK u stresu jeste povećanje sinteze hepatičnog glikogena, što se postiže defosforilacijom inaktivne forme glikogen sintetaze, što može biti indukovani GK.

Tabela 5. Promene u organizma tokom aktunog stresa

Mozak	Povećan protok krvi Povećan metabolizam glukoze
Kardiovaskularni sistem	Povećana frekvencija i snaga srčane kontrakcije Periferne vazokonstrikcija
Respiratori sistem	Povećano dopremanje kiseonika Bronhdilatacija Povećana plućna ventilacija
Mišićni sistem	Povećana glikogenoliza Pojačana kontraktilnost
Jetra	Povećana produkcija glukoze Pad sinteze glikogena Povećana glukoneogeneza i glikogenoliza
Masno tkivo	Povećana lipoliza Povećano stvaranje masnih kiselina i glicerola
Koža	Smanjen protok krvi
Limfno tkivo	Povećana proteoliza i destrukcija
Endokrini pankreas	Smanjeno lučenje insulina

Podloga za razmišljanje o direktnom delovanju kateholamina na imunološku aktivnost, dolazi od prisustva adrenergičnih receptora na T i B limfocitima, makrofagima, neutrofilima i NK ćelijama. Kasnija istraživanja pokazala su da delovanje kateholamina na β -adrenergičke receptore mononukleara dovode do porasta koncentracije cAMP-a u ćeliji, i da tako kateholamini redukuju imunološki odgovor. Kateholamini deluju i na migraciju i proliferaciju leukocita, produkciju antitela i aktivnost makrofaga.

O uticaju hipotalamo-nadbubrežne osovine (HNO) na imunomodulaciju postoje brojni egzaktni podaci. Osnovni efekat stimulacije HNO od strane stresogena jeste povećane glukokortikoida (GK) u plazmi. Mononukleari poseduju receptore za GK. GK inhibiraju gen za stvaranje interleukina 2 (IL-2) u toku transkripcije DNK limfocita, kao i gen za formiranje IL-1, kako u transkripcijskom, tako i u posttranskripcijskom periodu. GK dovode i do supresije MHC II kompleksa, IF- γ i TNF makrofaga, inhibišu hemotaksiju imunoloških ćelija. GK ispoljavaju i antiinflamatorno dejstvo, dovodeći do inhibicije fosfolipaze A2 i alteraciju limfocitnog transporta. GC dovode i do smanjenog vezivanja T-ly za endotelijalne ćelije, jer menja ekspresiju adhezionih molekula na površinu limfocita.

Makrofagi imaju receptore i za kortikotropni-rilizing hormon (KRH), pa i ovaj medijator deluje negativno.

Adenokortikotropni hormon (ACTH) ostvaruje imunomodulatorni efekat preko receptora koji se nalaze na mononuklearnim ćelijama. ACTH dovodi do inhibicije: produkcije antitela, proliferacije B-ly, proliferacije T-ly preko interferona- γ , interferonima indukovani makrofagni aktivnost i ekspresiju MHC II klase.

Pored pomenutih hormona, opioidni peptidi imaju potencijalno imunomodulatorni efekat. Mesta za vezivanje opioda pronađena su u: limfocitima, polimorfonuklearima, leukocitima i trombocitima

Različiti citokini koji su nastali iz aktiviranih imunoloških ćelija mogu stimulisati adrenokortikalnu osovinu. IL-1 može stimulisati oslobađanje CRH iz hipotalamus, a može i direktno stimulisati ACTH iz hipofize, mada su rezultati kontraverzni.

Najosnovniji efekat glukokortikoida jeste inhibicija sinteze, lučenja i efikasnosti citokina i ostalih medijatora koji promovišu inflamatornu reakciju, kako u kulti ćelija, tako i in vivo. GK povećavaju aktivnost transformišućeg faktora rasta-b (TGFb), antiproliferativnog citokina koji inhibiše aktivaciju T ćelija i makrofaga.

Transportna sposobnost i funkcija perifernih ćelija krvi je oštećena pomoću GK, koji rapidno smanjuje nivo cirkulišućih ćelija periferije (T više nego B ćelija, i CD4 više nego CD8 T-ly i NK ćelija), eozinofila, bazofila, makrofaga i monocita, ali povećava nivo neutrofila. Ovakva redistribucija ćelija je uglavnom određena alteracijom ćelijskih adhezivnih molekula. Limfocitna, monocitna i granulocitna hemotaksija je oslabljena, sa redukovanim akumulacijom fagocita u upalnom području. GK dovode do atrofije timusa i limfoidnih organa, okidajući apoptozu T i B ćelijskih prekursora i zrelih T ćelija. Limfocitolitička aktivnost GK je značajna u lečenju leukemija i limfoma. Fiziološki GK vrše selekciju T limfocita i otklanjaju potencijalno toksične ćelije.

Antitela-imunoglobulini (Ig) u organizmu jedinke imaju trojako poreklo i to: pasivno prenešena Ig od majke, aktivno stvorena Ig posle infekcije od strane plazma ćelija ili aktivno stvorena Ig posle vakcinacije. Odavno je zapaženo da glukokortikoidi zbog anaboličkog dejstva na proteine mogu da dovedu do pada koncentracije Ig, koji su takođe proteinskog sastava.

Značajno je pitanje: Da li će koncentracija Ig pasti i koliko zavisi od trajanja delovanja povećanih koncentracija kortikosteroida, momenta kada to povećanje nastane i individualnog odgovora organizma? U jednom ogledu je zdravim ljudima tokom 3-5 dana aplikovana velika doza kortikoida. Njihov organizam je odreagovao 2-4 nedelje kasnije, smanjenjem koncentracije Ig. Isti ogled je ponovljen na različitim hroničnim bolesnicima, ali njihov organizam nije reagovao na povišene doze kortikoida. Toplotni stresori i/ili tri doze po 1 mg/kg kortizola u dvodnevnim razmacima, umanjuje aglutinacionu sposobnost antitela 6 meseci stare teladi na *Salmonella dublin*. Primena deksametazona kravama, 6-8 nedelja pre predviđenog porođaja rezultira 9-19 dana zakasnijim partusom i umanjenjem prelaska Ig iz krvi u kolostrum. Što je tele gestacijski mlađe u momentu indukcije partusa deksametazonskim preparatima, to je reapsorpcija Ig manja u postpartalnom periodu od strane tih teladi. Indukcija estrusa dugoživećim deksametazon-trimetilacetatom dovodi do pada reapsorpcije Ig za preko 50%, za razliku od kratkoživećeg flumetazona. Nije egzaktno dokazano da prirodno povišenje kortizola u organizmu koje se javlja kod novorođenčeta posle porođaja utiče na stepen reapsorpcije Ig. Međutim urađeni su brojni ogledi gde je teladima ubrizgavana dodatna doza ACTH i fluoroprednisolona pri rođenju, kada je posledično reapsorpcija kolostralnog Ig u crevima bila smanjena.

Smatra se da hronični stres potencira nastanak autoimunih bolesti, bez obzira na gensku predispoziciju jedinke. Naime, prema paradigmi o stresu, organizam se posle alarmne faze adaptira na određeni stresogen (ako nije previše jak) i pri tome dolazi do vraćanja «stres hormona» na fiziološki nivo. Novija istraživanja ukazuju da opadanje koncentracije hormona-mediatora stresa može biti objašnjeno i oštećenjem hipotalamo-pituitarne osovine usled dugotrajnog delovanja stresogena. Ovo se objašnjava činjenicom da će organizam reagovati na neki drugi stresogen (heterogeni stres) povećanjem kortizola i ACTH u krvi, ali da je njihova regulacija nešto izmenjena. U hroničnom stresu opada koncentracija KRH a raste koncentracija mRNA za arginin-vazopresin (AVP) koji potiče iz n.paraventricularisa i mRNA za proopiomelanokortin, koji se pored pomenutog nukleusa nalazi i u nadbubregu.

Paradoksalna situacija pada koncentracije CRF a porasta koncentracije ostalih stresnih mediatora zapažena je i u eksperimentalnom izazivanju različitih autoimunih bolesti kao što su: eozinofilna mijalgija, lupus eritematozus i multipla skleroza.

Oksidativni stres se dešava kada su u tkivu poremećeni oksidoresukcioni odnosi, odnosno kada se povećano stvaraju slobodni radikali, u odnosu na aktivnost antioksidanasa. Sa oksidativnim stresom najdirektnije su povezane mnoge bolesti: encefalomalacija brojlera (deficit vitamina E), dijetarna hepatoza prasadi, steatoza i miodistrofija konja (deficit Cu mikroelemenata). Kod goveda dolazi i do zaostajanja posteljice, mastitisa, metritis, mlečne groznice i pada imunoreaktivnosti usled nedostataka antioksidanasa.

Dokazano je da oksidativni stres i slobodni radikali pokazuju sinegizam sa TNF- α , koji može indukovati septični šok. Sa druge strane, poznato je da NO igra bitnu ulogu u nastanku

hipotenzije u toku šoka, ali u slučaju oštećenja jetrinih ćelija njegova uloga nije utvrđena. Rezultati naknadnih istraživanja kažu da peroksinitrit-poli-ADP-ribozil igra bitnu ulogu u oštećenju ćelija.

Postavlja se pitanje kako bi hiperkortizolemija, koja predstavlja sinonim koncepta «klasičnog» stresa, delovala na nastanak septičnog šoka i DIC-a tokom oksidativnog stresa. Rezultati jednog ogleda gde je aplikovana stres-doza kortizola i vazopresorni lekovi kod ljudi sa septičnim šokom pokazuju da je efekat vazopresornih lekova znatno redukovani u uslovima hiperkortizolemije, čime se može reći da hiperkortizolemija podpomaže stanje septičnog šoka.

Interesantna su novija istraživanja koja integrišu klasični koncept stresa i koncept oksidativnog stresa. U toku delovanja visokih temperatura dolazi do aktivacije HPA osovine i povećanja koncentracije kortizola. Takođe je dokazano da u toku termalnog stresa dolazi do lipidne peroksidacije i pada antioksidanskog potencijala eritrocita. U ranijim istraživanjima nađeno je da oksidativni stres dovodi do parcijalnog smanjenja steroidogeneze, oštećenjem steroidogenih enzima.

Hronični bihevioralni stres ima značaja u nastanku tumora zbog povećanja koncentracije tkivnih kateholamina. Korišćeni su standardni laboratorijski miševi u ogledu. Ovakav efekat kateholamina obezbeđuje se preko beta-2 adrenergičkih receptora (kodiranih sa ADRB2), što dovodi do aktivacijom cAMP-protein kinaze A (PKA) tumorskih ćelija. Tumori kod stresiranih životinja pokazuju markantan razvoj vaskularizacije i povećanu ekspresiju VEGF, MMP2 i MMP29. Ovi podaci takođe sugerisu da blokada ADRB-indukovane angiogeneze može imati terapijske implikacije u lečenju ovarijalnog kancera.

Odavno je primećeno da terapijske doze kortizola kod pasa izazivaju poliuriju i dehidrataciju. Naknadno je dokazana inhibicija delovanja arginin vazopresina (AVP) i antidiureznog hormona (ADH). Kortizol inhibira vazokonstriktorsko dejstvo AVP, povećavajući stepen filtracije krvi kroz glomerul, a pri tome dolazi i do povećanog stvaranja i efikasnosti atrijalnog natriuričnog peptida koji dodatno pojačava perfuziju glomerula. Povećana koncentracija ACTH dovodi do pada koncentracije aldosterona. Pojedini rezultati ukazuju da stres kod goveda direktno utiče na diurezu.

Glukokortikoidi indukuju fenilalanin-N-metiltransferazu (PNMT), enzim bitan u sintezi epinefrina. Osim toga, glukokortikoidi prolongiraju aktivnost kateholamina u neuromuskularnim vezama, dovodeći do pada nivoa katehol-O-metiltransferaze i monoamino-oksidaze. Oni takođe povećavaju kardiovaskularnu osjetljivost na kateholamine, povećavajući kapacitet za vezivanje beta adrenergičkih receptora glatkih mišića, i povećavajući kateholaminima indukovani sintezu cAMP. GK povećavaju krvi pritisak u Kušingovom sindromu. Stres ima negativan uticaj na kardiovaskularni sistem.

Tokom akutnog stresa, PVN CRH, nezavisno od HPA osovine indukuje inhibiciju gastričnog pražnjenja i stimuliše motornu funkciju kolona modifikacijom funkcionalisanja autonomnog nervnog sistema. Smatra se da inhibicija vagusne aktivnosti u dorzalnom vagusnom kompleksu pokreće selektivnu inhibiciju gastričnog motiliteta, dok stimulacija sakralnog parasympatičkog sistema (pomoću CRH projekcije u Barringtonovom nukleusu locus-a ceruleusa-a) rezultira povećanom aktivnošću kolona. Veruje se da su u inhibiciju gastričnog pražnjenja

uključeni centralni medularni CRH-R2, a verovatno i periferni CRH-R2 u gastrointestinumu, dok CRH-R1 subpopulacija posreduje u motoričkom odgovoru kolona. Prema tome, CRH mogu biti značajni u gastričnoj stazi, koja je pridruženi pratilac hirurškog stresa, kada se bitno povećava centralni IL-1. Kontrakcija kolona u pacijenata sa sindromom hiperiritabilnih creva može biti aktivirana sa LC/simpatičkim neuronima, pri čemu pacijent ulazi u circulus vitiosus i neizlečivi hronicitet. Pored motoričkog aspekta, stres i periferijski CRH receptori indukuju oštećenje digestivne barijere i mogu dovesti do širenja inflamacije digestivnog trakta i celog organizma. Bilateralna atrofija hipokampa se nalazi i prilikom oboljevanja od Kušingovog sidroma, a kod vijetnamskih veterana koji boluju od posttraumatskog stres sindroma sa hiperkortizolemijom dolazi do atrofije jednog ili oba hipokampa. Atrofija hipokampalnih dendrita kod pacova se može sprečiti primenom fenitoina (antiepileptik koji blokira egzocitozu glutamata i neke vrste Ca-kanala). Glutamatne sinapse i ulaz Ca jona u neuron verovatno imaju ključnu ulogu u posredovanju negativnih učinaka glukokortikoida. Za razumevanje ovog mehanizma bitni su sledeći eksperimentalni nalazi: 1. GK inhibiraju lokalno iskorišćavanje glukoze u hipokampusu in vivo, a isto tako inhibiraju unošenje glukoze u hipokampalne neurone i gliju in vitro 2. GK deluju na genom, tako da inhibiraju transkripciju gena za sintezu prenosioca glukoze, a smanjuju i broj prenosioca i ćelijskoj membrani; 3. Primena glukokortikoida u toku hipoksijsko-ihemijske ozlede hipokampa dovodi do pogoršanja te ozlede. Snabdevanjem hipokampa (in vitro) viškom energetskih molekula (manoza,ketoni) sprečava negativne učinke glukokortikoida. Dakle, može se reći da je negativno dejstvo GK na hipokampus posledica energetskog disbalansa, jer se sprečava unos glukoze i stvaranje ATPa, pa se i minimalnim hipoksičnim ili hipoglikemijskim stanjim može obimno razoriti ovo nervno tkivo. Adrenalektomija povećava potrošnju glukoze u mozgu, što ukazuje na supresivni efekat GK.

Enzimi su veoma bitni regulatorski proteini organizma. Zbog njihove tesne veze sa neuroendokrinom regulacijom postavilo se pitanje da li i kako stres utiče na status enzima? U jednom ogledu laboratorijski pacovi su potapani u vodu koja je bila temperirana na 23°C, nakon čega im je uzimana krv i proveravana je koncentracija: kreatin-fosfokinaze (CPK), laktat-dehidrogenaze (LDH), glutamat-oksalacetat transaminaza (GOT), glutamat-piruvat transaminaza (GPT), amilaze, lipaze, uree, kreatinina i glukoze. Životinje su najintenzivnije reagovale u periodu 6 časova posle izlaganja stresogenu. Stres povećava aktivnost intracelularnih enzima u krvi, a uzrok je povećano i ubrzano oštećenje ćelija tokom stresa, koje se pre svega odnosi na poremećaj permeabiliteta ćelijske membrane. U istom ogledu je vršena aplikacija antagonista i agonista α i β receptora. Pretretman (pre potapanja u vodu) sa 6-hidroksi-dopaminom (β -adrenergični antagonist,6-OHDA) dovodi do smanjenog porasta koncentracije enzima u perifernoj cirkulaciji (umanjeno oštećenje ćelija). Alfa-adrenergični antagonisti i antiholinergici ne daju ovakav, protektivan efekat. Beta-adrenergički agonisti dovode do dodatnog povećanja koncentracije enzima u perifernoj krvi kod laboratorijskih pacova i pasa. Zaključili su da je povećanje enzima i celularno oštećenje nastaju kao posledica aktivacije β -adrenoceptora.

Heat shock proteini (HSP) su proteini koji se stvaraju u organizmu kada je on izložen visokim temperaturama ili drugim vrstama stresa koji se nazivaju heat-shock faktori (infekcija, hipoksija, gladovanje, trovanje teškim metalima, trovanje etanolom; a kod biljaka deficit vode i

azota u zemlji). HSP se formiraju u procesu transkripcije u svim živim organizmima, od bakterije do čoveka. Uloga ovih proteina vezana je za monitorig proteina u ćeliji. HSP pomažu u odstranjivanju starijih proteina i brzoj i ispravnoj sintezi novih, učestvuje u reakcijama protein-protein u ćeliji i kontroliše da li je protein ušao u konačni konformacijski oblik. Oni pomažu u transportu proteina kroz ćelijsku membranu (dejstvo proteinskih hormona na ćeliju), a geni za stvaranje HSP se stvaraju tokom različitih stresova. In vitro kultura limfocita goveda, konja, ovaca i živine izložena visokoj temperaturi pokazuje sposobnost lučenja HSP. Elektroforezom i monoklonalnim antitelima pokazano je koji su to tipovi HSP koji se stvaraju u toku stresa. Novija istraživanja koriste upravo gene koji kontrolisu stvaranje HSP za ispitivanje kvantitativne osobine osetljivosti krava prema termalnom stresu. Ekstracelularna ekspresija HSP je od velikog značaja za regulaciju metabolizma ugljenih hidrata, proteina i masti, kao i endokrini odgovor krava tokom termalnog stresa, a sve to je značajno za termorezistentnost krava. HSP mogu biti vrlo značajan pokazatelj stepena oštećenja ili mogućnosti protekcije unutrašnjih organa.

Iz fiziologije je poznato da glukokortikoidi imaju fiziološku, permisivnu i štetnu ulogu u organizmu. Tokom stresa se sve tri vrste efekata glukokortikoida ispoljavaju. Postavlja se pitanje kako medijatori stresa postaju štetni, uprkos tome što pomažu u adaptaciji na stres. Jedan od odgovora može biti vezan za tip i gustinu receptora preko kojih medijatori stresa deluju, što je ranije izneto. Noviji rezultati govore da stres utiče na glikolizaciju u organizmu. Glikolizacija je složena posttranslacijska modifikacija ćelijskih molekula (proteina). Glikoproteini i oligosaharidi u njima izuzetno su značajni u međućelijskoj integraciji i funkcionisanju ćelija. Ugljenohidratni deo koji se veže nije genski kodiran, što ga čini posebno osetljivim na stres. Smatra se da stres oštećuje aktivnost glikozidaza i glikoziltransferaza. Ilustracije radi navećemo da je kod pacova koji su potopljeni u vodu nađena smanjena aktivnost N-acetylgalaktozamina i promene na sluznici želudca. Savremena istraživanja vezana su za uticaj stresa na proteine akutne faze, koji su takođe glikolizovani.

O uticaju stresa u ranom fetalnom periodu na kasniju aktivnost HPA osovine i sklonost ka bolestima intenzivno se raspravlja već pedeset godina. Tako su različite studije pokazale korelaciju između koncentracije kortizola krvne plazme u adultnom dobu sa telesnom masom na rođenju i rizikom za intoleranciju glukoze, hipertenziju i dislipidemiju (metabolički sindrom). Takođe, maturacija HPA osovine in utero može biti povezana sa nastankom kardiovaskularnih bolesti, insulinske rezistencije i dijabetesa u daljem životu. Maturacija HPA osovine u odnosu na rođenje je species-specifična i prati razvoj mozga. Tako se kod životinja koje se rađaju potpuno razvijene osovine razvija in utero. Suprotno ovome kod vrsta kod kojih su mladunci imaturni neuroendokrini razvoj se maksimizira u postnatalnom periodu. U prilog ovome govori činjenica da poslednjih 10 dana gestacije u ljudi, konja, svinja i ovaca dolazi do porasta koncentracije kortizola u plazmi, čemu predhodi porast fetalnog ACTH. Sličan porast ACTH se dešava i kod miševa i pacova, ali su neposredno posle rođenja oni smanjeno osetljivi na stres (eng. stress hyporesponsive).

Pored razvoja HPA osovine bitno je pomenuti i razvoj glukokortikoidnih receptora (GR). GR mRNA su utvrđeni u 8.-10. nedelji života u metanefrosu, zidu creva, mišićima, kičmenoj moždini i dorzalnoj ganglijji, testisu i nadbubregu čovečijeg embriona. Pad GR mRNA u PVN

kod ovaca redukuje senzitivnost na glukokortikoidni feedback, što može objasniti eksponencijalni porast ACTH i kortizola oko porođaja. Prenatalni stres u graviditetu modifikuje HPA funkciju potomaka kod različitih vrsta, uključujući primate, krave, koze i svinje. Treba istaći da je reproduktivni kapacitet izmenjeni kod ženki u F1 generaciji koje su bile izložene sintetskim glukokortikoidima tokom fetalnog perioda (F0 graviditet).

Aplikacija deksametazona kod gravidnih ovaca redukuje mogućnost odbrane kardiovaskularnog i metaboličkog sistema jagnjadi od akutne hipoksije. Ovo saznanje potvrđuje da porođaj mora biti izvršen efikasno, naročito kod stresiranih majki. Prenatalni stres kod pacova povećava osetljivost kardiovaskularnog sistema ka budućem stresu. Aplikacija visoke temperature u toku inkubacije kod živine dovodi do manjeg porasta i manje mase 100. dana života, uz povećano bazalno lučenje kortizola, mada masa nadbubrege nije znatno izmenjena u odnosu na kontrolu.

Sposobnost da se prevaziđe stres zavisi od sposobnosti jedinke da ispolji pogodan oblik ponašanja ili izvrši određenu motornu aktivnost. Stres dovodi smanjenog istraživačkog ponašanja i igre kod životinja, a česta je pojava stereotipija i vakumskih aktivnosti (griženje rešetki, plaženje i uvrtanje jezika, jerenje sopstvenog repa, oglašavanje bez potrebe). Kod životinja mogu da se razviju i znaci depresije. Izmenjeno ponašanje nastaje kao posledica izmenjene koncentracije i funkcije neurotransmitera u CNS-u (opioidni peptidi, serotonin, dopamin, acetilholin), jer se bihevioralne izmene mogu redukovati lekovina koji deluju preko neurotransmiterske funkcije u mozgu.

PATOFIZIOLOGIJA DELOVANJA ETIOLOŠKIH FAKTORA

STAROST KAO ETIOLOŠKI FAKTOR

Promene u nameni životinja u svakodnevici ljudi, dobra veterinarska nega i veliki broj preventivnih i terapijskih dijagnostičkih i biotehnoloških postupaka doveo je do toga da raste učešće starijih kategorija životinja u ukupnoj populaciji. Ovo je posebno vidljivo kod kućnih ljubimaca, ali i drugih farmskih životinja. Razlike u biologiji životinja u funkciji starosti pomećene su odavno kod ispitivanja krvnih parametara, pa je u brojnim naučnim izvorima potvrđeno da se referentni opsezi za krvne parametre razlikuju kod jedinki različite starosne kategorije. Zbog svega navedenog opisaćemo starost kao poseban etiološki faktor.

Starost nastaje kao posledica starenja. Starenje je nezaobilazni proces u životu koji se dešava od rođenja i traje do smrti jedinke. Smatra se da je starenje prirodni i spontani proces koji za rezultat ima slabljenje samoodrživosti organizma kroz promene u homeostazi i homeokinezi jedinke u uslovima stalno prisutnih promenljivih uslova spoljašnje sredine.

Do sada je opisano preko 300 različitih teorija starenja od kojih su neke i potvrđene kroz eksperimentalne ili kliničke studije, dok su neke po prirodi teorijske. Izdvajamo neke od njih: teorija štetnih produkata metabolizma, teorija habanja, neuroendokrina teorija, teorija slobodnih radikala, metabolička teorija, kolagenska teorija, teorija somatske mutacije, teorija katastrofalne genske greške, teorija ukrštanja, teorija programskog starenja, imunološka teorija, evoluciona teorija i dr. Bez obzira na broj teorija starenja glavni mehanizmi starenja se tiču ćelijskih promena koje su uzrokovane genskim faktorma i faktorima sredine i faktorom ishrane i nege, promena u ćelijskim kontrolnim mehanizmima posebno u vezi neuro-endokrino-imunološke sprege i mehanizmi koji se tiču degenerativnih promena u ekstracelularnom delu i vaskularne promene takođe su od velikog značaja.

Podela teorija starenja može se vršiti na različite načine, ali je starenje sa fiziološkog i patofiziološkog aspekta izuzetno složen proces, pa jedna teorija ili klasifikacija određenih teorija u grupe ne može u potpunosti da zadovolji sagledavanje starosti po svim kriterijumima. Ipak, teorije se mogu klasifikovati na tri nivoa i to su evolucijski nivo, sistemski nivo i ćelijski nivo. Evolucijske teorije – Ove teorije se zasnivaju na Darvinovoj teoriji evolucije koja je teorija prirodnog odabiranja, pa se razlika u družini života zasniva na procesima selekcije gena i mutacija. Ovde spadaju: teorija programirane smrtnosti, teorija akumulacije mutacija, teorija antagonističke pleiotropije i teorija neinvestiranja u somatske ćelije. Sistemske teorije – Ove teorije se odlikuju time što starenje objašnjavaju na osnovu promene procesa koji se odvijaju van ćelije. Tu spadaju imunološka teorija, neuroendokrina teorija i teorija stresa. Ćelijske teorije – Ove teorije proces starenja zasnivaju na činjenici da tokom života dolazi do nakupljanja oštećenja koja vremenom dovode do smanjenja funkcije te ćelije. Ovde spadaju sledeće teorije: membranska teorija, mitohondrijalna teorija, teorija replikativne starosti i teorija telomere. Održavanje stalnosti genotipa i procesa koji su pod kontrolom gena predstavlja osnovni mehanizam za razumevanje procesa starenja. Proces starenja je u vezi sa nakupljanjem grešaka u DNK u somatskim ćelijama, što se naziva somatske mutacije. Pored ovoga povećava se i pojavljivanje strukturnih i numeričkih hromozomskih aberacija. Reper-mehanizmi koji suže za

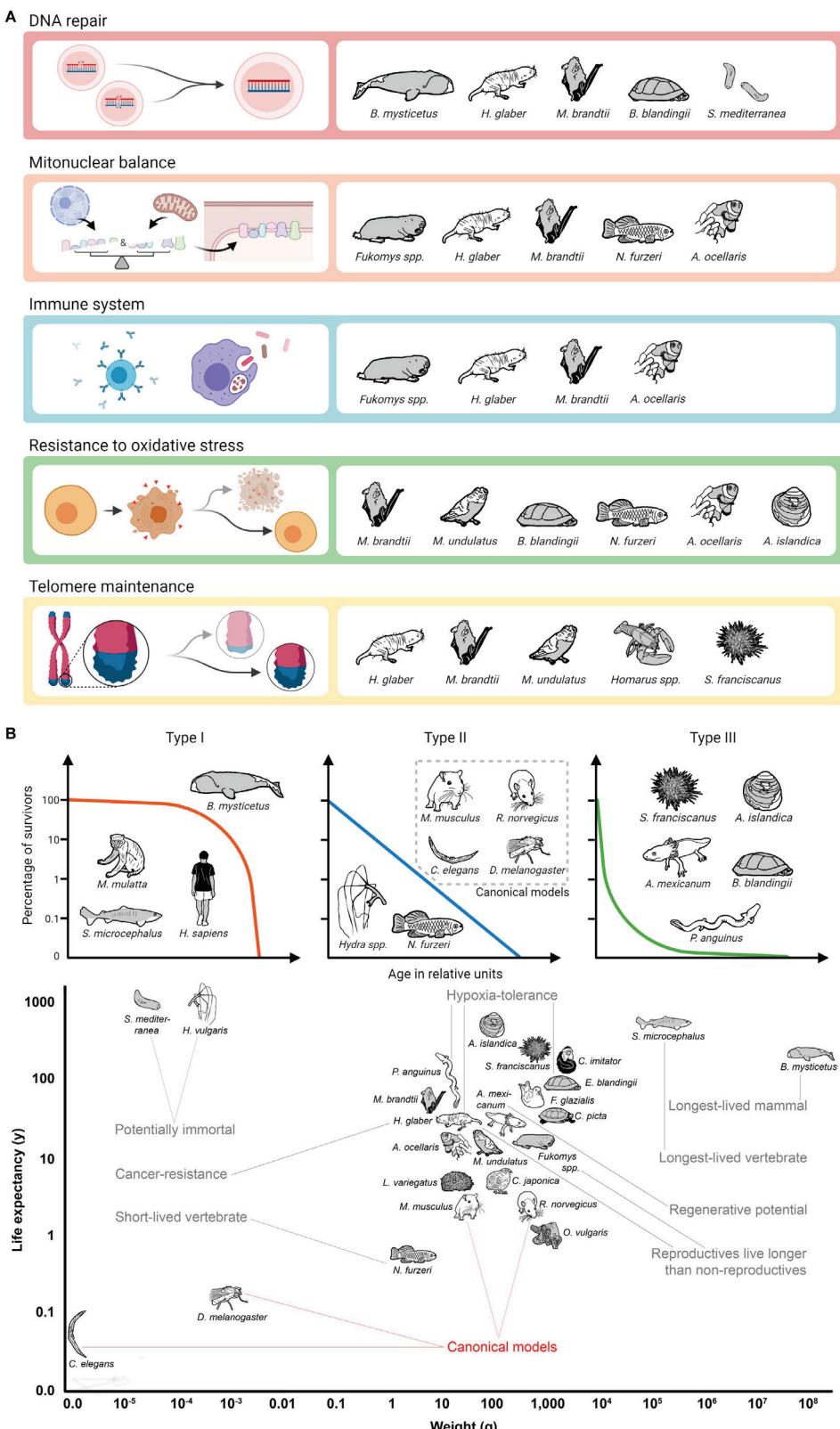
popravljanje DNK slabe tokom života, što se ogleda u smanjenju količine i aktivnosti enzima koji učestvuju u mehanizmima popravljanja, pa bi to mogao biti još jedan od uzroka za nagomilavanje grešaka. Otvoreno je pitanje da li su to greške nastale tokom razvića ili su se razvile u procesu starenja. Međutim, enzimska reparacija gena je moguća samo ako su u transkripciji, ali pošto veliki deo genoma nije u transkripciji tokom života, moguće je da se i u ovom delu genoma nagomilavaju greške. Kod ćelija kod kojih postoji dug period između replikacije i deobe, tada se nakupljaju oštećenja DNK koji ostaju do sledeće replikacije, a rezultat je dalji poremećaj replikacije, poremećaj ćelijske deobe i produžetak ćelijskog ciklusa uz nastanak hromozomskih aberacija. Dakle, vremenom nastaje genetička nestabilnost koja onemogućuje da ćelija živi unedogled.

Do šezdesetih godina XX veka smatralo se da ćelije u kulturi tkiva mogu beskonačno da se dele. U ogledu Hayflick-a i Moorhead-a dokazano je da kultivisane izolovane fibroblasti mogu da imaju ograničen broj deoba čak i kada se nalaze izolovani u idealnim uslovima. To je dovelo do zaključka da u ćelije genetički programirane i imaju tzv. biološki sat koji kada otkuca završava se mogućnost dalje deobe ćelije. Takođe je nađeno da se ćelije koje potiču od ljudi koje boluju od Warner-ovog sindroma ubrzanog starenja mnogo manje dele u kulturi ćelija u odnosu na zdrave ćelije. Stare ćelije pokazuju sledeće funkcionalne i morfološke karakteristike koje se nazivaju i biomarkerima replikativne/ćelijske starosti: ireverzibilni prestanak deoba i zaustavljanje ćelijskog ciklusa na prelasku G1 u S fazu; morfološke promene: povećanje veličine ćelija, režnjevitost jedra, heterogenost; izmenjena aktivnost enzima β galaktozidaze i povećana ekspresija tog enzima; pojava aneuploidije (tri ili više hromozoma); mutacije mitohondrijske DNK (mtDNK); Smanjena ekspresija „heat shock” proteina; promena ekspresije većeg broja gena; povećana aktivnost metaloproteinaza, enzima koji razgrađuju ekstracelularni matriks; Postepeno skraćivanje telomera pri svakoj deobi ćelije. Većina normalnih somatskih ćelija deli se određen broj puta, a mehanizmi koji određuju dužinu replikativnog veka mogu da budu različiti u različitim tipovima ćelija, dok germinativne i rane embrionalne ćelije mogu beskonačno da se dele (replikativna besmrtnost). Replikativnu starost kontrolišu tumor-supresorski geni, koji se u većini malignih ćelija inaktiviraju mutacijama ili epigenetičkim promenama, pa ćelije veoma retko spontano postaju besmrtnе, a prelazak ćelije u besmrtnost značajno povećava verovatnoću maligne transformacije. Najveći broj malignih ćelija ima neograničenu mogućnost deobe.

Pored promena opisanih na nivou ćelija i tkiva, za patofiziološko razmatranje značajne su sistemske promene na različitim organima i organskim sistemima koje izaziva starenje. Tokom procesa starenja ćelije postaju veće, imaju smanjenu sposobnost razmnožavanja i sklone su procesima masne degeneracije, dok se u tkivima taloži lipofuscin, a elastično tkivo gubi svoju elastičnost, dok mnoga tkiva atrofiraju odnosno gube masu. Tokom vremena raste masa masnog tkiva u telu, a opada količina vode, što može imati efekta kod pripisivanja liposolubilnih i hidrosolubilnih lekova. Promene u nervnom sistemu podrazumevaju atrofiju mozga i smanjenu osjetljivost čula, a smanjuje se i sinteza dopamina i mogućnost regeneracije ćelija. Endokrine promene usled starosti uglavnom zahvataju odgovor endokrinih žlezda, dok je produkcija hormona od strane hipotalamusa nepromenjena tokom života. Tokom godina smanjuje se produkcija tireoidnih hormona, a smanjuje se razgradnja i stvaranje tiroksina. Tokom godina

lošije se toleriše glukoza i dolazi do razvoja insulinske rezistencije zbog smanjene osetljivosti receptora na insulin, međutim sama produkcija insulin-a može biti nepromenjena. Kliničke posledice mogu biti u vidu osteopenije, osteoporoze, dijabetesa i dr. Promene u aktivnosti paratireoidnog hormona su u vezi sa smanjenom apsorpcijom vitamina D i kalcijuma. Tokom godina opada imunološka reaktivnost, a raste produkcija autoantitela i imunih kompleksa. To dovodi do sklonosti ka nastanku autoimunih bolesti. Sklonost kardiomiocita ka masnoj degeneraciji ili fibrozi dovodi do usporenog srčanog rada, a može doći i do povećanja srca, takođe nastaje i smanjenje u automatizmu SA čvora pa se klinički mogu videti različite aritmije. Morfološke promene u vidu zadebljanja i slično mogu nastati na srčanim zaslicima kada nastaju mane zalizaka. Sveukupno, srčana rezerva je smanjena. Ateroskleroza krvnih sudova srca dovodi do ozbiljnih promena u njegovoj cirkulaciji. Kao klinička posledica može se razviti insuficijencia srca, srčani blok ili zastoj srca. U krvnim sudovima tela baroreceptori vremenom postaju manje osetljivi kada se javlja ortostatska hipotenzija, a zadebljanje većih krvnih sudova smanjuje njihovu elastičnost i dovodi do arterijske hipertenzije, dok zadebljanje kapilara dovodi do smanjene razmene materija. Krvni parametri uglavnom ukazuju na smanjenje reserve koštane srži tokom starenja uz promene u cirkulišućem volumenu krvi. Kada se radi o efektu starenja na respiratorni sistem tu se javlja smanjenje elastičnosti pluća, gubitak alveola i kapilara, smanjena razmena gasova, smanjuje se aktivnost međurebarnih mišića, smanjena aktivnost cilia, kašalj koji je neefikasan i pogoduje razvoju pneumonije. Ove promene u respiratornim organima dovode do neravnoteže perfuzije i ventilacije, kada opada pO_2 i dolazi do hipoksije i dispneje. Urinarni trakt je takođe pod uticajem starenja. Tokom vremena smanjuje se broj nefrona, a arteriosklerotične promene smanjuju obim protoka krvi kroz bubreg, a sve navedeno dovodi do smanjenog obima glomerulske filtracije, uz zakasneli odgovor na promenu koncentracije soli ili vode u organizmu. Sve navedeno može dovesti do porasta uree i kreatinina u krvi sa godinama. Promene mogu nastati i kod mokraće bešike čija se elastičnost smanjuje, a dolazi i do hiperplazije i hipertrofije prostate. Gastrointestinalni takt smanjuje svoju funkciju tokom vremena, pa dolazi do opadanja funkcije sekretornih ćelija, opadanja funkcija jetre, opadanja lučenja želudačne kiseline, opadanje peristaltike, smanjenje apsorpcijske površine creva i smanjene pokretljivosti creva.

Izučavanje starenja na životinjskim modelima je od velike važnosti uzimajući u obzir specifičnosti različitih bioloških vrsta koje su duboko genski kodirane. Izučavanje njihovog genoma i genskih promena u tkivima tokom starenja može pomoći da se bolje razume ili uspori proces starenja kod ljudi ili nekih ugroženih ili značajnih životinjskih vrsta.



Slika 21. Različite vrste životinja u ispitivanju modela starenja, krive preživljavanja i odnos težine I dužine života sa određenim specifičnostima vrste (izvor: Holtze i sar., 2021; doi: 10.3389/fmolb.2021.660959)

GENSKI ETIOLOŠKI FAKTORI

Gen je osnovna morfološka i fiziološka jedinica nasleđivanja koga sačinjava deo DNK potreban za sintezu jednog proteina ili jednom molekula RNK i koji naslednu informaciju prenosi sa generacije na generaciju. Geni se nalaze nanizani duž hromozoma i predstavljaju linearno raspoređenje delove hromozomske DNK, tako da se gen za neko svojstvo nalazi uvek na istom mestu na hromozomu, a to mesto se zove genski lokus. Gen je građen od nukleotida (A - adenin, T - timin, C - citozin, G – guanine) koji su postavljeni u tačno određenom rasporedu i broju. Skup svih gena u jednoj haploidnoj ćeliji zove se genom. Razlikujemo delove gena koji nose informaciju za sintezu proteina i nazivaju se egzoni, dok oni koji ne nose informaciju predstavljaju nekodirajuće nizove i zovu se introni. Genski etiološki faktori podrazumevaju uticaj hromozomskeih aberacija i genskih mutacija na nastanak i razvoj različitih bolesti. Sa razvojem genskih metoda i sveobuhvatnih metoda genomike sve više se stiče uvid u značaj gena tokom regulacije različitih patofizioloških procesa u organizmu. Ovde ćemo se osvrnuti na neke karakteristične genske poremećajima koje se tiču hromozomskeih aberacija i genopatija.

Hromozomske aberacije

Hromozomske aberacije (lat. aberatio = odstupanje od normalnog) su promene u genomu koje obuhvataju cele hromozome ili njihove delove i kao takvi se mogu videti pomoću citogenske analize pod mikroskopom. Aberacije mogu nastati u građi hromozoma što se naziva struktorna aberacija i u broju hromozoma što se naziva numerička aberacija.

Struktorna aberacija hromozoma nastaje kao posledica poremećaja u linearном kontinuitetu hromozoma ili kao posledica prekida ovog kontinuiteta. Prekidi se javljaju spontano ili bivaju izazvani mutagenima. Prekinuti delovi su izgubili telomere i prekinuti delovi se mogu preraspodeliti odnosno povezati na četiri različita načina. Tako razlikujemo osnovna četiri tipa strukturnih aberacija: delecije, duplikacije, inverzije i translokacije.

Duplikacije predstavljaju udvajanje, a delecije gubljenje delova hromozoma. Delecije više oštećuju fenotip nego duplikacije, dok duplikacije dovode do usložnjavanja genetičkog materijala. Delecije mogu biti intersticijalne, terminalne, sa razvojem ring hromozoma ili sa razvojem izohromozoma. Uzrok ovih aberacija je vrlo često nejednaki (nepravilan) krosing-over. Do njega dolazi kada se nesestrinske hromatide homologih hromozoma ne postave simetrično jedna naspram druge. Rezultat takvog krosing-overa su hromatide kod kojih se na jednoj javlja dupliran/udvostručen deo, a na drugoj hromatidi taj deo nedostaje, odnosno prisutna je delecija. Delecije autozomnih hromozoma su uvek štetne, a ako su u homozigotnom stanju onda su letalne. Ako dođe do prekida na krajevima hromozoma tako da se izgube telomere, onda prekinuti krajevi postaju lepljivi i međusobno se spajaju u jednu prstenastu strukturu, obzirom da telomere daju hromozomu stabilnost. Takvi hromozomi se nazivaju ring-hromozomi. Ukoliko postoji nepravilna podela centromere nastaje izohromozomi. Centromera se u anafazi deobe (mitoze i mejoze II) deli uzdužno čime se razdvajaju sestrinske hromatide, kada se hromozom

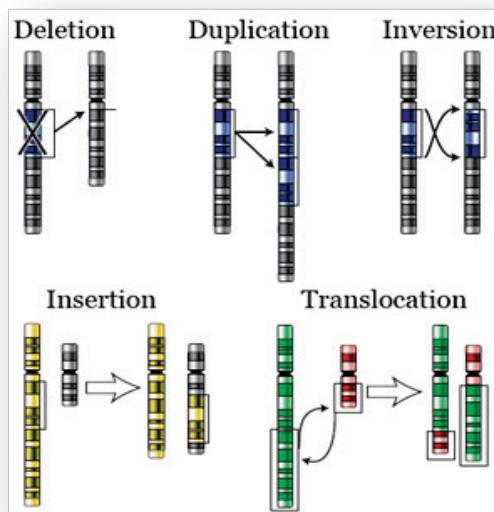
podeli na dve jednake uzdužne polovine. Ako se centromera podeli poprečno hromozom se onda razdvaja na dva kraka. Kraci r i q tada obrazuju telocentrične hromozome. U sledećoj replikaciji od telocentričnih hromozoma nastaju izohromozomi koji se sastoje od dva ista duga ili kratka kraka. Izohromozom sadrži genetički materijal dva r ili dva q kraka.

Translokacije nastaju usled razmene delova između homologih i nehomologih hromozoma. Razlikuju se: recipročne, nerecipročne i Robertsonove translokacije. Pri recipročnoj translokaciji se razmenjuju delovi između bilo koja dva hromozoma. Nerecipročna translokacija je prenos genetičkog materijala iz jednog u drugi hromozom. Robertsonove translokacije su razmene delova između akrocentričnih hromozoma, pri čemu ti hromozomi mogu biti isti (npr. 21/21) ili različiti (npr. 14/21). Kod ove vrste translokacija dolazi do istovremenog prekida na jednom hromozomu iznad, a na drugom ispod centromere. Zatim dolazi do međusobnog spajanja prekinutih delova tako što se spoje dugi kraci (q) oba hromozoma, a kratki kraci (r) se izgube u prvoj narednoj deobi. Spajanjem dugih krakova oba hromozoma nastaje jedan metacentričan (ako su učestvovali isti hromozomi) ili submetacentričan hromozom (ako su se spojili q kraci različitih hromozoma).

Inverzije nastaju kada se na jednom hromozomu dese dva prekida pa se deo između prekida rotira za 180° , a zatim dolazi do prespajanja rotiranog dela za ostatak hromozoma. Time se menja redosled gena na hromozomu. Inverzije mogu biti: pericentrične (ako je rotacija obuhvaćena i centromera) i paracentrične (kada se rotacija desila samo unutar jednog kraka, bez zahvatanja centromere). Pericentrične inverzije daju promene u obliku hromozoma. Nosioci inverzija su uglavnom fenotipski normalni, a štetni efekti inverzija izražavaju se na potomstvu, jer zbog krosing-overa nastaju aberantni hromozomi koji se prenose na potomstvo.

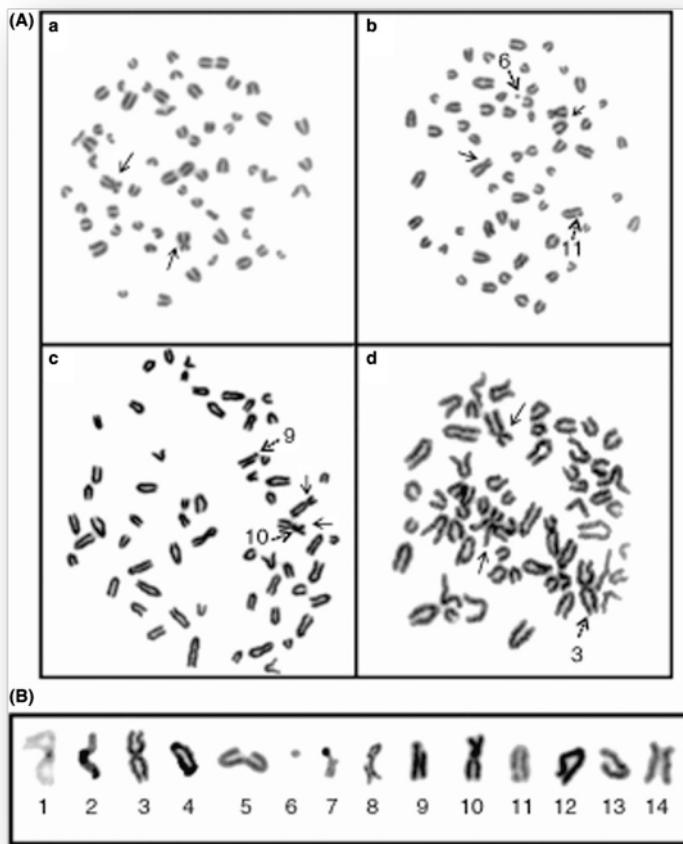
Analiza kariotipa može imati veliku primenu u svakodnevnom radu. Kod priplodnih krmača različite starosne strukture zaključeno je da s povećanjem starosti odnosno da s povećanjem broja prašenja dolazi do povećanja učestalosti numeričkih i strukturalnih aberacija hromozoma, do linearog rasta aneuploidnih i poliploidnih ćelija, s tim što od osmog prašenja dolazi do intenzivnijeg porasta aneuploidnih ćelija. Promene kao što su inverzije i duplikacije nemaju linearni porast sa starošću krmača, već se javljaju individualno, dok su delekcije i translokacije rasle su linearno sa porastom starosti. Hormozomske aberacije mogu biti u direktnoj vezi sa plodnošću krmača, jer tokom vremena raste broj aberacija, dok opada plodnost i raste broj malformacija i avitalne prasadi. Nalaz palatošize kod prasadi može biti posledica delekcije hromozoma. Recipročne translokacije dovode do urođene fleksije falangi, atrezije anusa i rađanja avitalne prasadi. Robertsonove translokacije dovode do velikog opadanja plodnosti kod priplodnih grla koji se kod mužjaka odlikuje značajnim opadanjem spermatozoida i posledično smanjenim brojem konceptcija, a rođenje avitalne prasadi i prasadi sa različitim malformacijama kao što je hidrocefalus ili raskrećenost su česte. Kod teladi se takođe može javiti hidrocefalus, amelija, osteopetroza ili nedostatak dlake, kao i brahignacija, ostale malformacije, potom enzootksa hematurija i drugo. Opisane su malformacije i kod drugih životinjskih vrsta, a od divljači brojne promene su opisane kod jelena i zečeva. Robertsonove translokacije kod pasa opisane su kroz sledeće fenotipske promene u vidu ovotestisa, povećanog klitorisa, PMDS (persistent Müllerian duct syndrome), kriptorhizam, neplodnost ženki, hondrodisplazija i srčani defekti. Kod junica

belih rasa goveda (Shorthorn, Šarole i dr.) javlja se oboljenje belih junica (white heifers disease) koja se najčešće vidi kao razvoj materice sa jednim rogom (zbog problema sa Milerovim kanalima).



Slika 22. Šematski prikaz hromozomskih aberacija

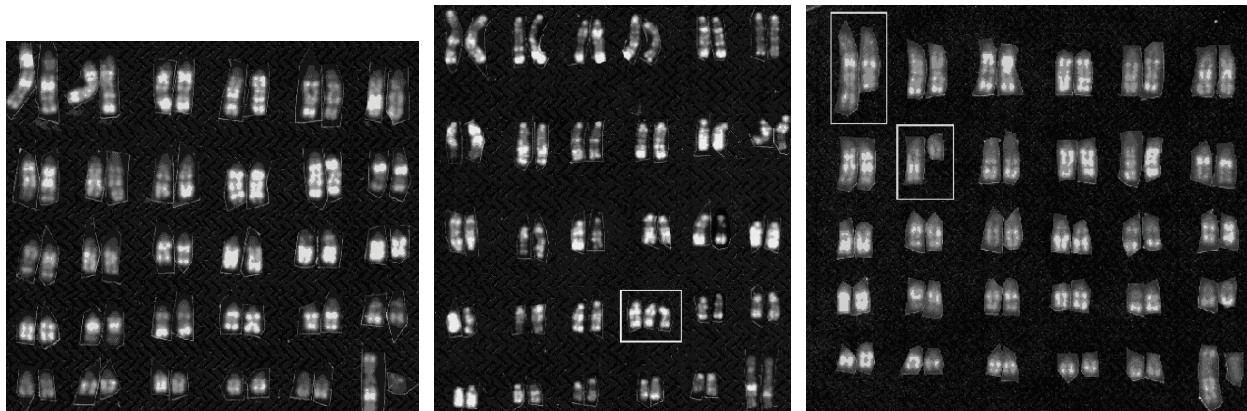
Numeričke aberacije su promene u broju hromozoma. Ovde razlikujemo poliploidiju-euploidiju (uvećanje broja garniture hromozoma; u telesnoj ćeliji više od dve a u polnoj više od jedne garniture hromozoma) i aneuploidiju-heteroploidiju (uvećanje ili smanjenje osnovne garniture za jedan ili veći broj hromozoma). U poliploidiji postoje ćelije sa triploidnim, tetraploidnim, pentaploidnim ili nekim drugim brojem hromozoma. Poliploidije nastaju kod oplođenja jajne ćelije većim brojem spermatozoida, što predstavlja najčešći uzrok pojave poliploidije kod čoveka; oplođenje nenormalne jajne ćelije kod koje nije došlo do redukcije broja hromozoma; ako se npr. oplodi diploidna jajna ćelija nastaje triploidan zigot ili spajanjem diploidnih zigota, čime nastaje tetraploidan zigot. Zigoti sa ovakvim problemima najčešće se eliminisu u intrauterinom životu i retko se rađaju i razvijaju. Takođe životinje koje ispoljavaju poliploidiju češće imaju pobačaje i reproduktivne probleme. Poliploidije se češće javljaju u biljnem svetu, a kada su životinje u pitanju nađeno je da hepatociti mogu biti tetraploidni, a prirodno se mogu naći kod nekih vrsta daždevnjaka i riba. Pored navedenog opisan je i slučaj monoplloidije, kada postoji samo jedna hromozomska garnitura. Kod životinja telesne ćelije su diploidne a polne haploidne, pa se ovakva ćelija sa monoplloidijom zove i monoploid-haploid. Poliploidija može biti i eksperimentalno izazvana dodavanjem susptanci koje blokiraju rad deobnog vretena u mitozi ili mejozi.



Slika 23. (A) Metafaze perifernih limfocita iz normalnih (a) i goveda zaraženih virusom papiloma (b – d), Giemsa bojenje. X hromozomi su označeni crnim strelicama, a aberacije su označene tačkastim strelicama. Brojevi strelica označavaju različite vrste aberacija prikazanih u (B) centričnim asocijacijama (1–3), telomernoj asocijaciji (4), telomernoj asocijaciji samo sa jednom hromatidom (5), centričnim fragmentom (6), prelomom hromatida (7–9), prekid hromozoma (10), jaz (11), dodavanje ili brisanje segmenta hromozoma (12, 13) i rane segregacije hromatida (14) (izvor: Udroiu i Sgura, 2017; Melo i sar. 2011).

Aneuploidija (heteroploidija) nastaje jer se parovi hromozoma ne razdvajaju u mejozi I; jer nema razdvajanja sestrinskih hromatida u mejozi II ili u mitozi. Svaki hromozom se u normalnoj telesnoj ćeliji nalazi u paru pa se naziva dizomik (lat. di = dva; soma = telo). Ako telesna ćelija umesto para hromozoma sadrži samo jedan onda je to monozomik. Takva monozomična ćelija u ukupnom broju hromozoma ima jedan hromozom manje od normalnog broja, pa je opšta formula monozomije $2n - 1$. Trizomik je ćelija sa jednim hromozomom više od normalnog broja, kada umesto para određenog hromozoma ona ima tri, a opšta formula je $2n+1$. Može se desiti da ćelija ima dva hromozoma manje, odnosno da joj jedan par hromozoma nedostaje pa je onda ta ćelija nultizomik ($2n-2$). Ukoliko ćelija ima dva hromozoma više od

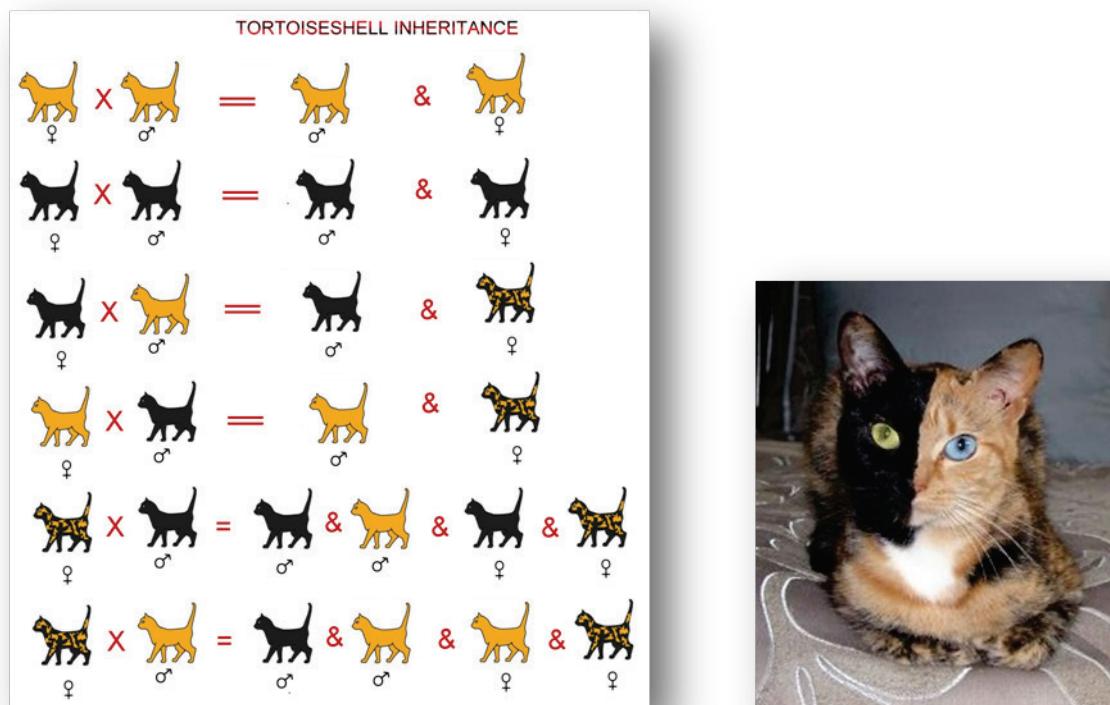
normalnog tj. umesto jednog ima dva para određenog hromozoma, onda je ona tetrazomik ($2n+2$). Pored ovih pobrojanih aberantnih stanja mogu se javiti i polizomije. Nedostatak hromozoma je za ćeliju štetniji od viška hromozoma, a monozomije autozomnih hromozoma su letalne. Međutim, određene aneuploidije se mogu naći i kod rođenih ljudi i javljaju se u vidu specifičnih sindroma. Tako je poznata trizomija 21 koja se fenotipski izražava kao Daunov sindrom, trizomija 13 se fenotipski izražava kao Patauov sindrom, trizomija 18 fenotipski daje Edvardsov sindrom. Aneuploidije polnih hromozoma manje oštećuju fenotip nego aneuploidije autozomnih hromozoma. Osobe sa aneuploidijama autozomnih hromozoma imaju veliki broj anomalija i ne žive dugo, dok je za osobe sa poremećenim brojem polnih hromozoma glavno obeležje postojanje steriliteta odnosno neplodnosti, jer na polnim hromozomima postoji manji broj gena nego na autozomnim, što svaki prekobrojni X hromozom postaje neaktivan (Barovo telo). Najčešće aneuploidije polnih hromozoma su: monozomija X hromozoma žene, koja fenotipski daje Tarnerov sindrom ($45,XO$) čije je glavno obeležje sterilnost; dizomija X hromozoma muškarca – Klinefelterov sindrom ($47,XXY$); radi se o sterilnim muškarcima. Kada se radi o životinjskom svetu poznate su kod goveda trizomija 24. hromozoma koja se odlikuje prognacijom donje vilice, promenama na genitalijama, anomalijama na srcu i usporenim rastom kao i trizomija 22. hromozoma koju karakteriše usporen rast, deformitet gornje vilice, hipersalivacija i strabizam.



*Slika 24. Normalni kariotip goveda ($2N=60,XY$) (levo),
trizomija 22. para ($2N=61, XX$) (u sredini), translokacija 1-8 ($2N=60, XY$) (desno)*

U aneuploidije (heteroploidije) spadaju i mozaicizam i himerizam. Mozaicizam predstavlja pojavu da u organizmu postoje dve ili više ćelijskih populacija koje se razlikuju po broju hromozoma, a poreklom su od iste ćelije (zigota). Najčešće nastaje usled neodvajanja hromozoma tokom mitoze, pa tako nastaje jedna ćerka ćelija sa viškom hromozoma, a druga ćerka ćelija sa manjkom hromozoma, a od tih ćelija se razvijaju dve aneuploidne linije. Mozaicizam može biti posledica: neodvajanja hromozoma tokom mitoze, hromozomske mutacije (strukturne aberacije) tokom procesa razvića, genske mutacije tokom proceza razvića,

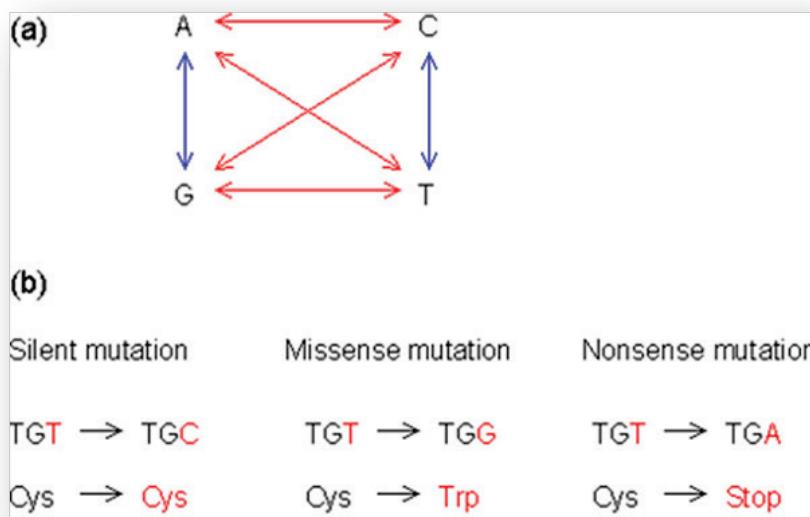
inaktivacija X hromozoma: u svakoj ćeliji ženke sisara jedan X hromozom se inaktivira i to po principu slučajnosti. Fenotipske posledice mozaicizma zavise od stadijuma embrionalnog razvoja u kojem je došlo do pojave neodvajanja hromozoma. Heterohromija, odnosno različita boja očiju/dužice i kože odnosno dlake ili perja kod životinja u nekim slučajevima za uzrok ima mozaicizam. Ako u organizmu postoje dve ili više ćelijskih populacija različitog porekla onda je u pitanju himerizam. On nastaje tokom razvića dizigotnih blizanaca, kada, tako da svaki od blizanaca ima i izvestan procenat ćelija koji su poreklom od drugog blizanca. U veterinarskoj medicini najčešće se javlja kod goveda i taj poremećaj se naziva frimartinizam. Naime, kod heteroseksualnih blizanaca goveda kao posledica horiovaskularnih anastomoza između muškog i ženskog fetusa dolazi do razmene njihovih hematopoetskih ćelija i polnih hormona. Pod uticajem muških polnih hormona dolazi do inhibicije Milerovog kanala i reproduktivnog poremećaja kod ženskog ploda, pa su po rođenju ženski polni organi značajno rudimentirani ili u potpunosti nedostaju, a bikovi su normalno plodni.



Slika 25. Mozaicizam kod mačaka (izvor: <http://messybeast.com/mosaicism.htm>)

Genske mutacije (genopatije)

Genopatije su zdravstveni poremećaji naslednog karaktera prouzrokovani mutacijama gena. Mutacije su nasledne promene u strukturi genetičkog materijala čiju pojavu nije moguće pripisati rekombinaciji gena ili hromozoma. Postoji više kriterijuma za klasifikaciju mutacija. Na osnovu veličine genetičkog materijala dele se na A. genske B. hromozomske C. genomske mutacije. Klasifikacija mutacija na osnovu vrste promene daje podelu na: A. strukturne (1. supstitucione gde spadaju tranzicije i transverzije; 2. delecije; 3. duplikacije) B. rearanžmani gena (1. translokacije 2. Inverzije). Na osnovu porekla mutacionih promena, one mogu biti spontane i indukovane. Na osnovu uticaja mutacija na vijabilnost odnosno % preživljavanja i tu razlikujemo: subvitalne 10-99%, poluletalne 0-10%, letalne 0% i uslovno letalne. Na osnovu pravca, razlikujemo direktnе i povratne genomske mutacije. Na osnovu tipa ćelija koji je zahvaćen razlikujemo somatske i gametske. I na kraju po tipu nasleđivanja razlikujemo dominantne (AA, Aa) i recesivne (aa, XaY, XaXa). Tačkaste "point" mutacije mogu biti "tihe" (silent) mutacije, mutacije sa pogrešnim kodirajućim značenjem (missense), "besmislene" (nonsense) mutacije u kojima nastaje STOP kodon i anfazne (frameshift) mutacije. Point mutacije mogu biti letalne ukoliko je mutacijom zahvaćen gen koji je bitan za preživljavanje. Ove promene se deketuju pomoću PCR i drugih molulsko-genskih metoda.



Slika 26. Vrste tačkastih-point mutacija

Jedno od poremećaja koje je od značaja za patološku fiziologiju je anemija srpastih ćelija. Ovo oboljenje je posledica missense mutacije u genu za beta lanac hemoglobina. Zamena samo jednog A nukleotida sa T nukleotidom menja značenje kodona, jer kodon GAG kodira

glutaminsku kiselinu (u normalnom hemoglobinu betaA), a GTG kodira valin (uzrok abnormalnog hemoglobina betaS – koji eritrocitima daje srpast oblik).

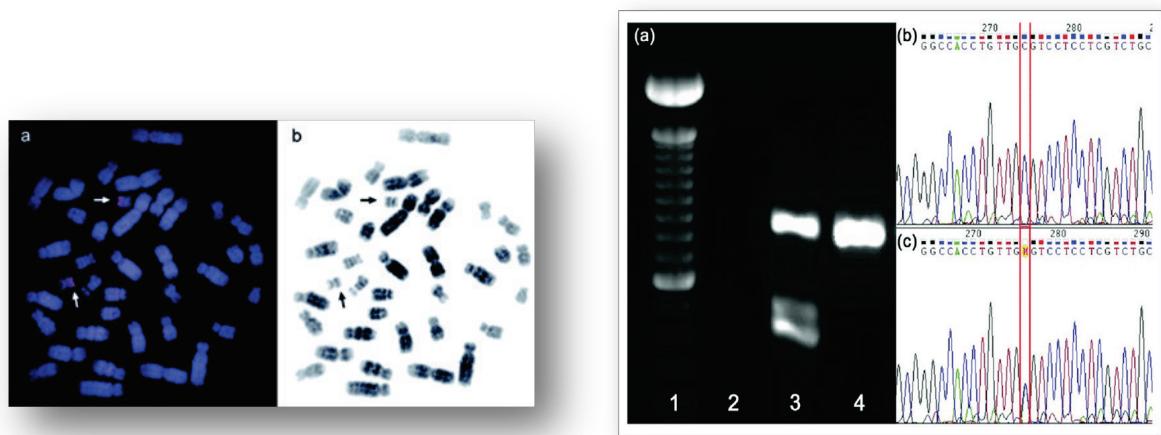
Deficijencija adhezije leukocita kod goveda (Bovine leukocyte adhesion deficiency, BLAD) odlikuje se A-G mutacijom, kada dolazi do zamene adeniskog nukleotida guaninskim na poziciji 383 u cDNA gena CD18. Kao posledica navedenog dolazi do zamene glicina aspartankom kiselinom na poziciji 128 proteina D128G. Nosioci ove mutacije imaju smanjenu ekspresiju beta 2 integrina i smasmanjuje sposobnost agregacije leukocita, što dovodi do smanjene imunološke zaštite kože i sluzokoža, sa posledičnim upalama na koži, sluzokožama, uz česte pneumonije, gingivitise, periodontitise, papilomatoze i probleme sa zarastanjem rana.

Progresivna atrofija retine kod pasa (Progressive rod-cone Degeneration, PRCD) predstavlja autozomalno recesivno nasledno oboljenje čiji je uzrok missense mutacija (G-A) tako da u drugom kodonu gena TGC prelazi u TAC. Rani klinički oblik progresivne retinalne atrofije zastupljen je kod: irskog setera, norveškog goniča, patuljastog šnaucera, patuljaste pudle, engleskog koker španiela, američkog kokera, Labrador retrivera i tibetskog terijera. U svim slučajevima radi se o autozomalno-recesivnom oboljenju uslovljrenom recesivnim mutacijama gena (rcd1 i rcd2 kod irskog setera i škotskog ovčara, prcd gena kod patuljaste pudle, engleskog koker španiela, americkog kokera, labrador retrivera, odnosno rd i erd gena kod norveškog goniča losova, dok je kod tibetskog terijera otkrivena recesivna mutacija gena PRA). Međutim, kod sibirskog haksija kao uzrok progresivne retinalne atrofije markirana je X-vezana recesivna mutacija gena XLPRA. U grupu kasno manifestiranih oblika PRA spadaju poremećaji vida kod australijskog govedara, belgijskog ovčara, jazavičara, engleskog setera, rotvajlera, tibetskog španiela, i dr.

Policistična bolest bubrega (polycystic kidney disease, PKD) je autozomalno dominantno nasledno oboljenje čiji je uzrok nonsense stop-mutacija (C-A transverzija). Uglavnom se dijagnostikuje detaljnim ultrazvučnim pregledom, a u srednjem životnom dobu može dovesti do slabljena bubrega. U završnoj fazi bolesti ciste se značajno razvijaju potiskujući parenhim bubrega.

Postoji još poremećaja za koje je poznato kako mutacije izazivaju nastanak bolesti. Međutim, veliki broj bolesti pokazuju poligeno nasleđivanje ili su predisponirani putem velikog broja faktora. Kod pasa su to bolesti kao što je displazija kuka ili displazija glave butne kosti i neke srčane mane. Heritabilnost displazije kuka je oko 0,26 kod rase nemački ovčar.

Od ostalih genopatija izdvajamo X-vezane mišićne distrofije kod pasa i mišićne hipertrofije kod mačaka. X-vezana mišićna distrofija pasa opisana je kod rasa: zlatni retriver, irski terijer, samojed, minijaturni šnaucer, belgijski groenendaeler ovčar, rotvajler, nemački kratkodlaki pointer i pembroke velški corgis. Prvi klinički znaci se javljaju oko 6-9 nedelje starosti i obuhvataju progresivno slabljenje, ukrućenost, mišićnu atrofiju i kontrakture. Nivoi serum kreatin kinaze (CK) su značajno povećani mogu se detektovati čak 1-2 dana po rođenju. Kod mačaka se vidi hipertrofija muskulature vratne regije, uz nemogućnost zatvaranja vilice i hipertrofije jezika i slabost kod mačke.



Slika 27. Lokalizacija gena koji izaziva policističnu bolest bubrega, polimorfizam PCR fragmenata (1 zdrava, 2 negativna kontrola, 3 pozitivna kontrola, 4 uzorak životinje) i sekvenca nukleotida u PCR (izvor: Lyons i sar., 2004; Guerra i sar., 2015)

MEHANIČKI ETIOLOŠKI FAKTORI

Blast povrede

Blast povrede su sistemske mehaničke povrede tkiva i organa koja nastaje nakon direktnog ili indirektnog dejstva udarnog talasa eksplozije. Ekspoliju izazivaju različite eksplozivne materije, a po svojoj moći se mogu podeliti na: eksplozivi visokog reda (TNT, nitroglicerin, dinamit, amonijev nitrat) i eksplozivi niskog reda (LE) (barut, ručne bobme i dr.). Tokom eksplozije nastaje brzo uvećanje zapremlje vazduha uz oslobađanje velike količine energije. Blast talas počinje uvećanjem pritiska vazduha tokom nekoliko milisekundi, a potom započinje pokretanje vazduha kada se formira udarni talas. U udarnom talasu se razvijaju hemijske reakcije tokom kojih materije iz čvrstog ili tečnog agregatnog stanja prelaze u gasovito čime se nekoliko puta povećava zapremina te materije. Eksplozija je praćena stvaranjem visoke temperature i pojave gasova. Stvoreni gas pod velikim pritiskom širi se koncentrično, najpre velikom brzinom koja opada sa rastojanjem jer talas gubi energiju. Pored ovog mehaničkog aspekta, tokom eksplozije može doći i do trovanja zbog oslobađanja raznih hemijskih materija. Uradni talas se širi sferično iz centra eksplozije i to je zona pozitivnog pritiska ili zona kompresije, a daljim širenjem iza udarnog talasa opada pritisak i javlja se negativni pritisak sa efektom usisavanja i to je zona dekompresije, a javlja se i efekat vетра. Kada se udarni talas odbije o neku prepreku on se vraća sa nekoliko puta uvećanom snagom nego što je ima prvobitni talas. Zbog toga su eksplozije mnogo opasnije kada su u zatvorenom prostoru. Učinak talasa zavisi od udaljenosti od centra eksplozije i vrste materijala u koje udara. Jačina udarnog talasa od 3 do 7 kPa dovodi do pucanja stakla i kristala, na 70 kPa dolazi do povrede pluća, na 230-400 dolazi do 50% smrtnih ishoda i pri jačini od preko 400 kPa verovatnoća za smrtni ishod je 100%.

Blast povrede prema načinu nastanka mogu da budu: a) primarne – koje nastaju kao posledica velikog blast talasa koji se širi kružno od centra eksplozije, a ove promene zahvataju delove tela ispunjene vazduhom kao što su pluća, sinusi, unutrašnje uvo i digestivni organi; b) nastaje zbog strujanja vazdušne mase koja za sobom nosi veliki broj predmeta koje udaraju o prepreke; c) tercijalne – nastaju kao posledica izloženosti efektu blast veta, kada tela mogu leteti kroz vazduh i udarati u druge objekte; d) kvarterne – sve ostale povrede izazvane eksplozijom kao što su opekomine, inhalacione povrede, povrede radioaktivnošću i dr.

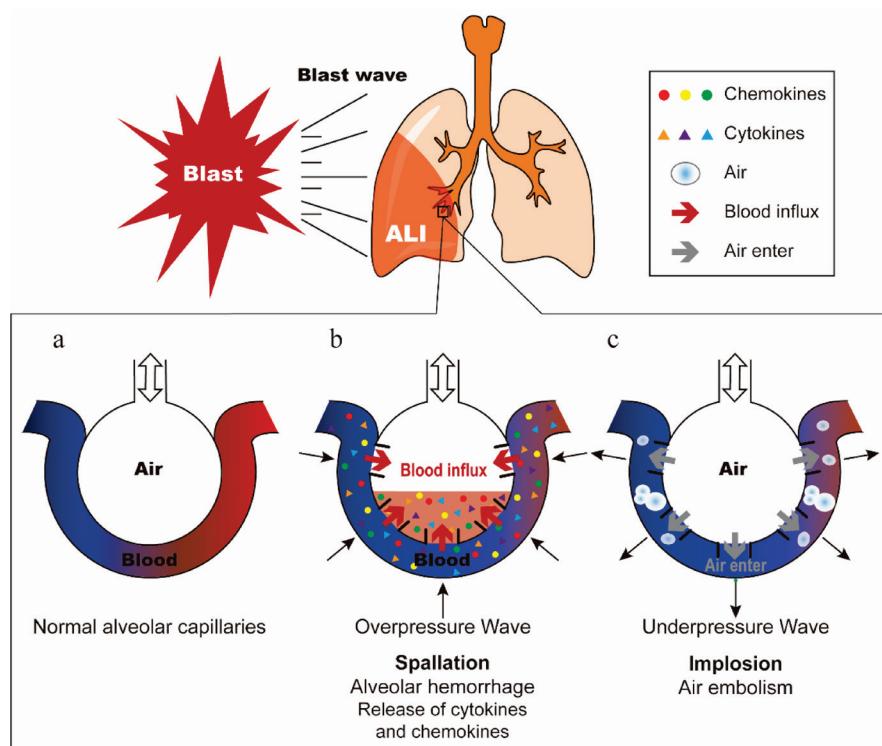
Prema medijumu u kojima nastaje nastaje eksplozija i blast talas razlikujemo vazdušni, vodeni i čvrsti-solid blast. Treba napomenuti da udarni talas nasjporije putuje kroz vazduh, brže kroz tečnost a najbrže kroz črvste materije. Vazdušni blast najčešće izaziva barotraume sinusa, uva (ostećenje i cepanje bubne opne), pneumotoraks, rutpura želuca i creva i dr. U vodi najčešće dolazi do povrede šupljih organa ispunjenih gasovima. Kod solid blasta eksplozivni talas se prenosi kroz čvrstu podlogu kada nastaju prelomi kostiju ekstremiteta, posebno distalnih delova i prekidi krvnih sudova i nerava.

Posmatrano po organima i organskim sistemima najčešće su prisutne sledeće promene: 1) uvo - probijanje bubne opne, poremećaj u radu slušnih koštica, kohlearna oštećenja, strano telo u uvu; 2) oko, orbita, lice - probijanje očne jabučice, strana tela u oku, vazdušna embolija, prelomi; 3) barotrauma pluća - hemothoraks (krv u grudima), pneumotoraks, nagnjećenje pluća i krvarenje, av fistula (izvor vazdušne embolije), oštećenje epitela sluzokože disajnih puteva, zapaljenje pluća, sepsa; 4) digestivni trakt - krvarenje, rascep jetre ili slezine, sepsa, ishemija trbušne maramice izazvana vazdušnom embolijom; 5) srce i krvni sudovi - nagnjećenje srca, infarkt miokarda izazvan vazdušnom embolijom, šok, vazovagalna hipotenzija; povrede perifernih krvnih sudova, vazdušna embolija; 6) nervni sistem - potres mozga i kičmene moždine, zatvorene i otvorene povrede mozga, moždani udar, vazdušna embolija; 7) povrede bubrega - nagnjećenje bubrega, rascep bubrega, akutni zastoj bubrega zbog raspadanja belančevina - mioliza (povređenih mišića), hipovolemija; 8) povrede ekstremiteta - povredom izazvane amputacijom, prelomi, posekotine, kontuzije, razderotine i nagnjećenja, kompartment sindrom, opekotine, akutne arterijske okluzije i vazdušne embolije.

Sa patofiziološkog aspekta blast povrede pokreću mehanizme aktivacije autonomnog nervnog sistema, humoralne mehanizme i mehanizme inflamacije, hipoksije i oksidativnog oštećenja. Već smo rekli da visok pritisak udarnog talasa povećava pritisak u organima kada se prenosi kroz telo. Povećani pritisak u plućima stimuliše jukstakapilarne receptore kojih ima u alveolama i intersticijumu i inervisani su vagusnim vlaknima. Formira se vagusni refleks koji dovodi do apneje, praćene ubrzanim disanjem, bradikardijom i hipotenzijom, koje se često zapažaju odmah nakon izlaganja eksploziji. Nastala hipoksija i ishemija usled oštećenih alveola, vazdušnih embolija ili pokrenutog plućnog vagusnog refleksa može aktivirati dejstvo parasympatikusa na srce (Bezold-Jariš refleks). Taj efekat izaziva bradikardiju, širenje perifernih krvnih sudova i posledični pad krvnog pritiska, što bi moglo dodatno doprineti razvoju hipoksije, koja nosi rizik za nastanak cerebralnoj hipoksiji. Eksplozija je veliki stresogen i aktivnira stresnu osovinu, a dokazana je povećana sinteza hormona srži i kore nadbubrega nekoliko časova posle eksplozije.

Vaskularni mehanizmi - Prenos energije udarnog talasa na telo dovodi do naglog povećanja i abdominalnog pritiska i torakalnog ali i centralnog venskog pritiska. Hipoksija uzrokovana oštećenjem alveola, a kasnije smanjenom površinom za izmenu gasova, oslabljenom ventilacijom i perfuzijom uzrokovanim aktivacijom J-receptora, ili smanjenjem minutnog volumena srca usled aktivacije Bezold-Jariš refleksa, povećavaju otpor plućnih arterija, što može povećati torakalni pritisak. Njegovo povećanje dodatno povećava i centralni venski pritisak. Početno izraženo delovanje vagusa dovodi do aktiviranja simpatikusa, koji sužava glatke mišiće vena i dovode do mobilizacije krvi iz splanhničkih krvnih sudova prema srcu. Spazak ravnih sudova mozga takođe je potvrđen. Pored navedenog udarni talas utiče na endotel i glatku muskulaturu dovodeći do lučenja biološki aktivnih molekula koji dovode do vazokonstrikcije. Ovi modulatori se u literaturi nazivaju autakoidi i luče se parakrino, a njihovi predstavnici su: eikosanoidi, angiotenzin, neurotenzin, NO (azot-monoksid), kinini, histamin, serotonin, endotelini itd.

Sistemska inflamacija i oksidativni stres – Već smo rekli da eksplozija povećava lučenje autakoida u krvi. Autakoidi direktno utiču na brojne faze imunosti i deluju kao modifikatori povratne sprege u povezivanju rane i kasne faze imunološkog odgovora. Oni mogu da stimulišu odabranu migraciju ćelija na mesto povrede i direktno ili indirektno modifikuju promet T i B limfocita, proizvodnju ili oslobođanje limfokina i aktivnost ćelija T-pomagača ili T-supresora. Plućno krvarenje i rezultirajuća akumulacija slobodnog hemoglobina izazivaju reakcije slobodnih radikala koje proizvode oksidativno oštećenje i podržavaju proinflamatorno stanje. Oksidativni stres može dovesti do oksidativnog oštećenja ćelijskih sastojaka, uključujući lipide, proteine i DNK. Pokazalo se da su oksidativni stres i upala povezane ključne komponente oštećenja izazvanih eksplozijom u plućima u različitim eksperimentalnim modelima (pacovi, zečevi i ovce) koji su koristili blast talase niskog nivoa i eksplozije ograničene na ekstremitete. Kod pacova izloženih eksplozivnom prekomernom pritisku, oksidativni stres se pokazuje 3,5 puta smanjenjem ukupnih antioksidativnih rezervi i iscrpljenjem vodotopivih antioksidanata askorbata i glutationa za 50–75% i antioksidansa vitamina E rastvorljivog u lipidima za 30%. Ta smanjenja su praćena peroksidacijom lipida i povećanim sadržajem methemoglobinina bez degradacije hemoglobina. Sve navedeno doprinosi oštećenju ćelija u blast povredi.



Slika 28. Odgovor plućnog tkiva na blast povodu, kompresiju i dekompresiju (izvor: Li et al., 2020; <https://doi.org/10.3390/ijms21176303>)

Povrede izazvane promenom vazdušnog pritiska

Promene u vezsdušnom pritisku mogu biti od velikog značaja u veterinarskoj medicini jer se životinje sve više transportuju avionima, mogu promeniti brzo stanište od planinske do nizijske farme, a od posebnog značaja je i za podvodne organizme.

Da bismo shvatili poremećaje nastale vazdušnim pritiskom potrebno je da poznajemo gasne zakone. Boyle-Mariotov zakon kazuje, da kod konstantnom temperaturom, proizvod pritisaka i zapremine idealnih gasova, uvek je konstantan. Šarlov zakon, ili gasni zakon zapremine govori da je zapremina idealnog gasa, kada je pritisak konstantan, direktno proporcionalna apsolutnoj ili termodinamičkoj temperaturi T (u Kelvinima). Ako gasu povećavamo temperaturu, poveća će se i zapremina. Avogadrov zakon tvrdi da dva spremnika idealnog gasa, sa jednakom temperaturom, pritiskom i zapreminom, sadrže jednak broj molekula. Zakon dobijen kombinacijom predhodnih zakona zove se zakon idealnih gasova koji kaže: ako su temperatura i pritisak konstantni, zapremina gasa je direktno proporcionalan sa brojem molekula gasa; ako su temperatura i zapremina konstantni, pritisak gasa je direktno proporcionalan sa brojem molekula gasa; ako su temperatura i broj molekula konstantni, pritisak je obrnuto proporcionalan sa zapreminom spremnika i ako je broj molekula konstantan u spremniku, sa povećanjem temperature će se povećati ili pritisak ili zapremina (ili oboje).

Ove vrste povreda nastaju usled smanjenja ili povećanja vazdušnog pritiska, a u osnovi poremećaja nalazi se sklonost gasova u telu da menjaju svoju zapreminu u funkciji spoljašnjeg pritiska. Do oštećenja u organima ispunjenim vazduhom dolazi jer sa promenom pritiska u prostoru oko tela nastaje i promene pritiska gase u unutrašnjim šupljinama tela. Tako će količina gasa od 1 litra na nivou mora, u dubini od 10 metara zapremina tog gasa biti sabijen na 0,5 litara, u dubini od 30 metara na 0,25 lit, a na dubini od 70 metara 0,12 litara. Takođe, sa visinom pada pritisak u atmosferi a raste zapremina gase u zatvorenoj šupljini (balonu), što dovodi do njegovog pucanja. Isto se dešava i sa gasom zarobnjениm u šupljim organima tela, ukoliko iz njih kroz telesne otvore ne izlađe višak gase. Naglo opadanje vazdušnog pritiska koje se dešava prilikom uspona na velike visine dovodi do širenja gasova u tkivima i organima koja sadrže vazduh, pa se javljaju meteorizam, nadutost, bolovima u sinusima, uhu itd. Ovakve promene izazvane slobodnim gasom koji postoji u organizmu nazivaju se barotraume. U ovim slučajevima dolazi do metaboličkih promena kako kod hipoksije. Postepeno smanjenje atmosferskog pritiska dovodi do razvoja kompenzatornih mehanizama kao što su reaktivna eritrocitoza i angiogeneza, a sve u cilju što boljeg iskorisćavanja preostalog kiseonika. Eritrocitoza uz povećani minutni volumen srca dovodi do opterećenja desnog srca kada se razvija hronično plućno srce.

Izlaganje povećanom atmosferskom pritisku može izazvati barotraume slične onima kao kod smanjenja atmosferskog pritiska. Međutim u ovom slučaju posebno je značajna varotrauma plućnih alveola koja može dovesti do razvoja emfizema pluća, pneumotoraksa, pneumomedijastinuma i gasne embolije.

Posebna vrsta poremećaja koja se dešava su poremećaji dekompresije. Dekompresioni poremećaji nastaju prilikom prelaska organizma iz sredine sa većim u sredinu sa manjim atmosferskim pritiskom. To znači da ovi poremećaji mogu nastati prilikom prelaska iz sredine sa

normalnim u sredinu sa smanjenim pritiskom, odnosno prilikom prelaska iz sredine sa povišenim u sredinu sa normalnim ili smanjenim atmosferskim pritiskom. Dekompresiona bolest nastaje jer na određenom atmosferskom pritisku postoji ravnoteža između količine gasa u tečnosti i u atmosferi, a ako se smanji pritisak dolazi do oslobođanja gasa iz tečnosti. Tokom oslobođanja gasa nastaju mehurići, a takvi mehurići prisutni u tkivima mogu da izazovu različita oštećenja, rupture tkiva i emboliju krvnih sudova. Primer iz svakodnevnog života za ovo je otvaranje flaše sa gaziranim pićem, gde se posle odvrtanja čepa smanjuje pritisak, a gasovi iz tečnosti se oslobođaju u vidu mehurića. U nastanku dekompresije najveći značaj ima azot, jer azota ima najviše u okruženju, inertan je (ne metaboliše se u tkivima) i liposolubilan. Zbog toga će oslobođanje mehurića uglavnom dešavati u masnom tkivu u okviru različitih organa od čega zavisi simptomatologija. Dekompresiona bolest može da se javi u blažoj ili jačoj formi, a najintenzivnije komplikacije su gasna embolija plućne arterije ili simptomi centralnog nervnog sistema.

Nasukavanje riba i morskih sisara ili promene u pritisku gasova u vodi mogu dovesti do promena izazvanih dekompresijom, ipak ove životinske vrste imaju dobro formiran refleks ronjenja koji se zasniva na tome da se prilikom ronjenja štedi kiseonik i onemogućuje azotu da se nekontrolisano i u vidu mehurića kreće kroz organizam.

Kraš povrede

Kraš sindrom je opšta mehanička povreda koja nastaje kada dođe do priklještenja i kompresije mišića, pa se ovaj sindrom još naziva i traumatska rabdomoliza, a zbog ishemije koja nastaje usled pritiska naziva se još i ishemijska nekroza mišića. Ovo se dešava kod zatrpanjavanja životinja, kod rušenja objekata, transportnih nesreća itd. Ukoliko pritisak potraje razvija se ishemija, a konačni loš ishod može biti potpuni prekid cirkulacije u zahvaćenim mišićima i njihova liza i odumiranje. Tokom kraš povrede razvija se sistemski odgovor u vidu šoka i akutna bubrežna insuficijencija. Pored navedenog nastaju i metabolički poremećaji kao što su acidoza (sniženje pH u krvi i tkivima), hiperkaliemija (uvećanje nivoa kalijuma) i hipokalcemija (sniženje nivoa kalcijuma). Zbog svega navedenog kraš sindrom predstavlja opštu mehaničku povredu. Metaboličke promene nastaju kao posledica toga što usled pritiska, hipksije ili prekida cirkulacije mišićna tkiva prelaze na anaerobni metabolizam, sa stvaranjem veće količine mlečne kiseline, a potom nastaju dodatne pukotine na mišićima. Mišići mogu nekoliko časova da izdrže bez protoka krvi, a nakon toga počinje odumiranje. Mišićno tkivo je podeljeno fascijama, pa se tako formiraju mišićne grupe. Nakupljanje tečnosti i edem dovodi do porasta pritiska u mišićnim grupama, što pogoršava ishemiju i dovodi do dodatnog oštećenja tkiva u vidu povrede krvnih sudova i nerava u zahvaćenoj regiji. Ova pojava se zove kompartment sindrom. Pored navedenog, povreda mišića izaziva nekontrolisano izlaženje kalcijuma, a višak kalcijuma prouzrokuje patološku interakciju aktina i miozina koja za krajnji ishod ima uništenje i nekrozu mišićnih vlakana .

Kao posledica kraš sindroma i nastalih povreda oslobađa se veliki broj supstancija koje imaju lokalni i sistemski efekat. Oslobođaju se sledeće materije koje daju određene efekte: 1) amino kiseline i druge organske kiseline koje doprinose razvoju acidoze, acidurije i aritmije srca;

2) kreatin fosfokinaza (CK) i drugi intracelularni ferimenti koji služe kao laboratorijski markeri za dijagnozu kraš povrede; 3) slobodni radikali, superoksiđi, peroksidi koji nastaju kada se u ishemijkska tkiva ponovo uvede u kiseonik i postaju, uzrok dodatnog oštećenja tkiva; 4) histamin koji dovodi do vazodilatacija (širenja krvnih sudova), bronhokonstrikcija (suženja bronhija); 5) mlečna kiselina koja je glavni uzročnik acidoze i srčane aritmije; 6) lizozom je digestivni ferment koji izaziva dalja oštećenja ćelija; 7) mioglobin koji se taloži se u bubrežnim kanalima, posebno kod pojave acidoze i niske (pH) vrednost mokraće i dovodi do akutne bubrežne insuficijencije; 8) azot-monoksid koji izaziva vazodilataciju (širenje krvnih sudova), što dodatno pogoršava hemodinamskih šok; 9) kalijum dovodi do hiperkalemije što uzrokuje aritmiju srca, posebno kada je povezana sa acidozom i hipokalcemijom; 10) fosfati koji dovode do hiperfosfatemije što uzrokuje sniženje nivoa serumskog kalcijuma, i pojavu hipokalcemije i aritmije srca; 11) prostaglandini koji uzrokuju vazodilataciju (širenje krvnih sudova) i dovode do oštećenja pluća; 12) purini (mokraćna kiselina) koji mogu izazvati dalje oštećenja bubrega (nefrotoksini) i pojavu oligurije; 13) tromboplastin koji je u vezi sa nastankom diseminovane intravaskularne koagulacija (DIK) koja ukazuje na razvoj sepse.

Smanjena cirkulacija u povređenim mišićima ima zaštitne mehanizme jer onemogućuje da toksini koje mišići oslobađaju odu nesmetano kroz cirkulaciju, međutim posle oslobađanja od pritiska (odtrpavanje živorinja ili vađenje iz ruševina) dolazi do slobodne cirkulacije toksina sa mesta pritiska kroz cirkulaciju. Smatra se da otrovne materije mogu da se oslobađaju iz povređenog dela tela skoro 3 dana nakon zadobijanja povreda. Nekoliko časova nakon oslobađanja priklještenih delova tela razvija se otok i pad temperature povređenog ekstremiteta uz oštećenje nerava kada izostaju senzorne i motorne funkcije, a puls može biti oslabljen ili izostaje. Ovo je posledica reperfuzijskog sindroma koji tada nastaje. Iz mioliziranih mišića oslobađa se mioglobin koji se izlučuje preko mokraće, što dovodi do oštećenja bubrega, tako da nastaje najpre smanjeno lučenje mokraće (oligurija), a potom se lučenje u potpunosti prekida (anurija). Bubrežna insuficijencija moće dovesti do smrti jedinke. Zbog nastale hipovolemijske koja može dodatno pogoršati oštećenje bubruga, potrebo je adekvatnim infuzijama i nadoknadom tečnosti omogućiti ispitivanje bubrega kako bi zaštitili bubrege. Višak mioglobina koji nije uhvaćen od strane haptoglobina dovodi do začepljenja bubrežnih kanalića, a ima i direktno toksično dejstvo. Za nastanak poremećaja potrebna je povećana kiseolost mokraće, koja je u ovom slučaju prisutna zbog smanjenog volumena tečnosti i poremećenog metabolizma, a pri kiselosti urina $pH < 5,6$ mioglobin se razlaže na globin koji nije toksičan i ferihemat koji predstavlja toksičnu komponentu. Ovaj opis je da opisao je Bywaters, pa se kraš sindrom često naziva po njemu.

Lokalne mehaničke povrede – rane

Rana (lat. *vulnus*) je lokalna povreda koja nastaje usled povrede koja dovodi do prekida kontinuiteta tkiva, a zahtata kožu, sluzokožu ili dublje slojeve tkiva u različitom stepenu. Uzroci koji dovode do nastanka rana su mehanički (ubod, udarc, cepanje, vatreno oružje, ujed), fizičkim (opekotine, promrzline) ili hemijskim (hemijske opekotine). Glavna patofiziološki mehanizmi i

rizici kod ranasu veliki gubitka krvi u toku povrede krvnih sudova i moguć razvoj infekcije usled prodora bakterija u ranu, što može da dovede do pojave šoka i smrti.

Rane po mehanizmu nastanka mogu biti: nagnječenja (*v. contusum*), razderine (*v.lacerum*), rane sa nagnječenjem i rezderotinom (*v.lacerocontusum*), ustrelne rane (*v.sclopetarium*), posekotine (*v.scissum*), ugrizne rane (*v.morsum*) i ubodne rane (*v.punctum*). Prema stanju kože rane mogu biti: zatvorene (*v.nonpenetrans*), otvorene (*v.penetrans*), probojne (*v.perforans*) i potkožne (*v.subcutaneum*). Rana kod koje nije došlo do prodora mikroorganizama naziva se aseptična rana (*v.asepticum*), a ukoliko je došlo do zagađenja mikroorganizmima i drugim nečistoćama u pitanju je zagađena rana (*v.infamata*).

Na mestu direktnog delovanja uzroka povrede nastaje „zona direktne traumatske nekroze“, u kojoj dolazi do odumiranja tkiva i u toj zoni mogu biti prisutni krv, strana tela ili vazduh, ali nema živih ćelija. Zbog mehaničkog pritiska i vlike kinetičke energije koja se oslobađa kroz tkivo u zoni oko ove nastaje „zona masivnog potresa“ u kojoj dolazi do ireverzibilnog razaranja ćelija. Tromboza krvnih sudova u ovim zonama utiče da dođe do dodatnog oštećenja zahvaćenog tkiva. U sledećoj zoni slabi delovanje kinetičke energije i to je „zona molekularnog potresa“. U toj zoni izraženi su funkcionalni cirkulacioni poremećaji, gde nastaje vazokonstrikcija, potom paraliza krvnih sudova i potom faza povećane propustljivosti kapilara koji dovodi do nastanka traumatskog otoka (edema). Nastali edem dodatno pogoršava problem usporene cirkulacije. Usporena cirkulacija dovodi do hipoksije. Od hipoksije zavisi stepen oštećenja tkiva. Hipoksija u ranama koja traje do 6 časova od ranjavanja može dovesti do izlečenja (zlatni period za tretiranje rana), dok prolongirana hipoksija dovodi do irreverzibilnog odumiranja tkiva. Ukoliko se rana tretira na vreme, odnosno ukoliko rana nije velikog obima, a stanje cirkulacije i opšte stanje jedinke je dobro dolazi do procesa zarastanja rane.

Proces zarastanja rane prolazi kroz nekoliko faza. Najpre se dešava vaskularni odgovor ili hemostaza (zaustavljanje krvarenja) koja se karakteriše razvojem vazokonstrikcije krvnih sudova u cilju zaustavljanja krvarenja, potom dolazi do aktiviranja i agregacije trombocita i koagulacije uz stvaranje fibrina iz fibrinogena i matriksa u koji migriraju ćelije. Nakon toga sledi zapaljenjska faza koja podrazumeva rano zapaljenje rane (24 – 48 časa nakon povrede i karakteriše se formiranjem granulocita, odstranjenjem bakterija i stranog sadržaja iz rane) i kasno zapaljenje rane (48 – 72 časa nakon povrede, a karakteriše ga dominantno umnožavanje fagocita i limfocita, praćena oslobođanjem tumor nekrotičkog faktora). U ovoj fazi se vrši liza bakterija, razgradnja stranih tela i čišćenje rane. Naredna faza je proliferativna faza koja nastaje nakon 5.-7. dana i traje do 2-3 nedelje od nastanka povrede. U ovoj fazi se sintetiše kolagen od strane fibroblasta (tip I – XII) koji je ključni element u fazi zarastanja rane, a kolagen daje čvrstoću i integritet tkiva. Takođe, dešava se angiogeneza ili granulacija (stvaranje novih krvnih sudova), kontrakcija (skupljanje krajeva rane) i epitelizacija. Na kraju se javlja maturacija – faza remodelacije oštećenog tkiva koja traje od 21. dan do 1 godine od momenta povrede ili čak i duže.

Postoje različiti patofiziološki razlozi za otežano zarastanje rane. Otežano zarastanje rane postoji ako proces zarastanja zastane ili se prolongira u nekoj od faza koje smo opisali. Lokalni poremećaji koji dovode do otežanog zarastanja posledica su infekcija, poremećene cirkulacije ili kod dehiscencije (razmaknutih rubova) rane. Opšti poremećaji koji otežavaju zarastanje rane

mogu biti različiti metabolički poremećaji (dijabetes), nedostatak vitamina C i amino kiselina koje sadrže sumpor, preterano unošenje kortikosteroida.

Mnoge rane mogu zbog problema u zarastanju postati tzv honične rane. Uzroci nastanka hroničnih rana su: slabija pokretljivost tela, gojaznost ili pothranjenost, hronične bolesti (dijabetes, srčana insuficijencija, hronična bubrežna insuficijencija), zbog sistemskog delovanja tumora, kod davanja pojedinih lekova ili kod starijih jedinki. Rane postaju hronične i ukoliko se desila infekcija sa obimnom eksudacijom i edemom, zbog konstantnog pritiska u predelu rane itd. Čir papka kod goveda je primer hronične rane.

U odnosu na druge životinjske vrste rane kod konja nešto sporije zarastaju uz veći procenat komplikacija tokom zarastanja, a sporost je posebno izražena kod rana na distalnim delovima ekstremiteta. Razlog je taj što se ispod kože nalazi malo mekih tkiva i koža naleže direktno na kost i tetive. Koža je zategnuta i teško je omogućiti da rubovi rane budu priljubljeni kod eventualnog ušivanja. Pored navedenog, stalno pokretanje ekstremiteta dovodi do oštećenja kolagenskih i fibrinskih vlakana uz ozledu i pucanje granulacionog tkiva što usporava zarastanje. Prekomerno bujanje granulacionog tkiva koje prerasta rubove rane dovodi do pojave koje se zove *caro luxurians* (divlje meso), koje može da nastavi dodatno da raste i da podseća na tumorsku izraslinu. Pojava rana na distalnim delovima ekstremiteta i kod drugih životinjskih vrsta kao što su goveda ili svinje može biti znak loše obezbeđenih uslova na farmama, zbog neadekvatnih ležišta ili boksa, pa je pojava rana na telu ujedno znak loše dobrobiti.

TERMIČKI ETIOLOŠKI FAKTORI

Sistemski efekti visokih temperatura i toplotni stres

Glavni sistemski efekti delovanja visokih temperature su sunčanica i toplotni udar. Sunčanica nastaje kao posledica pregrevanja tela zbog direktnog izlaganja suncu, dok toplotni udar nastaje bez obzira na direktnu izloženost suncu uvek onda kada je produkcija toplote veća od mogućnosti odavanja topline, odnosno rashlađivanja. Toplotni udar može da dovede do multisistemskog zatajivanja organa. Kao posledica povećanog toplotnog opterećenja povećava se protok krvi kroz kožu, a smanjuje splahnički protok da bi toplota lakše odlazila sa površine tela i odala u spoljnu sredinu. Izotanak krvni u splahničkom krvotoku dovodi do ishemije, a ishemija creva povećava propustljivost epitelne membrane, kada endotoksini ulaze u organizam. Pored navedenog toplota pokazuje direktnu citotoksičnost na parenhimatozne organe. Endotoksini i citotoksične promene parenhimatoznih organa pokreću inflamatorni odgovor domaćina, uz povećano lučenje citokina, što u krajnjem ishodu može rezultirati otkazivanjem organa i razvoju diseminovane intravaskularne koagulacije. Toplotni udar je veoma komplikovan proces. Akutne fiziološke promene, kao što su niska arterijska hipotenzija, intrakranijalna hipertenzija, cerebralna hipoperfuzija, cerebralna ishemija i povećana brzina unutarćelijskog metabolizma, dogodile su se dok su bile izložene visokoj temperaturi okoline. Hiperpireksija je izazvala citotoksičnost, rezultirajući razgradnjom i agregacijom ekstenzivnih unutarćelijskih proteina, utičući na promenu stabilnosti i fluidnosti membrane, oštećujući transmembranski transport proteina i funkciju površinskih receptora i izazivajući različite promene citoskeleta. Toplotni udar u mnogim aspektima podseća na sepsu, a endotoksemija i citokini mogu biti umešani u njegovu patogenezu. Koncentracija interleukina-6 bila je u pozitivnoj korelaciji sa težinom toplotnog udara. Prekomerno nakupljanje citotoksičnih slobodnih radikala i oksidativno oštećenje mogu nastati u tkivima mozga tokom nastanka i razvoja toplotnog udara. Cirkulacijski šok i cerebralna ishemija posledica toplotnog udara blisko su povezani sa slobodnim radikalima (posebno slobodnim radikalima peroksida i superoksidom), peroksidacijom lipida i niskom aktivnošću antioksidaza u mozgu. Proteini toplotnog šoka (Hsp) odigrali su kritičnu ulogu tokom procesa dobijanja termotolerancije, stoga zaštićeni od oštećenja ćelija izazvanih stresom. Faktori domaćini ili fiziološki ograničavajući faktori, na primer, starenje, postojeća bolest, dehidracija, duboka nesanica, nedostatak aklimatizacije na toplotu, neadekvatna fizička spremnost i određeni genetski polimorfizmi bili su povezani sa niskim nivoom ekspresije Hsp i mogli bi pogodovati progresiju od toplote stres do toplotnog udara.

U patofiziološkom smislu hipertermiju treba razlikovati od groznice. Tokom groznice dolazi do podešavanja hipotalamusnog termostata tako da raste telesna temperatura pod kontrolom organizma, kako bi se organizam odbranio od nekog agensa, npr.mikrobiološkog uzročnika. Kod hipertermije imamo porast temperature bez promene u hipotalamusnom termostatu, pa temperature može rasti nekontrolisano. Zbog toga tokom groznice ima smisla

davati antipiretike, ali tokom hipertermije koja je izazvana pregrevanjem nema, već se primenjuje rashlađivanje periferije tela.

Goveda su homeotermne životinje, što znači da je njihova telesna temperatura stalna. Jedan od najvažnijih činilaca komfora i dobrobiti životinja jeste ambijentalna temperatura. Prosečna telesna temperatura krava izmerena *per recti* iznosi 38,0-39,0°C, ali se smatra da biološki opseg krava može ići od 37,5 do 39,5°C. Održavanje telesne temperature odvija se pomoću centra u hipotalamusu. Ekspertimentom je dokazano da preoptička regija hipotalamusa sadrži veliki broj neurona osetljivih na toplostu, dok se u drugim delovima hipotalamusa, ali i u septumu i retikularnoj formaciji mozga, nalaze neuroni osetljivi na hladnoću. Neuroni osetljivi na hladnoću su malobrojni. CNS ima razvijeniji sistem za osećanje topote, a periferija tela ima razvijeniji osećaj za hladnoću (receptori kože). U korpori mamilariji stražnjeg hipotalamusa dolaze signali iz preoptičke regije i sa periferije tela, pa oni zajedno podstiču reakcije za stvaranje topote ili za odavanje topote. Ovaj sistem se zove hipotalamusni termostat.

Formula koja pokazuje telesnu temperaturu životinja izgleda ovako: Telesna Temperatura = Metabolička topota ± Kondukcija ± Konvekcija ± Radiacija + Evaporacija. Toplotni stres bi se mogao definisati kao situacija u kojoj je suma proizvedene topote u telu i temperature ambijenta veća od izgubljene topote.

Topota u organizmu krava se, pored apsorpcije ambijentalne topote, dobija putem hrane, iskorišćavanjem telesnih rezervi, fermentacijom u buragu, a pod dejstvom kalorigenih hormona, proizvodnje mleka, mišićne aktivnosti i bazalnog održavanja.

Organizam troši energiju prilikom bilo kog rada, pa tako i za procese hlađenja i grejanja. Najveći problem topotnog stresa je što se deo produktivne energije (energije koja bi služila za proizvodnju) troši na hladnu termoregulaciju, kada se životinje nalaze izvan termoneutralne zone.

Termoneutralna zona se nalazi između donje i gornje kritične ambijentalne temperature. Smatra se da donja kritična temperatura kod mlečnih krava koje proizvode 30 kg mleka dnevno iznosi od -16°C do -37°C. Gornja kritična temperatura iznad koje se može razviti hipertermija iznosi 25-26°C. Stresogenost temperature ambijenta se procenjuje uporednim merenjem temperature vazduha i vlažnosti vazduha (eng. *Temperature-Humidity Index, THI*). Retrospektivne analize su pokazale da je kritična vrednost THI indeksa iznad koje se javljaju fiziološke adaptacije, pad produktivnosti i patofiziološke izmene na nivou 72. Ovu vrednost kao kritičnu je pokazao i veliki broj istraživača na gotovo svim svetskim meridijanim. Pojedini rezultati ukazuju da je vrlo značajna dnevno-noćna varijacija THI i dnevni minimum THI za formiranje stresnog odgovora i adaptacije. Fotoperiod, strujanje vetra i slične ambijentalne karakteristike bi mogle biti značajne za formiranje osetljivosti na topotni stres. Krave uginjavaju kada je vrednost THI 98 i više.

Opšte reakcije organizma koje omogućavaju preživljavanje nepovoljnog uticaja ambijentalnog stresa su: adaptacija, aklimatizacija, aklimamacija i habituacija. Adaptacija predstavlja skup fizioloških procesa i promena organizma koje smanjuju fiziološko opterećenje nastalo pod uticajem stresogenih faktora iz okruženja. Ovaj skup promena se može javiti tokom života organizma (u vidu fenotipskih izmena) ili kao posledica genske selekcije neke vrste odnosno rase (genska adaptacija). Aklimatizacija je skup fizioloških promena koje se javljaju u

toku života nekog organizma u cilju smanjenja fiziološkog opterećenja pri suprostavljanju stresogenim nadražajima prirodne klime. Aklimacija je skup fizioloških promena koje se takođe javljaju tokom života nekog organizma, koji se javljaju u cilju smanjenja fiziološkog opterećenja, ali na specifične eksperimentalne klimatske uslove. Habitacija predstavlja naviknutost organizma na spoljne stresogene, kada se primećuje hiporeaktivnost organizma u odnosu na ponovljene stimuluse iz spoljašnje sredine.

Biološke osobine krava predstavljaju značajan faktor u procesima prilagođavanja na topotni stres. Krave u laktaciji, a posebno multipare visokoproduktivne krave posebno su osjetljive na topotni stres, jer se za svakih 0,45kg mleka kod krave telesne mase 450kg proizvede se 10 kcal metaboličke topote po satu. Kada se radi o uticaju perioda laktacije na razvijanje osjetljivosti na visoku temperaturu postoji nekoliko različitih tumačenja. Naime, krave u ranom periodu laktacije koriste sopstvenu energetsku zalihu i enegriju hrane za proizvodnju mleka, pa se smatra da one nisu puno osjetljive na topotni stres. Sa druge strane, krave u sredini laktacije su mogu osjetljivije na visoki THI indeks, jer njihov energetski status u najvećem procentu zavisi od unosa hrane, a visoka temperatura redukuje tu fiziološku aktivnost. Naša istraživanja su pokazala da su krave Holštajn-frizijske rase koje proizvode preko 30L mleka dnevno znatno osjetljivije na topotni stres u odnosu na krave sa manjom proizvodnjom mleka, a značajnu osjetljivost smo pronašli kod krava u drugoj trećini laktacije. Naime, u drugoj trećini laktacije je pokazan najveći pad proizvodnje mleka kao posedica delovanja topotnog stresa. Izlaganje krava topotnom stresu na početku laktacije dovodi do nešto manje proizvodnje mleka uz prolongiranje pika laktacije, ali je perzistencija laktacije kod krava na većem nivou.

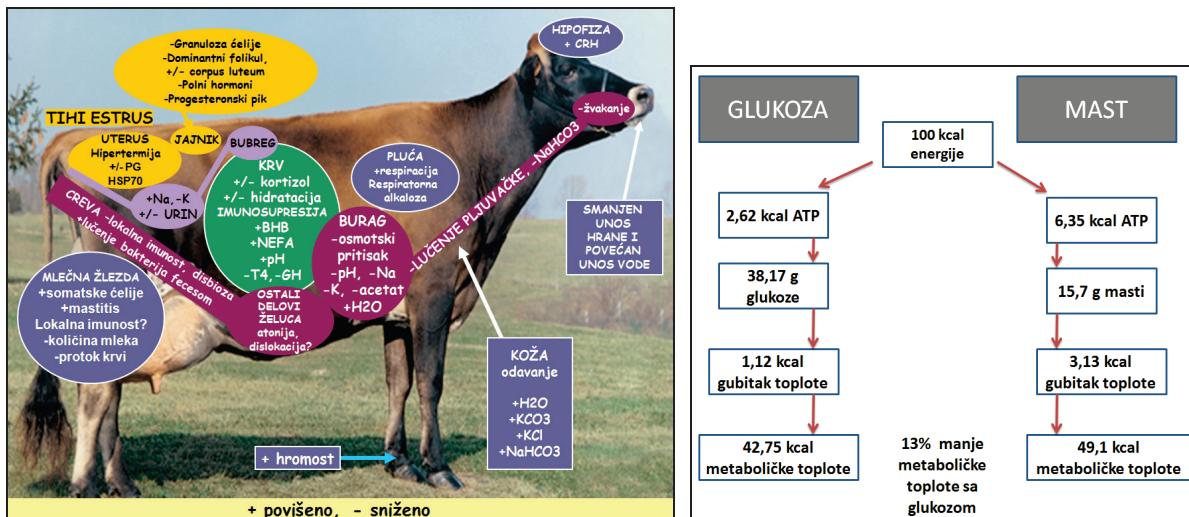
Sledeći bitan faktor jeste dužina trajanja ekspozicije topotnom stresu. Krave koje su izložene ambijentalnoj temperaturi od 27°C u trajanju od 40 ili 80 dana imaju znatno manju proizvodnju melka u odnosu na krave koje su istoj temperaturi izložene tokom 20 dana. Pad u produkciji mleka je jači ukoliko je telesna temperatura krava preko 39°C više od 16 sati dnevno.⁷

Uticaj ishrane na topotnu osjetljivost mlečnih krava se može predpostaviti, jer prilikom sagorevanja hranljivih materijal iz hrane se troši ali i dobija određena količina energije. Krave hranjene visokokvalitetnim proteinima, lako svarljivim vlaknima i većom količinom antioksidanasa su manje osjetljive na topotni stres.

Genetička i biološka pripadnost goveda je takođe od velikog značaja. Goveda Bos indicus tipa su mnogo više osjetljiva na topotni stres nego goveda tipa Bos taurus. Bos indicus goveda imaju razvijenije znojne žlezde koje se nalaze blize površini kože. Kod ovih goveda znojenje raste shodno porastu telesne i ambijentalne temperature, dok kod Bos taurus tipa brzo dolazi do platoa posle inicijalnog porasta nivoa znojenja. Celularna adaptacija na visoke temperature je takođe bolja kod bos indicus goveda. Kada se radi o razlikama između različitih rasa goveda na osjetljivost na ambijentalne temperature, zaključeno je da su najosjetljivije krave Holštajn-frizijske rase u odnosu na švajcarsko sivo goveče ili mlečnu simentalsku rasu. Do ovih zaključaka se došlo jer pad proizvodnje mleka kod Holštajn-frizijske rase može da se primeti kada je ambijentalna temperatura preko 21°C, dok je za ostale rase ta temperatura preko 24°C.

Značajan je uticaj boje kožnog prekrivača u formiraju osjetljivosti mlečnih krava na topotni stres. Životinje sa tamnjim kožnim pokrivačem brže dehidriraju i brže im raste telesna

temperatura. Površina tela je takođe značajna u formiranju osetljivosti na toplotni stres. Manje životinje, tj. životinje sa manjom površinom tela bolje podnose visoke spoljašnje temperature. Ova pojava se može objasniti činjenicom da se živa bića rađaju sa fiksnim brojem znojnih žlezda u koži, tako da porast površine tela dovodi do relativnog pada broja znojnih žlezda po jedinici površine kože. Dužina dana ima pozitivan efekat u zaštiti krava od termalnog stresa, verovatno zbog produžetka perioda budnosti krava i povećane konzumacije hrane. Glavne posledice toplotnog stresa kod krava odnose se na smanjen unos suve materije hrane, povećanje telesne temperature, smanjenu proizvodnju mleka, mastitis i porast broja somatskih ćelija u mleku, tihe ili u potpunosti izostale estruse, smanjenu koncepciju, ubrzana respiracija kod krava u cilju gubitka toplotne, nastanak subakutne ruminalne acidoze. Iako je smanjen unos hrane dovoljan razlog za pad u proizvodnji mleka, krave koje su izložene toplotnom stresu proizvode mnogo manje mleka u odnosu na krave koje su u termoneutralnoj zoni, iako je pad u konzumaciji hrane identičan.



Slika 29. Odgovor organizma mlečnih krava na toplotni stres

Slika 30. Uporedni prikaz glukoze i masti u odavanju metaboličke toplote na 100 kcal energije

Toplotni stres ($\text{THI} > 72$) ima značajan uticaj na konzumiranje hrane, bihevioralne izmene, proizvodnju mleka i reproduktivnu efikasnost. Tokom delovanja toplotnog stresa značajnije opada konzumiranje hrane, čemu u prilog govori veći skor ispunjenosti jasala. Skor ispunjenosti jasala u termoneutralnim uslovima prosečno se kretao na nivou 2,2. Ovakva ocena govori u prilog normalnoj ishrani, jer količina unete hrane iznosi 90-95% ponuđene hrane. Prilikom delovanja toplotnog stresa ocena punjenosti jasala je nešto preko 3. Ovakva ocena govori da krave ne pojedu oko 25% od ponuđenog obroka. Eksperimentalna ispitivanja pokazuju da kod krava u toplotnom stresu opada unos suve materije hrane. Ovo je refleksni odgovor organizma, koji nastaje kao posledica kalorigenog efekta hrane. Skor ispunjenosti jasala je u visokoj

korelacji sa svim ispitivanim parametrima, osim sa parametrima vezanim za kvalitet mleka. Bihevioralne izmene u toplotnom stresu (intenzivna respiracija, učestalije stajanje krava, grupisanje blizu prirodnih otvora objekata, intenzivnija respiracija posle kretanja) predstavljaju značajne strategije za održavanje stalne telesne temperature. Ubrzana respiracija nastaje kao posledica činjenice da goveda koja su opterećena toplotnom najveći deo toploće oslobođaju kondukcijom preko pluća. Bihevioralne strategije za održavanje termoregulacije su u signifikantnoj korelaciji sa drugim parametrima opterećenosti toplotnog stresa na farmi. Posebno je interesantno napomenuti da krave posle odlaska na mužu i hodanja pokazuju još veću opterećenost respiratornog sistema. Intenzitet respiracije je u vezi sa kretanjem rektalne temperature kod krava. U proceni proizvodnje mleka kod krava tokom toplotnog stresa možemo upotrebljavati i rektalnu temperaturu i vrednost respiracije u minuti kao prediktivne faktore. Rektalna temperatura je u jačoj korelaciji sa proizvodnjom mleka, dok je broj respiracija u minuti u jačoj korelaciji sa vrednošću THI. Vrednost respiracije i THI pokazuju blagu linearu zavisnost, verovatno zbog toga što je tokom ogleda postojala blaga do srednja termalna opterećenost krava. Pad proizvodnje mleka tokom delovanja toplotnog stresa u vezi je sa smanjenim unosom hrane, smanjenim protokom krvi kroz vime i potrošnjom produktivnog dela energije na termoregulaciju. Gotovo svi parametri su u visokoj korelaciji sa proizvodnjom mleka. Smanjena reproduktivna efikasnost nastaje kao posledica povišene temperature tela ili uterusa, smanjene reaktivnosti reproduktivne ose i poremećaja u ovulatornim talasima. Svi parametri osim parametara kvaliteta mleka izuzetno visoko koreliraju sa vrednošću THI, uz jasnu linearu zavisnost i mogu se koristiti kao indikatori topolne opterećenosti na farmi, uz predhodnu obuku stočara.

Metabolička adaptacija u tanoj laktaciji i u toplotnom stresu ima zajedničku osnovu, a to je smanjen unos hrane u odnosu na potrebe životinja. Ipak, posetoje značajne, čak dijametralno suprotne metaboličke adaptacije na smanjen unos hrane kod krava u ranoj laktaciji i u toplotnom stresu. Sve navedene promene date su na slici ispod. Kod krava u ranoj laktaciji postoji negativni energetska bilans sa povećanom lipolizom i ketogenezom, kada raste koncentracija NEFA, dok vrednost NEFA kod krava izloženih toplotnom stresu opada ili ostaje nepromenjena. Kod krava u toplotnom stresu raste koncentracija insulina, dok kod krava u peripartalnom stresu koncentracija insulina opada. Odgovor insulina na intravenski glukoza tolerans test je jači kod krava u toplotnom stresu. Insulin je jak antilipolitički stimulus, pa je to moguć razlog zbog čega kod krava u toplotnom stresu ne raste vrednost NEFA. Istraživanja su pokazala da masno tkivo životinja u hipertermiji ima povećan nivo lipoproteinske lipaze, što povećava kapacitet masnog tkiva da preuzeče lipide iz transportnih oblika lipoproteina iz krvi. Kada se radi o glukozi, vrednost glukoze opada kod krava u peripartalnom i toplotnom stresu. Međutim, smatra se da kod rava u toplotnom stresu glikemija opada kao posledica upotrebe glukoze za energetske svrhe u organizmu, dok se u ranoj laktaciji glukoza troši kao prekursor lakoze u mleku. Ispitivanja su pokazala da se u toplotnom stresu sekretuje mnogo manje lakoze u mleku, koja je proporcionalna molarnoj sekrecije glukoze u krvi. Istraživanja su pokazala da je glikogenoliza u jetri izazvana epinefrinom identična kod životinja u toplotnom i temoneutralnom razdoblju, ali da dolazi do alteracije glukoneogenetskih gena, verovatno zato što organizam u toplotnom stresu

troši glukoze za metaboličke procese radije nego za proizvodnju mleka. Ovakva adaptacija je logična, jer glukoza ima mnogo manji kalorigeni efekat nego ista količina masti koja ima jači kalorigeni efekat, odnosno čijim se metabolisanjem dobija veća količina topote. Kada se radi o metabolizmu proteina kod životinja u hipertermiji postoji katabolizam mišića, a kapacitet za sintezu proteina je smanjen kako u mišićima, tako i kapacitet za sintezu kazeina u mlečnoj žlezdi. Kao posledica katabolizma proteina raste koncentracije uree u krvi. Naši rezultati pokazuju da koncentracija NEFA raste, a glukoze opada u najtoplijem delu dana kod krava izloženih topotnom stresu. Ovaj nalaz verovatno je posledica akutne stresne reakcije sa povećanjem koncentracije kortizola i adrenalina koji pokazuju lipolitičke efekte.

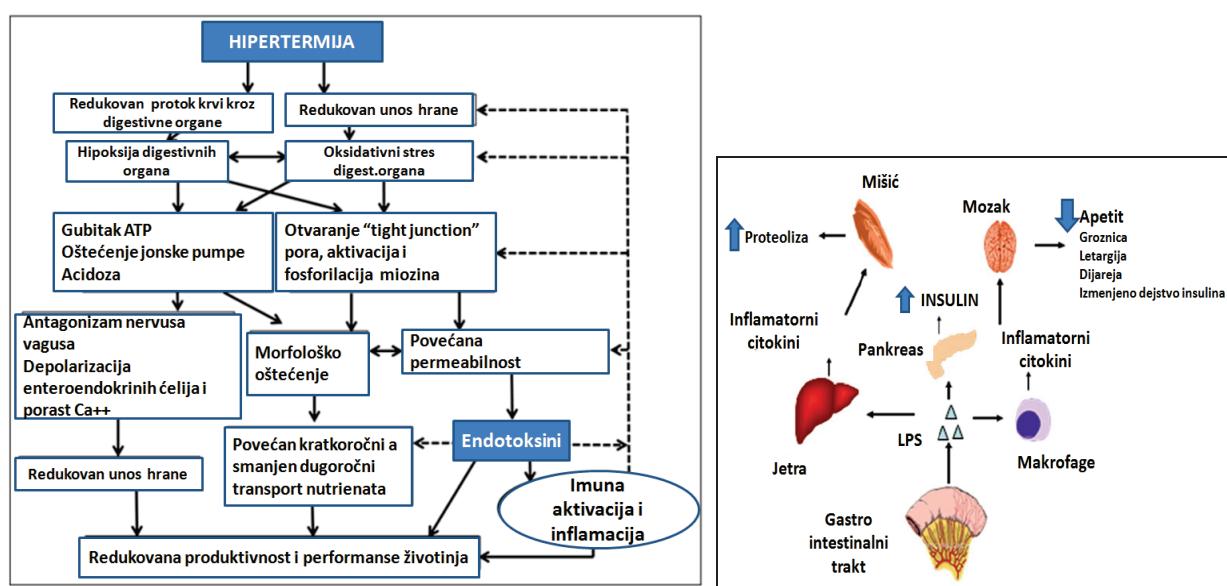
Krave izložene topotnom stresu pokazuju umanjenu sposobnost mobilizacije lipida zbog povećane osetljivosti na insulin, što se ogleda u sniženoj koncentraciji neesterifikovanih masnih kiselina (NEFA). Međutim, pojedine krave mogu da očuvaju nivo lipidne mobilizacije i posle adaptacije na topotni stres. Predpostavili smo da su krave koje imaju očuvanu sposobnost da mobilisu lipide manje osetljive na insulin i da slabije tolerišu glukozu.

Topotni stres i metabolički stres usled negativnog energetskog bilansa kod krava imaju nekoliko zajedničkih karakteristika: smanjen unos hrane, snižena koncentracija glukoze i smanjena proizvodnja mleka. Međutim, iako se radi o procesima sa određenim brojem zajedničkih imenitelja, adaptacija na ove procese se značajno razlikuje. Osnovna razlika se odnosi na viši nivo koncentracije insulina u krvi kod krava u topotnom stresu u odnosu na krave u metaboličkom stresu, odnosno opadanje koncentracije insulina u metaboličkom stresu. Predpostavili smo da se razlike u adaptaciji mogu sagledati kroz nivo insulinske rezistencije. Cilj jednog eksperimenta bio je da se ispita vrednost RQUICKI indeksa insulinske rezistencije kod krava u metaboličkom i topotnom stresu. U ogled je uključeno 30 krava Holštajn-frizijske rase: 10 krava u topotnom stresu ($\text{THI}>70$) (5-7 dana posle teljenja), 10 krava u metaboličkom stresu (5-7 dana posle teljenja), a 10 krava je činilo kontrolnu grupu (krave u termoneutralnoj zoni i u sredini laktacije). Sve krave su gajene u istim uslovima ishrane i nege. RQUICKI indeks insulinske rezistencije je najniži kod krava u metaboličkom stresu (najrezistentnije na insulin), zatim dolaze krave kontrolne grupe, a najviši kod krava u topotnom stresu ($\text{RQUICKI}=0,45:0,52:0,60$). RQUICKI indeks je najviše determinisan vrednostima insulin:glukoza i insulin:NEFA, a između njih postoji pozitivna korelacija. Porast koncentracije insulina tokom topotnog stresa i postojanje veće koncentracije insulina po jedinice glukoze i NEFA smanjuje insulinsku rezistenciju. Različit stepen rezistencije na insulin je osnovna razlika u adaptaciji krava na metabolički i topotni stres. Povećana osetljivost na insulin u topotnom stresu može se tumačiti i smanjenom koncentracijom NEFA kod ovih krava.

Kod krava izloženih visokim ambijentalnim temperaturama postoji stanje oksidativnog stresa, sa smanjenom koncentracijom antioksidansa u krvi. Pored navedenog postoji mogućnost razvoja inflamacije. Novija istraživanja pokazuju da razvoj endotoksemije i povećana porpustljivost creva kod životinja u hipertermiji može dovesti do povećanja koncentracije endotoksina (lipopolisaharida) u krvi zbog njihove povećane pasaže iz creva u portalni krvotok, što dalje pokreće inflamatorne i oksidativne poremećaje organizma. Poznato je da endotoksemija ima veze sa metaboličkim stresom kod ljudi koji se ogleda u gojaznosti, hiperinsulinemiji pa

hipoinsulinemiji sa hiperglikemijom, dislipidemijom i povećanim rizikom za kardiovaskularne bolesti. Rezultati istraživanja pokazuju da aplikacija lipopolisaharida dovodi do porasta koncentracije insulina, a ranije smo naveli da je porast koncentracije insulina uprkos smanjenom unosu hrane glavna karakteristika metaboličke adaptacije krava na topotni stres. Šematski prikaz delovanja endotoksina i njihva povezanost sa hipertermijom, inflamacijom i oksidativnim stresom prikazana je na slikama koje slede.

Postoje brojni uzroci kojima se tumači opadanje proizvodnje i kvaliteta mleka tokom delovanja topotnog stresa. Jedan od najčešćih i osnovnih jeste smanjeni unos hrane u vrelim danima. Istraživanja su pokazala da krave u drugoj i poslednjoj trećini laktacije značajno smanjuju mlečnost tokom topotnog stresa, jer je u tom razdoblju proizvodnja mleka najviše zavisi od unosa hrane. Probava daje organizmu krava veliki prinos topotne energije, pa smanjen unos hrane može biti refleksan odgovor u cilju zaštite homeotermije.



*Slika 31. Veza između endotoksemije, hipertermije, inflamacije i oksidativnog stresa
(Izvor: San-Fernandez i sar., 2015)*

Novija istraživanja pokazuju da se proizvodnja mleka i njegov kvalitet menjaju samo ako je unos hrane smanjen za trećinu, a da pravi uzrok smanjene proizvodnje mleka leži u metaboličkim izmenama nastalim u postapsorpcijskom razdoblju. Tokom negativnog energetskog bilansa u razdoblju nakon teljenja kod krava dolazi do pada koncentracije glukoze i porasta koncentracije neesterifikovanih masnih kiselina (NEFA). U ovakvim fiziološkim okolnostima NEFA se koristi za energetske potrebe организма, dok se glukoza štedi kako bi se koristila u proizvodnji mleka. Ušteda glukoze značajan je fiziološki postupak u održavanju mlečnosti.⁵⁰ U topotnom stresu negativni energetski bilans podrazumeva sniženu koncentraciju glukoze, ali i sniženu koncentraciju NEFA. Razgradnja glukoze u energetske svrhe daje manju topotnu energiju nego razgradnja masti, što umanjuje topotno opterećenje организma. Zbog toga smo

prepostavili da tokom toplotnog stresa krave glukozi više koriste u energetske svrhe, a manje za proizvodnju mleka, dok se masti značajnije iskorištavaju za proizvodnju mleka. Zbog katabolizma proteina i viška amonijaka iz buraga u jetri krava povećano se stvara urea tokom delovanja toplotnog stresa. Urea se lako filtrira kroz ćelijske membrane i ima brojne uticaje na proizvodnju mleka. Prepostavili smo da povišena koncentracije uree i njen prolazak kroz mlečnu žlezdu ima negativan uticaj na proizvodnju i karakteristike mleka u toplotnom stresu krava.

Uticaj glukoze na proizvodnju i kvalitet mleka u toplotnom stresu – Koncentracija glukoze kod krava u toplotnom stresu je značajno niža u odnosu na krave u termoneutralnom periodu, Trend postprandijalne glikemije je pozitivan u termoneutralnom razdoblju i negativan tokom izlaganja toplotnom stresu. Negativan trend glikemije u postprandijalnom periodu govori o značajnom porastu iskorišćavanja glukoze za energetske potrebe u organizmu. Ovakav nalaz može se objasniti povećanom osjetljivošću na insulin tokom toplotnog stresa. Glukoza je bolji izvor energije u toplotnom stresu, jer sagorijevanje glukoze daje manju toplotnu energiju u odnosu na sagorijevanje iste količine masti, čime se smanjuje toplotno opterećenje organizma. Glukoza iz krvi je prekursor laktaze u mleku. Ekskrecija glukoze kroz mamarnu žlezdu se ne razlikuje značajno tokom termoneutralnog razdoblja i toplotnog stresa, pa se sniženi postotak laktaze može objasniti smanjenim dotokom glukoze do mlečne žlezde u toplotnom stresu. Smanjen dotok glukoze u mlečnu žlezdu nastaje kao posledica potrošnje glukoze u energetske svrhe u drugim tkivima, čime se može objasniti negativan trend postprandijalne glikemije kod krava u toplotnom stresu. Tokom toplotnog stresa opada koncentracija NEFA i BHB, što dodatno objašnjava povećano iskorišćavanje glukoze u energetske svrhe u mišićima i drugim tkivima. Dijametralno suprotan proces odvija se na samom početku laktacije, kada se masne kiseline iz depoa povećano mobiliziraju i kako bi se koristile u energetske svrhe, a glukoza čuvala za proizvodnju mlijeka, koja se postupno povećava. Udeo glukoze u proizvodnji mleka opada tokom delovanja toplotnog stresa, pa opada i postotak laktaze u mleku, kao i zapremina proizvedenog mleka. Laktaza pozitivno utiče na zapreminu proizvedenog mleka zbog izražene hidrofilnosti.⁵⁵ Trend postprandijalne glikemije i interakcija postprandijalna glikemija i ekskrecija glukoze kroz mlečnu žlezdu značajno koreliraju sa postotkom laktaze i količinom proizvedenog mleka.

Utjecaj neesterifikovanih masnih kiselina (NEFA) i ketona (BHB) na proizvodnju i kvalitet mleka u toplotnom stresu – Koncentracija NEFA je niža kod krava u toplotnom stresu, a postprandijalna koncentracija najprije opada da bi se tokom vremena vratila na nivo koji je približan ali uvek niži od početnog nivoa pre uzimanja obroka. Ovakav nalaz slaže se s nalazima drugih istraživača, koji su utvrdili da koncentracija NEFA nakon obroka opada zbog veće dostupnosti energije organizmu krava i ili prerade ovih masnih kiselina u BHB kroz seriju metaboličkih procesa koji se odvijaju u jetri. Koncentracije ketona BHB-a niža je kod krava u toplotnom stresu, ali s pozitivnim trendom nakon uzimanja obroka.

Smanjena koncentracija NEFA tokom toplotnog stresa objašnjava se povećanom osjetljivošću krava na insulin, koji ima antilipolitički efekt, a dovodi do učinkovitijeg iskorišćavanja glukoze u energetske svrhe. Negativni trend postprandijalne koncentracije NEFA izraženiji je u toplotnom stresu, dok je stupanj ekskrecije kroz mlečnu žlezdu manji. Pozitivan trend postprandijalne koncentracije BHB je znatno manji u toplotnom stresu, a manji je i stupanj

njegove ekskrecije kroz vime. Izmenjen trend postprandijalne koncentracije NEFA i BHB uz smanjenu ekstrakciju (samim tim i povećano zadržavanje) ovih metabolita u mlečnoj žlezdi tokom topotnog stresa dovodi do zaključka da mlečna žljezda više koristi ove izvore energije za proizvodnju mleka tokom delovanja topotnog stresa. Povećana upotreba BHB u procesu proizvodnje mleka smanjuje upotrebu glukoze i proizvodnju laktoze u mlečnoj žlezdi i dovodi do depresije proteina u mleku. Masne kiseline i ketoni daju značajno veći topotni prinos u metaboličkim reakcijama, pa se može pretpostaviti da je mlečna žljezda krava dodatno opterećena topotom i smanjenom proizvodnjom mleka pokušava očuvati vlastitu homeotermiju. Prepostavka nalazi uporište u činjenici da tokom topotnog stresa raste temperatura sveže pomuženog mleka. Ovakav nalaz zahteva dodatno istraživanje i određivanje masnih kiselina i acetata u mleku, čija koncentracija zavisi od upotrebe NEFA i BHB u procesu sekrecije mleka. Interakcija postprandijalnog trenda NEFA i BHB i stupanj njihove ekskrecije iz vima značajno koreliraju sa proizvodnjom mlijeka tokom topotnog stresa.

Uticaj uree na proizvodnju i kvalitet mleka u topotnom stresu – Urea u krvotoku potiče iz buraga ili iz mišićnog tkiva. Ona se stvara u jetri iz amonijaka koji nastaje razgradnjom proteina u predželucima, ili usled katabolizma proteina i upotrebe aminokiselina u procesu glukoneogeneze, što je karakteristika metaboličkog prestrojavanja tokom topotnog stresa. S obzirom da urea potiče od amonijaka koji se stvara u buragu u procesu mikrobiološke fermentacije proteina, zbog toga koncentracija uree raste postprandijalnom periodu. Koncentracija uree je značajno viša u topotnom stresu. Budući da urea lako prolazi kroz ćelijsku membranu, ona lako dospeva u mleko, pa je ekskrecija uree manja tokom delovanja topotnog stresa. Koncentracija uree u krvi negativno korelira s količinom proizvedenog mleka kod krava. Korelacija uree i proteina u mleku je negativna, sa čime se slažu rezultati ovog istraživanja.

Tokom topotnog stresa glukoza se povećano koristi u energetske svrhe u organizmu, pa manja količina glukoze dolazi do mlečne žlezde. Zbog toga opada koncentracija laktoze u mleku. Mlečna žljezda se adaptira na smanjen dotok glukoze pa povećano koristi NEFA i BHB za svoje potrebe, što negativno utiče na mlečnu mast i proteine. Urea koja je u povećanoj koncentraciji tokom topotnog stresa lako prolazi kroz mlečnu žlezdu i pokazuje negativan uticaj na proteine mleka. Sve navedeno smanjuje količinu proizvedenog mleka. Smanjen dotok glukoze u mlečnu žlezdu, povećano iskorištavanje NEFA i BHB za proizvodnju mleka i povišena koncentracije uree direktno utiču na proizvodnju i kvalitet mleka tokom topotnog stresa.

Opekotine i opekotinska bolest

Opekotina (lat. *combustio*) je povreda nastala dejstvom visoke temperature usled delovanja električne struje, hemikalija, suve topote, vrele tečnosti i gasa, zračenja ili trenja. Kod opekotine može biti zahvaćeno površno tkivo (koža i sluzokoža), ali i dublja tkiva, pa komplikacije su u vidu promena na koži, izražene bolnosti zbog oštećenja nerava,. Sistemski mogu nastati šok, infekcije, poremećaj metabolizma elektrolita i poremećaj disanja (kod udahnutih vrelih gasova i para). Dejstvo topote dovodi do koagulacije (zgrušavanja) proteina u

koži i dubljim tkivima, koagulacije krvi i tromboze krvnih sudova uz pojavu hipoksije i nastanak nekroze (izumiranja ćelija) koja prodire u dubinu tkiva, zahvatajući sve veći prostor.

Opekotine se klasifikuju po stepenima u zavisnosti od dubine zahvaćenog tkiva, pa su opekotine I stepena epidermalne opekotine, opekotine II stepena su površinske dermisne opekotine, opekotine III stepena su duboke opekotine dermisa i opekotine IV stepena su dibe subfascijalne opekotine koje zahvataju mišiće, kosti, zglobove i ostala pripadajuća tkiva. U prvom stepenu najčešće postoji crvenilo, drugi stepen se odlikuje razvoje bula i erozija, da bi se kod viših stepena razvile nekroza i duboka nekroza zahvaćenog tkiva.

Pored ovih lokalnih efekata, sa patofiziološkog efekta su posebno interesantni sistemski efekti opekotina, odnosno nastanak opekotinske bolesti koji nastaje kada je zahvaćena velika površina tela opekotinama. Faze u razvoju opekotinske bolesti su faza šoka (razvoj hipovolemijskog šoka i delovanje medijatora), faza toksemije (razvoj akutne bubrežne insuficijencije), faza infekcije (uz mogućnost nastanka MODS/SIRS) i faza oporavka.

Kod ovakvih opekotina dolazi do gubitka ogromne količine tečnosti, velika bolnost i otpuštanje velike količine toksičnih materija i tkiva koje je ušlo u nekrozu pod dejstvom topote. Izlazak velike količine tečnosti može dovesti do nastanka hipovolemijskog šoka. On nastaje jer tečnost izlazi iz krvnih sudova u intersticiju, a potom se formiraju mehurići (bule) koje su ispunjene tečnošću. Tečnost i belančevine plazme napuštaju cirulaciju zbog direktnog delovanja visoke temperature i zbog oslobađanja vazoaktivnih supstanci koje izazivaju vazodilataciju i povećavaju propustljivost kapilara. Razvoju edema okolnog tkiva doprinosti oslobađanje medijatora i citokina. Od medijatora značajni su histamin (direktno potpomaže stvaranje edema), serotonin (ima vete sa smanjenim srčanim volumenom) i prostaglandini (vazodilatacija i izlazaka tečnosti iz cirkulacije). Posle oslobađanja ovih medijatora oslobađaju se tromboksani, leukotrieni, supstanca P i PAF, koji takođe imaju vazodilatatorno dejstvo. Potom dolazi do aktivacije ćelija imunskog sistema koje oslobađaju citokine (IL-1, IL-6 i IL-8), zatim reaktivne oblike kiseonika, produkte aktivacije sistema komplementa i lizozomske enzime leukocita. Sve navedeno povećava hidrostatski pritisak u mikrocirkulaciji i dešava se plazmareja, koja je najintenzivnija u prvih 12 časova, a traje do 24-48 časova. Posle tog perioda smanjuje se propustljivost kapilara, a može nastati i kapilarna tromboza.

Opekotine utiču i na endokrini sistem. Aktivira se stresna osovina organizma (hipotalamo-hipofizo-nadbubrežna osovina) uz oslobađanje kortizola koji ima brojne metaboličke i druge sistemske efekte. Pored toga pojačana je i sekrecija antidiuretskog hormona (ADH) iz hipofize.

Nastala hipovolemija i šok u opekotinskoj bolesti remete funkcije bubrega uz razvoj bubrežne insuficijencije. Moguć je brzi razvoj akutne bubrežne insuficijencije, koja se manifestuje potpunim prestankom lučenja mokraće (anurijom) nastaje u početnoj fazi šoka što se dešava kod veoma tekih opekotina. Metaboličke promene ukazuju na hipermetaboličko stanje nastalo kao posledica izraženog katabolizma materija u organizmu, koji može da bude uvećan i nekoliko puta usled delovanja opekotina. Povećana je razgradnja glukoze, smanjena sinteza glikogena i nastaje sindrom insulinske rezistencije. Javlja se povećan katabolizam proteina sa hipoproteinemijom uz povećanu koncentraciju uree. Pri kraju faze šoka može doći do opšte

intoksikacije zbog insuficijencije bubrega koja se manifestuje uremijom. U tom periodu dolazi do povećanog opterećanja bubrega produktima razgradnje belančevina ili masivne hemoglobinurije koja je posledica pojačane razgradnje termički oštećenih eritrocita (koncentracija hemoglobina u plazmi je više od 1,2 g/l).

Mogućnost nastanka infekcije – Koža je prirodna barijera za mikroorganizme i njenim oštećenjem nastaje otvoren prostor za ulazak mikroorganizama u krvotok kada nastaje septikemija, koja može dovesti do sepse kao opštег poremećaja. Rizik za nastanak sepse raste sa površinom opeketine, a smatra se da je on značajno uvećan ako je zahvaćeno više od 20% površine tela. Sepsa je glavni neposredni uzrok smrti usled opeketina.

Dejstvo niskih temperatura

Hipotermija, ili pothlađenost definiše se kao opadanje unutrašnje temperature tela, za više od 1- 1,5°C u odnosu na donju normalnu vrednost. Tako se kod ljudi smatra da hipotermija postoji ako je temperatura tela lanja od 35°C. Hipotermija nastaje kada je odavanje temperature veće od njene proizvodnje, što može biti u vezi sa boravkom na izuzetno niskim temperaturama, kod boravka u hladnoj vodi, kod loše temperiranih objekata, kod prolongirane i loše vođene totalne anestezije ili dugih hirurših zahvata itd. U stanja koja mogu prouzrokovati hipotermiju ubrajaju se: hipoglikemija, stanja centralnog nervnog sistema koja narušavaju hipotalamičku i autonomnu regulaciju temperature, traumatska povreda mozga ili kičmene moždine, intrakranijalno krvarenje, moždani udar, tumori mozga, urođene malformacije mozga (npr. anencefalija ili odsustvo žuljevitog tela), predoziranje lekovima agensima koji izazivaju depresiju centralnog nervnog sistema i vazodilataciju (etanol opioidi klonidin benzodiazepini barbiturati antipsihotični lekovi, antidepresivi), generalizovana infekcija, sepsa koja izaziva infekciju i epizoda koja izaziva encefalitis. Hipotermiju mogu izazvati i endokrine i metaboličke bolesti koje su u vezi sa narušavanjem bazalnog metabolizma i iskorišćavanje energije kao što su: nadbubrežna insuficijencija, hipotireoza, hipoparatireoidizam, hipopituitarizam, dijabetes melitus.

Kao odgovor na hladni stres, hipotalamus pokušava da stimuliše proizvodnju toplote kroz drhtavicu i povećanu aktivnost štitne žlezde, kateholamina i nadbubrežne žlezde. Simpatički posredovana vazokonstrikcija smanjuje gubitak toplote smanjenjem protoka krvi do perifernih tkiva, gde je najveće hlađenje. Mišićno tkivo je mesto gde se stvara najviše toplote, a potom su značajni srce i jetra, dok se gubi kroz kožu i pluća. Zbog toga se proizvodnja toplote može se povećati dva do četiri puta kroz kontrakcije mišića (drhtavica), kada se dešavaju reakcije hidrolize ATP-a uz oslobađanje energije. Kod blage hipotermije (kod ljudi granice 32-35°C) javlja se drhtanje, pojačan metabolizam, vazokonstrikcija, blaga tahikardija, hipertenzija i povećana proizvodnja mokraće zbog hladnoće, kao i moguća hipoglikemija, smanjeno lučenje insulina i insulinska rezistencija. Ovo su reakcije nastale zbog pobuđivanja simpatikusa. Kod velike aktivacije simpatičkog sistema i nadbubrežne žlezde može biti stimulisano stvaranje glukoze iz jetre, pa mogu postojaci znaci hiperglikemije. Kod umerene hipotermije (28-32°C) javlja se gubitak kompenzacionog drhtanja, smanjivanje metabolizma, smanjenje cerebralni protok krvi, povećana diureza, ekstravazacija tečnosti i hipovolemija, uz gubitak motoričkih

sposobnosti. Kod ozbiljne hipotermije (temperatura kod ljudi $<28^{\circ}\text{C}$) javljaju se ukočenost mišića bez drhtavice, gubitak termoregulacije, vazodilatacija, smanjena srčana provodljivost, povećana srčana razdražljivost, usporeno nervno sprovođenje, smanjen broj otkucaja srca, smanjena brzina disanja i hipotenzija i obustavljena cerebralna aktivnost. Javlja se fiksiranost zenica, edem pluća, a ventrikularna tahikardija i fibrilacija atrijuma mogu dovesti do slike da je puls ubrzan. Kod izlaganja ekstremno velikim hladnoćama, kao što je upadanje u ledenu vodi dolazi do brze smrti zbog aktivacije simpatikusa, hipertenzije i povećanog srčanog opterećenja, a u slučaju preživljavanja ove faze smrt nastupa zbog nemogućnosti korišćenja ekstremiteta za isplivavanje jer organizam da bi sačuvao temperaturu u vitalnim organima zatvara muskulaturu perifernih delova tela odnosno ekstremiteta.

Količina krvi se značajno smanjuje zbog ekstravazacije - izlaska tečnosti usled vaskularnog curenja i duboke „hladne diureze“ uzrokovane pogrešnim signaliziranjem bubrega o zapremini krvi. Hladna diureza se pogoršava zatajenjem koncentracione funkcije bubrega. Brzina glomerularne filtracije se smanjuje kao rezultat hipotermije. Hipotermija povećava preglomerularnu vazokonstrikciju, što smanjuje bubrežni protok krvi. Kod blage hipotermije postoji hladnoća izazvana diureza, koja se javlja pre bilo kakvog pada telesne temperature. To je u početku posledica povećanja bubrežnog protoka krvi koji je posledica vazokonstrikcije, zatim sa padom temperature, gubitkom distalne tubularne sposobnosti da ponovo apsorbuje vodu i rezistencijom na delovanje vazopresina (ADH). Diurezu izazvanu hladnoćom prati povećanje ekskrecije elektrolita u urinu, verovatno kao rezultat smanjene reapsorpcije tubularnog natrijuma. U umerenoj hipotermiji, brzina glomerularne filtracije opada kao minutni volumen srca, a samim tim opada i bubrežni protok krvi, poslednji od njih je smanjena za polovinu na $27\text{-}30^{\circ}\text{C}$. Postoji i dalje smanjenje tubularne funkcije, a bubrežni klirens glukoze je smanjen. Na još nižim temperaturama, tubularni kapacitet za sekreciju jona H^{+} je smanjen, pa postoji i bubrežni doprinos acidozi. Klinički, akutna bubrežna insuficijencija se javlja kod preko 40% pacijenata sa slučajnom hipotermijom koji zahtevaju prijem na odeljenje intenzivne nege. Biopsija je pokazala ishemisko oštećenje bubrega, za koje se smatra da se javlja u fazi zagrevanja, nakon perioda relativnog zaštita na nižim temperaturama. Ova „prebubrežna“ insuficijencija, koja je u osnovi posljedica pada bubrežnog protoka krvi, stoga se može donekle spriječiti pažljivom zamjenom volumena.

Hipotermija povećava razdražljivost miokarda. Kod blage hipotermije dolazi do početne tahikardije i periferne vazokonstrikcije i posledičnog povećanja minutnog volumena srca. Krvni pritisak se blago povećava. Ove simpatično vođene promene uglavnom se mogu potisnuti lekovima, međutim, s proporcionalnim smanjenjem otkucaja srca, krvnog pritiska i minutnog volumena srca. Ventrikularna ektopija se često potiskuje blagim stepenom hladnoće i ponovo se pojavljuje sa zagrevanjem. In vitro hlađenje svinjskog miokarda na 32°C izaziva produženje kontrakcije i povećanje kontraktilne sile za skoro 40%. Kako temperatura pada do umerenog stepena hipotermije, razvija se progresivna bradicardija usled smanjene spontane depolarizacije ćelije pejsmejkera, a ovo je vatrostalno u odnosu na atropin. Rezultirajuće smanjenje srčanog volumena takođe se može uravnotežiti povećanjem sistemske vaskularne rezistencije koja je posledica autonomnog refleksnog odgovora i oslobođanja kateholamina. Ovaj povišeni sistemski

otpor može biti nastavljen hemokoncentracijom, povećanjem viskoznosti i lokalnim vazomotornim odgovorima. Povećani otpor u bubrežnim arterijama pronađen je kod životinja, dok se vazodilatacija obično javlja u krvnom sudu. Pojavljuju se abnormalnosti repolarizacije, o čemu svedoči pojava talasa „J“ (Osborn) na EKG -u, koji se obično najbolje vidi u bočnim prekordijalnim odvodima; ovo ima tendenciju povećanja amplitude sa padom temperature, ali na njega inače ne utiču poremećaji elektrolita. J talasi nisu patognomonični za hipotermiju, već se mogu videti i kod subarahnoidnog krvarenja i drugih cerebralnih povreda, kao i kod ishemije miokarda. Razvijaju se sve širi QRS kompleksi, što ukazuje na usporavanje provodljivosti miokarda, u kombinaciji sa elevacijom ili depresijom ST i inverzijom T-talasa; ove promene EKG-a mogu biti povezane sa povećanjem acidoze i ishemije. Na ćelijskom nivou dolazi do produženja trajanja akcionog potencijala, što se objašnjava odloženim aktiviranjem repolarizujuće struje kalijuma, usporenom inaktivacijom natrijumove struje i odloženom inaktivacijom unutrašnje struje kalcijuma. Usporavanje provođenja miokarda slično se može pripisati smanjenoj i odloženoj aktivaciji unutrašnje natrijumove struje. Postoji produženje sistole, a kašnjenje provodljivosti može se dokazati povećanjem PR intervala i AV -blokom drugog ili trećeg stepena. Odložena repolarizacija koja se odražava produženjem QT intervala može se videti i na nižim temperaturama. Prema prvim zapažanjima, produženje QT intervala može trajati satima ili čak danima nakon zagrevanja, a atrioventrikularni blok može se razviti danima nakon što se vrati normalna temperatura. Takođe je nađena asistola 72 sata nakon zagrevanja.

Sa aspekta kliničke patofiziologije mogu se zapaziti: metabolička acidozna, respiratorna alkaloza, glikemija može biti povećana, smanjena ili bez normalna, broj belih krvnih zrnaca i trombocita najčešće je smanjen zbog sekvestracije slezene, hemoglobin i hematokrit su povećani zbog hemokoncentracije, lipaza se može povećati zbog hipotermije kod indukovanih pankreatitis, protrombinsko i parcijalno tromboplastinsko vreme je povećano *in vivo* zbog inhibicije kaskade koagulacije. Na EKG nalazi se vidi produženje PR, QRS, QT intervala, povećanje segmenta ST inverzije T talasa; Osborn J talas, atrijalna fibrilacija ili sinusna bradikardija, aspiracijska pneumonija na RTG grušnog koša, vaskularna kongestija, plućni edem. Inhibicija enzima koagulacione kaskade od hipotermije dovodi do krvarene dijateze. Obzirom da se testovi koagulacije (npr. protrombinsko vreme, parcijalno tromboplastinsko vreme) uvek izvode na 37°C, laboratorija će izvesti varljivo "normalne" rezultate uprkos očiglednoj *in vivo* koagulopatiji.

U veterinarskoj medicini najvažnija je hipotermija kod novorođene prasadi, koja predstavlja značajan problem u savremenom svinjarstvu. Rađanje prasadi male telesne mase, niske rezerve energije, odsustvo smeđeg masnog tkiva, velika kompeticija sa ostalim prasadima za uzimanje kolostruma i hrane uopšte i hladna i neadekvatna podloga dovode do nastanka hipotermije prasadi koja može rezultirati hipoglikemijom i uginućem.

Pored sistemskih efekata hladnoće, postoje i lokalni efekti hladnoće. Promrzlina se javlja kada izlaganje niskim temperaturama uzrokuje smrzavanje kože ili drugih tkiva. Početni simptom je obično obamrstlost uz bledilo ili plavkasto prebojenu kožu, a potom se mogu pojaviti oticanje ili plikovi. Promrzline se javljaju u 4 stepena. Prvi stepen - Promrzlina prvog stepena je površna,

površinsko oštećenje kože koje obično nije trajno. U početku, glavni simptom je gubitak osećaja na koži. Na zahvaćenim mestima koža je utrnuta i, eventualno natečena, sa crvenkastom obrubom. U nedeljama nakon povrede površina kože može da se odvoji. Drugi stepen - U drugom stepenu promrzline, koža se u početku razvija prozračne plikove, i površina kože se stvrđne. U nedeljama nakon povrede, to se očvrsne, plikovita koža se osuši, pocrni i oljušti. U ovoj fazi se može razviti dugotrajna osetljivost na hladnoću i obamrstlost. Treći stepen - U trećem stepenu promrzline, slojevi tkiva ispod kože se smrzavaju. Simptomi uključuju krvave plikove i „plavo-sivu promenu boje kože”. U nedeljama nakon povrede, bol se zadržava i razvija se pocrnela kora (eshara). Može postojati dugotrajna ulceracija i oštećenja epifizne ploče. Četvrti stepen - U četvrtom stepenu promrzline, uključene su i strukture ispod kože poput mišića, tetiva i kostiju. Rani simptomi uključuju bezbojni izgled kože, tvrdu teksturu i bezbolno zagrevanje. Kasnije koža postaje crna i mumificirana. Može trebati mesec dana ili duže da se utvrđi količina trajne štete. Do autoamputacije može doći nakon dva meseca.

HEMIJSKI ETIOLOŠKI FAKTORI I INTOKSIKACIJE

Egzogena intoksikacija (uzrokovana trovanjem izvana) može dovesti do oštećenja fizioloških sustava (imunohematopoetski, kardiovaskularni, probavni, egzokrini, endokrini, živčani, reproduktivni). Pritom su dva bitna faktora: 1) vreme ekspozicije otrovu, pri čemu toksikacija na duži rok ima ozbiljnije posledice i 2) doza otrova odnosno njegova koncentracija.

Toksične materije mogu biti unete putem kože, respiratornog trakta, digestivnog trakta i parenteralno. Površina kože kod čoveka je oko 2 m^2 , alveola oko 100 m^2 , digestivnih resica oko 300 m^2 , a obzirom da su ti odnosi površina slični i kod životinja, jasno je da postoji izuzetno velika površina kroz koju mogu ući toksini u organizam. Lipidi i proteini mogu proći kroz lipidni dvojsloj kože, a na toj propusnosti kože se zasniva lečenje oblogama, dok boravak u toksičnoj vodi može dovesti do trovanja. Difuzibilnost kože omogućuje ulazak nekih jona u telo (jod, natrijum, hlor itd.). Kada se radi o sluzokoži, ona je još propusnija od kože, pa se zna absorpcija mnogih otrovnih materija kao što je npr. antifriz započinje još od sluzokože usta i dovodi do brzog metabolisanja i degeneracije u jetri. Zbog propustljivosti sluzokože neki lekovi se primenjuju davanjem pod jezik (nitroglicerin). Inhlamacionalno unošenje preko respiratornog puta može biti značajno opasnije zbog velike površine koje imaju plućne alveole, a otrov preko alveolarnih kapilara ulazi direktno u cirkulaciju i u kratkom vremenu može neneti ozbiljne štete (bojni otrovi, neki pesticidi, suzavac). Pojedini otrovi dovode do direktnog raspadanja plućnog tkiva. Unošenje putem inhalacije zaobilazi jetru kao centralni organ za detoksifikaciju i omogućuje direktni dolazak toksina do CNS-a, što je u medicinske svrhe iskorišćeno za razvoj inhalacione anestezije. Ulazak preko digestivnih organa može biti posebno opasan jer je osnovna funkcija digestivnih organa apsorpcija materija koje se u njima nađu. Iz creva materije odlaze u jetru gde se vrši detoksifikacija, ali liposolubilne materije iz creva odlaze u limfotok i pravo do srca, pa su lipotosolubilni otrovi opasniji od hidrosolubilnih koji moraju proći kroz jetru. Povećana pasaža kroz digestivne organe u vidu dijareje ili kod nastanka povraćanja može smanjiti delovanje toksina. Pored ovoga, lučenje pljuvačke, HCl i sluzi u crevima predstavlja zaštitni mehanizam od dejstva toksina. Parenteralno unošenje otrova najčešće se odnosi na injekcijsko unošenje otrova preko intramuskularne, subkutane, intradermalne ili intravenske aplikacije. Intravenska aplikacija toksina daje najbrže delovanje koje može nastupiti već posle jednog minuta. Ostali načini davanja podrazumevaju postepeno oslobođanje leka/otrova sa mesta aplikacije. Oslobođanje adrenalina dovodi do vazokonstrikcije i smanjuje se apsorpcija toksina.

Kada toksini uđu u organizam moguće je da dalje dođe do: akumulacije (nakupljanja u tkivima i organima), transformacije (hemijska promena otrova), amplifikacije (širenje otrova), magnifikacije (porasta otrovnosti) i rezistencije (smanjene osetljivosti na otrov). Akumuliranje otrova u masnom tkivu može biti razlog akutnog trovanja kod jedinki prilikom kaheksije ili kod jedinki u hibernaciji (medvedi) ako se usled lipolize i trošenja sopstvenih rezervi oslobođi i dovoljno velika količina otrova. Lipoliza u ranoj laktaciji kod ženki koje su akumulirale toksine u mastima može dovesti do njihovog izlulivanja putem kolostruma i mleka, što može naneti štetu

mladuncima. Transformacija je moguća zahvaljujući enzimatskom sistemu u telu i to je zapravo način da se organizam detoksikuje. Amplifikacija je pojava da kod velike ekspozicije (dozne i/ili vremenske) određenim otrovima koji specifično deluju na jedan organski sistem ti otrovi mogu početi da deluju i na ostale organske sisteme u organizmu. Primer za magnifikaciju je činjenica da životinje koje unose više hrane mogu sa njom uneti i više toksina, pa će se kod tih jedinki najpre ispoljoto simptomi trovanja. Ovo može biti posebno zanimljivo u svinjarstvu gde često najkvalitetnije jedinke sa najvećim prirastom i najboljom konverzijom obroka prve uginjavaju usled unosa toksina poreklom iz hrane. Rezistencija na toksine može značiti da se kod hroničnog unošenja malih količina otrova oni lakše metabolišu u organizmu. Kod ljudi koji pate od različitih poremećaja navika rezistencija na toksine kao što su nikotin ili alkohol dovodi do hroničnog nekontrolisanog konzumiranja cigareta i alkohola. Sa aspekta veterinarske medicine bitno je reći da razvoj rezistencije bakterija na antibiotike predstavlja vid navike organizma na otrove, što se posebno vidi kod nekritičke primene ili subdoziranja.

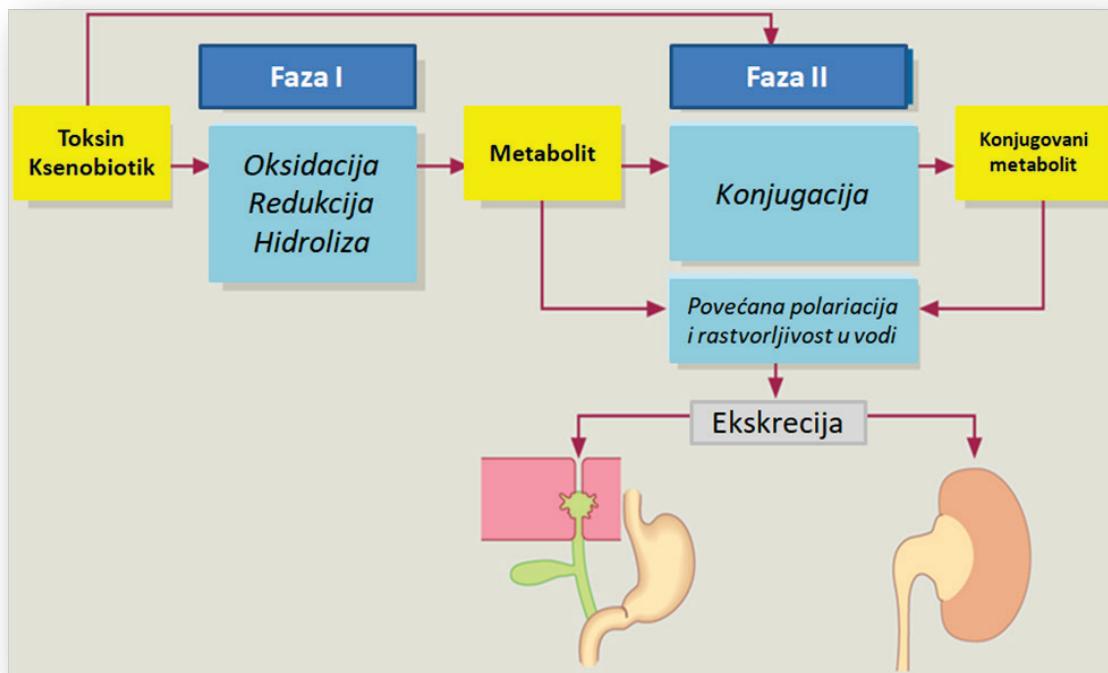
Ekskrecija toksina se može vršiti preko urina, izmeta, znoja, mleka i minimalno preko ostalih ekskreta. Otrovi se u telu nalaze u neizmenjenom obliku (slobodna forma) oni se brzo eliminišu i lako oštećuje organe preko kojih se ekskretuju. Tako dolazi do direktnog oštećenja digestivnih organa i bubrega. Ekskrecija se u ovom slučaju vrši preko bubrega, pa nefrotoksičnost otrova može naneti veliku štetu bubrežima. Otrovi koji su vezani za belančevine plazme odlaze u cirkulaciju jer bubreg ne propušta proteine. Ovi otrovi se metabolišu u jetri i preko slobodnih radikala ili drugih mehanizama mogu naneti veliku štetu jetri. Eliminacija pojedinih lekova, kao što su na primer sulfonamidi na mestu eliminacije dovodi do oštećenja, a to su bubrezi. Eliminacija žive preko creva možedovesti do kolika i krvarenja. Otrovi koji se deponuju najčešće idu u masno tkivo, dok teški metali mogu biti taloženi u kostima. Teški metali i drugi poljoprivredni otrovi mogu biti eksretovani i preko mleka, pa se uzimajući u obzir njegovu upotrebu u svakodnevici ono mora kontrolisati kada za to postoje ekotoksikološki rizici.

Detoksikacija u organizmu se dešava u fagocitima organizma uz opšte odgovore (hidrolitičke i termolitičke odgovore), a sa aspekta organa možemo reći da se dešava u jetri (fagociti, enzimi, biokemijski postupci, biofizički postupci), koži (fotolitička razgradnja i uzrok fotosenzibilnih reakcija) ili crevima (mikrobiološki). Ako je kapacitet detoksikacije veći od unosa toksina toksini će se razgraditi u celosti, ali ako je kapacitet detoksikacije smanjen, deo otrova ostaje nerazgrađen. Posebno su opasni perzistentni otrovi koji imaju veliko vreme poluraspada, jer na njih mehanizmi detoksikacije slabo utiču, a toksin tokom vremena pokazuje kumulativne efekte. Jetra je glavni organ za vršenje dektoksikacije. Mehanizmi kojima jetra vrši detoksikaciju su: konjugacije, acetilacije, enzimske razgradnje, fiksacije i fagocitoza. Konjugacije podrazumevaju vezanje sa glukuroniskom kiselinom, benzojvom kiselinom i cisteinom i u ovako vezanom obliku otrovi se izmetom izbacuju iz organizma jer su preveliki za epitelne ćelije tankog creva. Acetilacije podrazumevaju vezanje sa acetilnom grupom (-CH₂CHO), što je primer kod sulfonamida. Enzimatska razgradnja je moguća zahvaljujući činjenici da u jetri postoje mikrosomalni enzimi; koji se proizvode u povećanoj količini samo onda kada je organizam izložen toksinima, pa jetra za tak toksin priprema specifičan enzim. Fiksacija je proces vezanja za

proteine i postepenog izlučivanje, npr. putem žuči što se dešava kod metala. Fagocitozu vrše Kupfferove ćelije i ona je ofikasna kod čestičnih materija.

Biotransformacija toksina odvija se kroz dve faze. Reakcije faze I nazivaju se još i nesintetičke reakcije, kao što su oksidacija, redukcija, hidroliza, ciklizacija, i deciklizaciona adicija kiseonika ili uklanjanje vodonika, se izvode putem oksidaza mešovite funkcije, često u jetri. U tim reakcijama posreduje citohrom P450 monooksigenaza (CYP), i koriste NADPH i kiseonik. Ako metabolite dobijeni u fazi I imaju dovoljnu polarnost, oni mogu biti lako izlučeni. Međutim za veliki broj prizvoda faze I nije moguća brza eliminacija pa se dešavaju dodatne reakcije u kojima se dobijaju visoko polarni konjugati. Putem tri tipa reakcija, polarna grupa je bilo uvedena ili demaskirana, tako da molekul toksin postaje više rastvorljiv u vodi i može da bude izlučen. Reakcije su nesintetičke prirode i generalno proizvode u vodi rastvorljivije i manje aktivne metabolite. Većina metabolita se stvara putem opšteg hidroksilacionog enzimskog sistema poznatog kao citohrom P450. Reakcije faze II nazivaju se konjugacione reakcije, jer se vrši konjigacija sa glukuronskom kiselinom, sulfonatima (sulfacijom), glutationom ili aminokiselinama. Reakcije ove faze imaju detoksikacione osobine,. U njima se dešavaju interakcije polarnih funkcionalnih grupa metabolita faze I. Mesta gde dolazi do konjugacionih reakcija su karboksil (-COOH), hidroksil (-OH), amino (NH₂), i sulfhidril (-SH) grupe. Proizvodi reakcija konjugacije imaju povećanu molekulsku težinu, najčešće su neaktivni, za razliku od reakcija faze I koje često proizvode aktivne metabolite. Tako dobijeni produkti mogu biti spremni za izlučivanje iz organizma.

Toksini mogu dovesti do različitih simptoma. Ovde ćemo dati pregled nekih najčešćih simptoma i njihovih uzroka. Do alergija dovode pesticidi, lekovi, čestice prašine. Anemije su čest symptom jer eritrociti imaju kratak životni vek, pa se u eritropoezu mogu uključiti otrovi. Anemije izazivaju Cu, Cd, Pb, hlorirani ugljovodonici, teški metali iz posuđa. Toksini imaju sposobnost I da liziraju zrele eritrocite, što se naziva hemoliza, koju izazivaju Cu, Pb, dinitrobutilfenol itd. Potištjenost izaziva arsen, nitrati, nitriti, Pb, Zn, urea, atrazini, hlorirani ugljovodonici, aflatoksin. Dipsneu (otežano disanje) izazivaju amonijeve soli, rodenticidi, cijanidi, nitrati, nitriti. Povećanu razdražljivost (ekscitaciju) izazivaju cijanidi, Pb, strihnin, fluoracetat. Imunosupresiju izaziva DDT, paration, atrazin, lindan, piretrin, malation, antibiotici, kortikosteroidi, salicilati, Al, Be, Cr, Co, Zn, dioksin, olovni acetat, alifatski ugljikovodici, aromatični ugljovodonici. Kolike (grčeve digestivnih organa) izazivaju arsen, Cu, cink-fosfid, Pb, nitrati, nitriti, dioksin, kiseline, baze, fenol. Dijareje i povraćanje mogu izazvati rodenticidi, karbamati, Cd, arsen, Hg, cink-fosfid, organofosfatni insekticidi. Mišićni tremor I povećano dahrtanje mogu izazvati cijanidi, karbamati, Pb, organohlorni i organofosfatni pesticidi, trijazini, Hg. Pored navedenog moguće je i intracelularno nakupljanje različitih materija, pa tako u plućima nastaju sideroza (nakupljanje Fe), silikoza (Si) ili azbestoza.

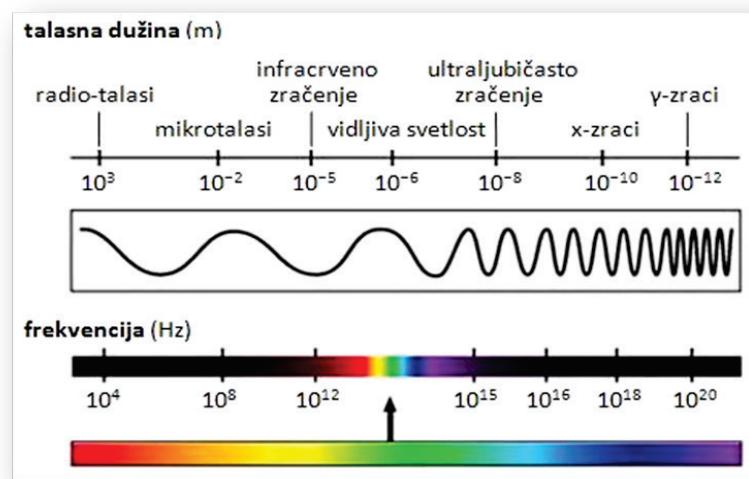


Slika 32. Osnovni princip biotransforamcije toksina

Pored egzogenih intoksikacija u organizmu se mogu razviti i endogene intoksikacije. Tako kod insuficijencije bubrega dolazi do retencije azotnih jedinjenja i kalijuma i dešava se intoksikacija poznatija kao uremija. Oštećena jetra ima smanjne mogućnost detoksifikacije organizma u redovnih fiziološkim okvirima pa može nastati hiperbilirubinemija ili hepatične encefalopatije uz povećanje koncentracije amonijaka u krvi. Veliki napor tela ili anaerobno okruženje dovodi do povećane proizvodnje mlečne kiseline i drugih metabolita što dovodi do acidoze i simptoma zamora. Povećana koncentracija nekih metabolita kao što je glukoza kod dijabetesa ili neesterifikovane masne kiseline i ketoni kod dijabetične ketoacidoze ili ketoze preživara ispoljavaju efekte glukotoksičnosti i lipotoksičnosti u organizmu.

ZRAČENJE KAO ETIOLOŠKI FAKTOR

Elektromagnetno zračenje predstavlja energiju koja se kroz prazan prostor ili materijalnu sredinu širi u obliku elektromagnetskih talasa. Ova vrsta zračenja ima osovine talasa kao što su refleksija, refrakcija, difrakcija i interferencija, ali i osobine čestica jer se njegova energija javlja u malim količinama ili kvantima. Elektromagnetna zračenja se razlikuju po frekvencijama i talasnim dužinama i sposobnosti da različito reaguju sa materijom. Svi tipovi EM zračenja imaju iste fizičke osobine u smislu divergencije, interferencije, spajanja, i polarizacije; a razlikuju se po količini energije. Elektromagnetni spekter zračenja se prema frekvenciji deli na ionizujući i neionizujući deo, a njihova granica je na talasnim dužinama oko 1 nm u ultraljubičastom (UV) području. Sve što se nalazi iznad ove granice je ionizujuće zračenje, a ispod ove granice je neionizujuće zračenje. Ova podela je značajna i sa aspekta patofiziološkog delovanja, jer ionizujuće zračenje ima sposobnost da fizički izmene atom koji pogode tako što uklanja elektron iz atoma pretvarajući ga u jon, dok neionizujuće zračenje to ne može.



Slika 33. Elektromagnetni spekter zračenja

Nejonizujuće elektromagnetno zračenje ima dovoljno energije da izvrši ekscitaciju, odnosno prelazak elektrona u više energetsko stanje, pri čemu mogu da se uoče različiti biološki efekti. Nejonizujuća (EM) zračenja obuhvataju: ultraljubičasto ili ultravioletno zračenje, vidljivo zračenje (svetlost-talasne dužine 400-780 nm), infracrveno zračenje, radio-frekvencijsko zračenje, elektromagnetska polja niskih frekvencija (0-10 kHz) i lasersko zračenje. U ova zračenja spade i ultrazvuk ili zvuk čija je frekvencija veća od 20 kHz. Najčešći izvori nejonizujućeg zračenja su uređaji (u poslednje vreme se puno raspravlja o značaju mobilnih telefona) i instalacije kao što su energetski vodovi, vodovi telefona, kao i objekti. Epidemiološke studije potvrđuju vezu između velikog izlaganja ovoj vrsti zračenja sa nastankom različitih zdravstvenih problema, koji uključuju i sklonost prema kancerogenezi. Promene na genskom materijalu su

objašnjene na primeru melatonina koji se produkuje u epifizi. Naime poznato je da je melatonin ima indirektni onkostatski efekat zbog inhibirajućeg dejstva na izazivanje oštećenja DNK od strane slobodnih radikala. Smanjeni nivo melatonina pod dejstvom elektromagnetsnih polja stvorio bi mogućnosti da su DNK osjetljivije na povredu pod dejstvom slobodnih radikala. Opisana je i mogućnost delovanja elektromagnetsnih polja na sintezu feritina koji je bitan u kancerogenezi, a razmatra se i pojava posebnih magnetskih kristala u ljudskim ćelijama posebno u centralnom nervnom sistemu odnosno mozgu. Epidemiološke studije su pokazale da radnici koji su izloženi ovim poljima ili ljudi koji žive u blizini dalekovoda imaju veću incidence malignih bolesti. Do sada istražene povrede nejonizujućih zraka prikazane su u tabeli.

Tabela 6. Uticaj nejonizujućeg zračenja na tkiva

	Izvor	Talasna dužina	Frekvencija	Biološki efekti
UVA	Sunčev zračenje	318 nm - 400 nm	750 THz - 950 THz	Oko – fotohemijska katarakta; Koža – eritem, pigmentacija
Vidljiva svetlost	Laseri, Sunčeva svetlost, vatra, LED, sijalice	400 nm - 780 nm	385 THz - 750 THz	Koža - starenje; Oko – fotohemijske i termičke povrede retine
IR-A	Laseri, daljinski upravljači	780 nm - 1.4 μm	215 THz - 385 THz	Oko – termičke povrede retine, termička katarakta, Opekotine kože
IR-B	Laseri, telekomunikacije	1.4 μm - 3 μm	100 THz - 215 THz	Oko – opekotine rožnjače, katarakta, Opekotine kože
IR-C	Laseri, daleko IR područje	3 μm - 1 mm	300 GHz - 100 THz	Oko – opekotine rožnjače, katarakta, Zagrevanje površine tela
Mikrotalasi	PCS telefoni, pojedini mobilni telefoni, mikrotalasne peći, bežični telefoni, detektori kretanja, radar, Wi-Fi	1 mm - 33 cm	1 GHz - 300 GHz	Zagrevanje tkiva
Radio-frekventno zračenje	Mobilni telefoni, televizija, FM, AM, kratki talasi, bežični telefoni	33 cm - 3 km	100 kHz - 1 GHz	Zagrevanje tkiva, povišena telesna temperatura
Niskofrekvenjni RF	Dalekovodi	> 3 km	< 100 kHz	Sakupljanje naboja na površini, Smetnje nervnih i mišićnih impulsa
Statička polja	Jaki magneti, MRI	Beskonačno	0 Hz	Magnetsko – vrtoglavica/mučnina; Električno – naboј na površini tela

Emisija jedne ili više vrsta jonizujućih zračenja, kao što su alfa, beta, neutronsko i gama zračenje tokom spontanog raspadanja jezgra atoma naziva se radioaktivnost. Jonizujuće zračenje je elektromagnetno ili čestično zračenje koje može da ionizuje materiju čime uzrokuje oštećenje ćelija u živim organizmima. Svako živo biće prima određene doze zračenja, koje treba razlikovati. Apsorbovana doza (D) izražava se u jedinicama Grej (Gy) (J/kg ili džul/kg) i predstavlja količinu energije (J) koja će se predati kilogramu (kg) materije i ona zavisi od: intenziteta zračenja u tački u kojoj se nalazi ozračeni materijal, a intenzitet zavisi od jačine radioaktivnog izvora (A) i rastojanja (R), od energije zračenja (J), od dužine vremena ozračivanja (t) i od gustine materijala (W), pa je formula za izračunavanje ove doze $D = J \times W \times A \times t / R^2$. Sledеća je ekvivalentna doza koja govori o biološkom efektu zračenja i računa se tako što se apsorbovana doza množi faktorom kvaliteta Q, koji zavisi od vrste radijacije. Sivert (Sv) je SI izvedena jedinica ekvivalentne doze radijacije i kao takva je zavisna od bioloških efekata radijacije, nasuprot fizičkim aspektima, koja karakteriše apsorbovana doza. Efektivna doza koju čovek tokom jedne godine dobije od zračenja iz prirodnih izvora nekoliko je stotina puta manja od 1 Sv, i zato se izražava hiljadu puta manjom jedinicom (mSv). Izloženost jonizujućem zračenju opisuje se efektivnom dozom zračenja. Procenjuje se da čovek u proseku primi efektivnu dozu od 2,5 mSv godišnje od prirodnog zračenja, a prirodno zračenje kod ljudi u proseku uzrokuje 12 do 13 slučajeva tumora na 1.000 stanovnika, što je oko 4% od svih malignih oboljenja. Efektivna doza zračenja, je zbir proizvoda ekvivalentne doze u tkivu ili organu i odgovarajućeg tkivnog težinskog faktora kojim se izražava osetljivost pojedinih tkiva i organa na pojavu stohastičkih efekata jonizujućeg zračenja. Ona se izračunava iz energije koju zračenje preda organizmu, podeljene sa masom organizma (tako se dobije tzv. apsorbovana doza), uz uvažavanje različitog dejstva pojedinih vrsta zračenja i različite osetljivosti pojedinih organa i tkiva.

Ćelija i tkiva su veoma osetljiva na jonizujuće zračenje. Radiosenzitivnost predstavlja osetljivost ćelija i tkiva na jonizujuće zračenje i od toga zavise biološki efekti zračenja. Što je rprodukтивna aktivnost ćelija veća (što se brže dele) to je veća i njihova radiosenzitivnost. Radiosenzitivnost je veća kod aktivnosti proliferativnih i nediferentovanih ćelija, dok su zrele ćelije manje osetljive (radiorezistentne). Oštećenje tkiva delovanjem radijacije podrazumeva oštećenje pojedinačnih ćelija i može izazvati; ćelijsku smrt, prekid mitoza, prekid siteze DNK i oštećenje genetičkog materijala. Ukoliko se ćelije brže dele vreme za delovanje reparacionih mehanizama je skraćeno, što povećava rizik od lošeg delovanja radioaktivnog zračenja. Najsenzitivnija su fetalne ćelije, limfociti, spermatogonija, hematopoetske matične ćelije, ćelije u kriptama epitela creva i bazalne ćelije epiderma, dok su relativno radiorezistentne nervne i mišićne ćelije. Najosetljiviji organi su limfoidni i hematopoetski organi, testisi, ovarijumi, creva i koža, dok su najrezistentniji mišići i mozak.

Efekti radioaktivnog zračenja - Direktnim, dejstvom jonizujućeg zračenja na vitalne makromolekule ćelija (proteine, lipide i nukleinske kiseline) može doći do oštećenje dvostrukog lanca DNK, što izaziva hromozomske i genske promene. Ako su ćelije ozračene u G1 fazi ćelijskog ciklusa, pre dupliranja genetičkog materijala dešavaju se hromozomske abnormalnosti. Izloženost zračenju u G2 fazi dovodi do nastanka hromatidne aberacije. Hromozomske aberacije linearno rastu sa primljenom dozom, a ako se daju vrlo male doze onda su aberacije biomarkere ekspozicije, osetljivosti i posledice jonizujućih zračenja. Druga grupa promena su morfološki nevidljive genske mutacije. Ove mutacije mogu i ne moraju da nanesu štetu organizmu, ali se genetičke mutacije prenose na naredne generacije i tokom vremena može doći do njihove akumulacije te ispljavanja štetnog dejstva. Vrlo male doze jonizujućeg zračenja koje ne izazivaju vidljive promene na hromozomima, dovode do tačkastih mutacija. Ako se mutacije dese u

gametima, dovode do pojave naslednih genskih bolesti, a u somatskim ćelijama do pojave poremećaje sinteze odgovarajuće belančevine. Takođe, prisustvo mutacija može da izazove pojavu kancerogeneza. Pored ovih direktnih efekata, zračenje izaziva i indirektni efekat u ćeliji. Zračenje, takođe, može proizvesti i indirektni efekat u ćeliji, interakcijom sa vodom (radiolizom vode, koja ispunjava 80% ćelijske zapremine) stvarajući izuzetno reaktivna jedinjenja, slobodne radikale, od kojih je hidroksilni radikal snažni oksidans, a atom vodonika snažni reduktans. Sve navedeno može dovesti do smrti ćelije ili njene maligne transformacije.

Klinička slika radijacione bolesti zavisi od doze i stadijuma, a simptomatologiju treba videti na tabeli 7. Kod doze zračenja >1 Gy javljaju se hematopoezni sindromi. Pri dozi $>6-8$ Gy dominira gastrointestinalna sindromi, dok doze >10 Gy daju nervne i neurovaskularne sindrome. Zračenje utiče na endotel krvig sudova dovodeći do razvoja edema. Javljuju se i sledeći simptomi: poremećaj sprovodljivosti, hemoragijska dijateza, inhibicija enzima, isuficijencija hematopoeze, hipovolemija i acidoza, epilacija. Limfopenija, neutropenijska, a možda i pancitopenija, izazvana aplazijom koštane srži može dovesti do sepse, krvarenja, kao i usporenog zarastanja rana. Odloženi efekti dejstva radijacije, mogu nastati duže vreme nakon primarnog izlaganja radijaciji i najčešće izazivaju; zračenjem indukovani kancerogenezu, genetičke poremećaje kod potomstva, kasne efekte na organima (najčešće su to vaskularne promene, fibroza, atrofija, disfunkcija štitnjače itd.), katarakta, i neplodnost. Ćelije mogu ući u malign transformaciju. Zračenje pluća dovodi do njegove kasnije fibroze, što se dešava i sa većim krvnim sudovima, pa je zamena korisnog tkiva fibroznim često prolongirani uticaj radijacije.

Tabela 7. Klinička slika u funkciji doze zračenja

Doza zračenja	Prodromalni period	Latentni period	Manifestni period
1 - 3 Gy	Anoreksija Nauzeja Povraćanje	Promene u ćelijama krvi	Infekcije
4 - 6 Gy	Povraćanje Izražena malaksalost Zamor	Promene u ćelijama koštane srži	Hemoragijski sindrom
7 - 10 Gy	Proliv Epilacija	Aplazija koštane srži Acidoza	Intoksikacija-endogena sepsa

ELEKTRIČNA ENERGIJA KAO ETIOLOŠKI FAKTOR

Električna struja predstavlja usmereno kretanje nanelektrisanja pod uticajem električnog polja ili razlike električnih potencijala. Kada se telo životinje nađe u električnom polju ono se ponaša kao provodnik, a elektroni u njemu počinju da se kreću usmereno pod uticajem polja. Povreda izazvana električnom energijom poreklom od tehničke struje (naizmenične i jednosmerna) ili od struje iz atmosfere (grom) naziva se strujni udar. Naizmenična struja može biti niskovolatažna (110-220 volti), srednjevolatažna (220-1000 volti) i visokovolatažna (preko 1000 volti), jednosmerna struja je najopasnija u srednjim naponima (500-1000 volti), dok je prirodni elektricitet poreklom od udara groma zapravo impuls jednosmerne struje ogromnog napona i jačine i predstavlja kratkotrajno pražnjenje statičkog elektriciteta gde se u stotom ili hiljaditom delu sekunde oslobađa od preko 1.000 do 200.000 A. Težina povreda zavisi od jačine struje (amperaže) i od napona struje (voltaže), kao i od otpora struje pri prolasku kroz telo. Ako telo pruža mali otpor, struja vrlo malog napona može delovati smrtonosno. Otpor kretanju leketrične energije najveći je u koži i kostima, nešto manji je u adipoznom tkivu, a najmanji je u krvi i telesnim tečnostima. Vlažne površine daju manji otpor struji, pa struja ide u pravcu vlažnih površina tela.

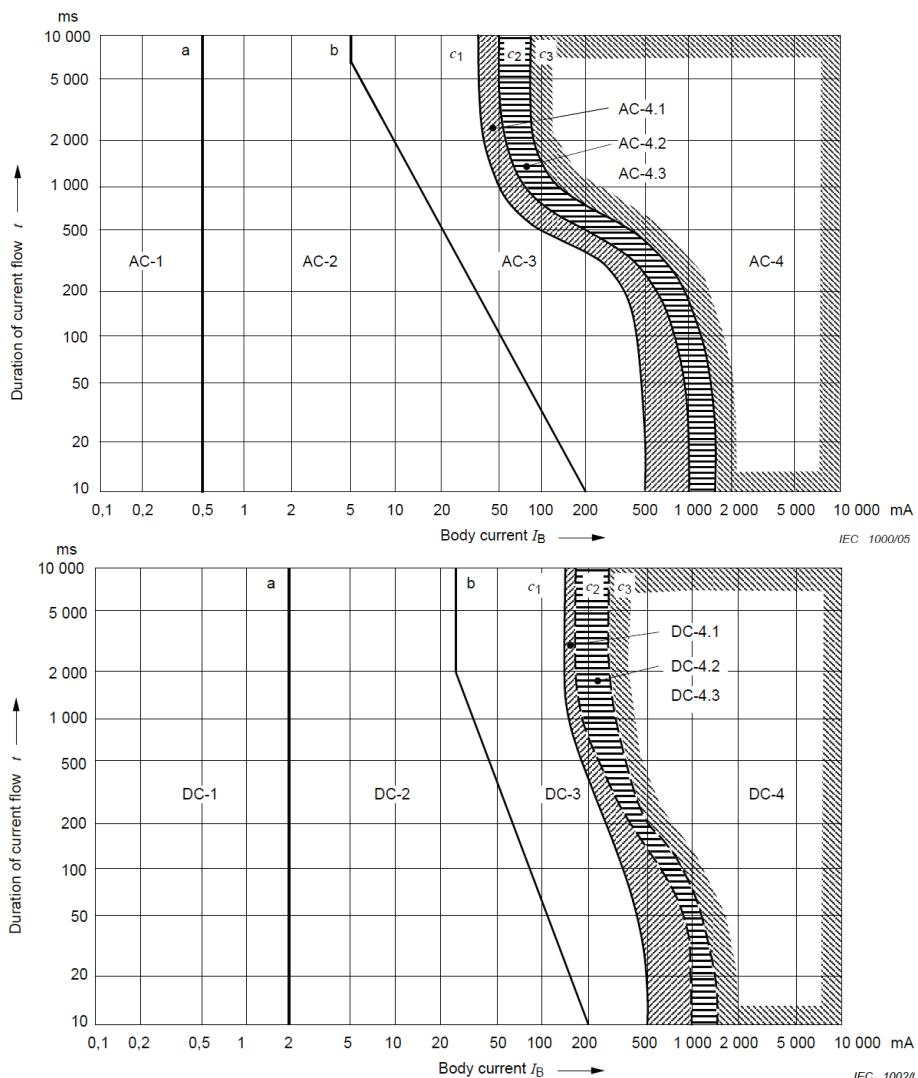
Struja pokazuje mehaničke efekte, fizičko-hemijske efekte i biološke efekte. Mehanizmi efekti nastaju zbog promena u električnim impulsima u muskulaturi, pa se javljaju fibrilacija, asistolija ili bradikardija miokarda, grč muskupature koji je opasan kod ljudi jer izaziva nemogućnost puštanja provodnika koji je izvor električne energije, odbacivanje tela usled delovanja struje i nastanak mehaničkih povreda, dok promene u respiratornoj muskulaturi podrazumevaju nemogućnost disanja. Fizičko-hemijski efekti se ogledaju: nastankom elektrolitičkih efekata (promena električnog porencijala u ćeliji) i hemijskih opekotina, elektroosmozom, mehaničkim delovanjem nakupljenih gasova iz reakcija i razvojem opekotina usled termičkog efekta. Biološki efekti su vezani za paralizu centra za disanje i uticaj na koru velikog mozga koja dovodi do poremećaja svesti, kome i smrti. Električna struja može izazvati koagulaciju krvi i hemolizu. Srčani problemi se mogu javiti i u danima posle strujnog udara, pa je potrebno nadzirati preživele pacijente i dva dana posle električnog udara. Povrede od struje nastaju na mesto ulaska struje u telo i na mesto izlaska struje iz tela, a povrede su slične tečkim opekotinama sa znacima nekroze tkiva. Usled udara struje javljaju se opšti znaci koji su posledica šoka zbog fibrilacije komora, srčanog zastojem, odsustva pulsa, kada se javlja hipotenzija i nastanak smrti.

Grom sadrži jednosmernu struju. Kod udara groma najveći deo energije ide po površini tela, a povrede mogu nastati i usled delovanja elektromagnetskog polja od energije koja izlazi kroz ekstremimtete u zemlju. Udar groma najčešće daje mehanički i topotni efekat. Na mestu udara groma vidi se karakteristična zvezdasta šara koja je najpre bleđa, a potom hiperpigmentirana (strelna rana). Posle brzog onesvećivanja nastaje grč muskulature celog tela, a kod jakog udara smrt nastupa usled paralize mišića za disanje, a javljaju se i sitna krvarenja u mozgu. Grom može

da zagreje materijale do gorenja ili eksplozije, a brzo pretvaranje vode u vodenu paru dovodi do značajnih oštećenja, često i bez požara. Posle udara groma raste aktivnost transaminaza, CK i LDH, uz porast slobodnog hemoglobina i mioglobina.

Dejstvo jednosmerne struje dovodi do polarnih i interpolarnih efekata. Polarni efekti su efekti koji nastaju kao posledica elektrolize u tkivu koje se nalazi blizu elektrode. Elektrolizau blizini anode dovodi do nakupljanja jona hlora, kada nastaje HCl i lokalno padanje pH, odnosno acidozu. Zato se smanjuje razdražljivost tkiva u blizini anode. U blizini katode se nakupljaju joni narijuma, kada nastaje natrijum-hidroksid (NaOH), kada se povećava razdražljivost tkiva. Navedena dva produkta elektrolize (HCl i NaOH) predstavljaju veoma agresivna jedinjenja pa njihovo prisustvo značajno oštećeje tkiva, a opekotine nastale pod dejstvom jednosmerne struje su elektrolitične, a ne topotne prirode. Kretanje vode od anode ka katodi dovodi do elektroosmoze. Zbog toga u blizini anode nastaje suva, koagulaciona nekroza jer se smanjuje količina vode, dok u blizini katode nastaje vlažna, kolikvaciona nekroza, jer se povećava količina vode. Izdvajanje vodonika na katodi, a kiseonika na anodi u vidu mehurića gasa dovodi do destruktivnog efekta ovih oslobođenih gasova na tkiva. Interpolarni efekti podrazumevaju promene u vidu vazodilatacije i porasta temperature duž toka jednosmerne struje.

Kada se radi o naizmeničnoj struci, povrede nastaju zbog konverzije električne u topotnu energiju. Nastaju povrede kože koje mogu biti praćenje povredama dubljih mišićnih tkiva sa nastankom mioglobinemije i muoglobinurije što može dovesti do bubbrežne insuficijencije. Javlja se srčani zastoj i zastoj disanja su čest uzrok gubitka svesti, oštećenje nervnog sistema, vrlo retko i povrede viseceralnih organa i loma kostiju. U prolongiranom periodu mogu nastati problem sa krvarenjem zbog arteritisa krvnih sudova i promene na očima, kao i tromboza krvnih sudova mozga. Efekti naizmenične struje zavise od jačine frekvencije i napona. Tako će pri frekvenciji od 5Hz 10mA dovesti do blagih senzacija i vazodilatacije, 10-25 mA dovode do mišićnih kontrakcija. Na 50 Hz 10-25 mA dovode do tetaničnih grčeva. Naizmenična struja od 60 Hz koja prolazi kroz grudi koš izazvaće sledeće promene u funkciji jačine struje: 1 mA jedva primetno, 16 mA - maksimalna struja koju prosečan čovek može osetiti i „otpustiti“, 20 mA - paraliza disajnih mišića, 100 mA – prag za komorske fibrilacije, 2000 A - srčani zastoj i oštećenja unutrašnjih organa.



Slika 34. Odnos jačine struje i dužine ekspozicije u funkciji nastanka patoloških efekata. AC-1 (do 0,5mA) i DC-1 (do 2mA) daju blage senzacije, AC2 (od 0,5 dolinje b) i DC2 (od 2 mA do linije b) daju nevoljne mišićne kontrakcije bez štetnog dejstva na organizam, AC-3 i DC3 (iznad linije b) daju jako nevoljne mišićne kontrakcije, uz moguću imobilizaciju i povratne promene srčane funkcije koje mogu biti trajno oštećene tokom vremena, AC-4 i DC-4 (zona iznad linije c) daje jako patofiziološke efekte sa srčanim zastojem, zastojem disanja i nastankom opekovina i ćelijskim oštećenjem, a razvoj srčanih fibrilacija raste (zona 4.1 verovatnoća za nastanak fibrilacija raste 5%, zona 4.2 verovatnoća raste do 50% i zona 4.3 verovatnoća je preko 50%). AC-naizmenična struja (eng.elternating current) i DC-jednosmerna struja (eng.direct current). (prema standardu IEC60479-1)

DEJSTVO KRETANJA – KINETOZE KAO ETIOLOŠKI FAKTOR

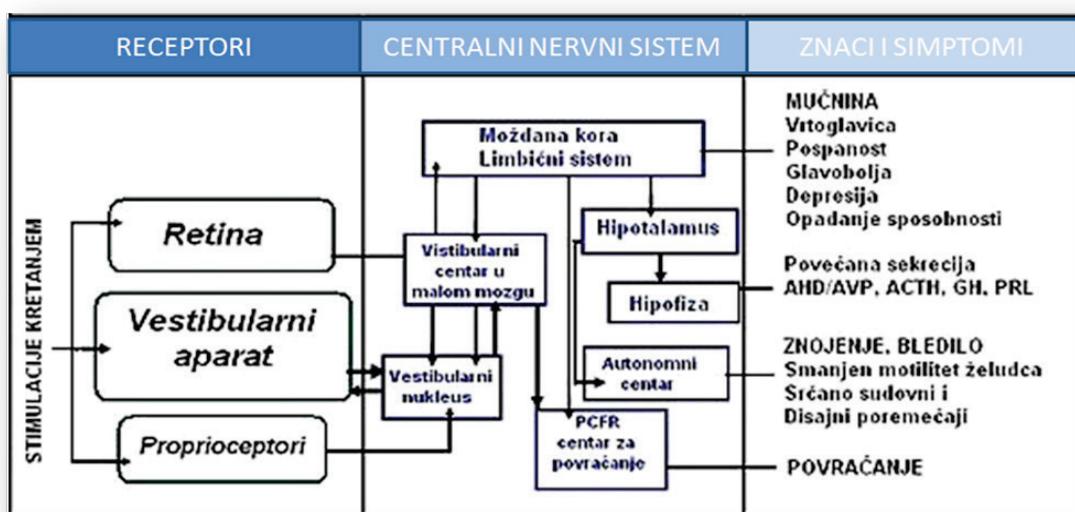
Bolest kretanja, sindrom loše adaptacije na pokret (engl. Motion Sickness), kinetoza (lat. cinetosis) ili morska bolest predstavlja poremećaj u organizmu živih bića koja imaju vestibularni sistem. Dugotrajni transporti proizvodnih životinja, obezbeđivanje dobrobiti prilikom transporta i transport kućnih ljubimaca često na udaljene destinacije (npr. kod godišnjih odmora vlasnika), kao i razvoj eksperimentalnih modela kinetoza na životinjama stavljuju ovaj poremećaj kao važan etiološki faktor u veterinarskoj patofiziologiji. Poremećaj se odlikuje simptomima kao što su mičnina, vrtoglavica, povraćanje, malaksalost i hipotenzija.

Pravi razlog ovog poremećaja nije do kraja poznat, ali je široko prihvaćena i dokazivana teorija "sukoba čula". Mozak tokom kretanja dobija podatke o položaju tela iz nekoliko različitih izvora (unutrašnji receptori, napetost mišićno-zglobnog sistema, sistem polukružnih kanalića u unutrašnjem uvu, receptori dodira u koži i čulo vida), a ako postoji neslaganje u impulsima između različitih izvora razviće se kinetoza. U suštini, bolest kretanja nastaje kada možak prima različite, neusklađene nadražaje iz sistema za ravnotežu smeštenog u unutrašnjem u odnosu na ostale, posebno vidne receptore. Kretanje u obličku usporavanja, ubrzavanja, ljunjanja, poskakivanja i dr. su fenomeni koje možemo osjetiti, ali ne i videti, pa se ovakvi poremećaji često javljaju kod ljudi koji putuju. Organ za ravnotežu unutrašnjeg uva oseća sve vrste kretanja organizma u sve tri dimenzije, što nam omogućuje pravilnu trodimenzionalnu orijentaciju u odnosu na podlogu. U slučajevima kada možak od organa ravnoteže prima drugačije informacije od onih koje stižu u možak drugim senzornim putevima desiće se kinetoza.

Senzorni sukobi se mogu klasifikovati u dve kategorije A i B i svaka od njih ima po tri podkategorije. Kategorija A sadrži sukobe između vizuelnih i vestibularnih informacija. Kada oba senzorna sistema izveštavaju o kretanju, ali se izveštaji vremenski ne slažu, to je sukob tipa A1. Primer bi bio posmatranje talasa sa palube broda koji se uvija. Kod sukoba tipa A2, vizuelni sistem prijavljuje kretanje, ali vestibularni sistem ne. Budući da u ovom slučaju telo zapravo nije u pokretu, ovaj oblik se naziva i „pseudo-bolest kretanja“. Primer je već pomenuta „simulatorska bolest“ koju je posmatrač doživeo u stacionarnom simulatoru putovanja gledajući scene putovanja oko krivine. U sukobu tipa A3, vestibularni sistem izveštava o kretanju, ali vizuelni sistem ne. Primeri su čitanje ispod palube na lelujavom brodu ili putništvo na zadnjem sedištu tokom neravne vožnje automobilom. Senzorni sukobi kategorije B su oni uzrokovani neusaglašenim informacijama vestibularnog aparata. To su, dakle, čulni sukobi između pet senzora (tri polukružna kanala, dva otolitna organa) koji su aktivni u dva laverinta i pokazuju određenu frekvencijsku specifičnost. Jasan sukob tipa B1 sa mučninom u obliku vestibularne Coriolisove reakcije javlja se i kada ljudi nagnu glavu napred i nazad dok se okreću oko sopstvene dugačke ose (Lansberg test). Kod sukoba tipa B2 polukružni kanali su stimulisani, ali otolitni organi nisu. Primeri su kalorijski nistagmus i pokreti glave u uslovima bestezinskog stanja. Retki sukob tipa B3, u kojem se samo otolitni organi stimulišu u laboratorijskim uslovima,

na primer, pri stalnoj rotaciji (bez stimulacije polukružnih kanala) oko duge ose tela kada je horizontalna (tzv. „Rotiranje roštilja“).

Tipični nalazi opisani kod ljudi su bledilo, znojenje i povraćanje (koje donosi prolazno olakšanje osobi), a mogu se javiti i drugi promenljivi simptomi kao što su povećano lučenje pljuvačke, žed, epigastrična nelagodnost ("težina u stomaku"), osećaj telesne topote, glavobolja, vrtoglavica, apatija, depresija, opšta malaksalost, gubitak motorne koordinacije, hiperventilacija i pospanost. Endokrinološki odgovori odgovaraju odgovoru na stres, pa su nađene povećane vrednosti kortizola, prolaktina, hormona rasta, adrenokortikotropnog hormona (ACTH), vazopresina, adrenalina, noradrenalina i tiroidnih hormona. Mogu se javiti i opšti biohemski poremećaj, kao što su dehidracija, hipokaliemija i ketoza.



Slika 35. Strukture uključene u razvoj kinetoza

BIOLOŠKI ETIOLOŠKI FAKTORI

U biološke etiološke faktore spadaju mikroorganizmi (variusi, bakterije, gljivice, paraziti) i infektivni proteini (prioni). Organizam životinje predstavlja domaćina, koji ima funkciju da obezbedi hranljive materije i druge uslove za život i razmnožavanje bioloških etioloških faktora. Odnos mikroorganizama i domaćina može biti različiti. Simbioza je odnos u kom uzajamnu korist imaju i mikroorganizmi i domaćin, pa tako bakterije pomažu u varenju u buragu preživara. Odnos u kome mikroorganizmi ne ugoržavaju domaćina naziva se komensalizam, a komensali su organizmi koji čine mikrofloru kože i sluzokoža. Ukoliko korist ima mikroorganizam, a domaćinu se nanosi šteta, što se dešava tokom infekcija, takav odnos se zove parazitizam. Da bi neka bakterija, odnosno mikroorganizam ujedno i bio proglašen za uzročnika infekcije, tačnije neke zarazne bolesti on mora da ispunjava određene kriterijume koji su u epidemiologiji poznati kao Kohovi postulate (po Robertu Kohu) i to su sledeći postulate: 1) bakterija mora biti prisutna u svakom bolesnom organizmu, 2) bakterija mora biti izolovana od bolesne jedinke i uzgajena u čistoj kulturi, 3) bolest mora biti reprodukovana kada se čista kultura bakterije unese u neoboleli organizam i 4) mora biti moguće izolovati bakteriju iz laboratorijski zaražene jedinke. Jasno je da ovi postulate važe u idealnim slučajevima, jer je poznato da mnoge infekcije mogu biti asimptomatske, pa ne možemo reći da je organizam bolestan, takođe mnogi mikroorganizmi mogu napadati organizme samo ukoliko postoji oslabljen imunitet, pa se onda o njihovoj patogenosti kao takvoj ne može suditi isključivo prema Kohovim postulatima.

Prodor, naseljavanje i razmnožavanje patogenih mikroorganizama naziva se infekcija. Ukoliko infekcija izaziva patofiziološke i patomorfološke promene u organizmu onda nastaje zarazna (infektivna) bolest. U izučavanju zaraznih bolesti značajni su prevalencija i incidencija: prevalenca bolesti je broj jedinki koje su obolele u datom trenutku, incidencija je broj novih slučajeva u okviru populacije. Mikroorganizmi ulaze preko kože, sluzokoža, digestivnih organa, respiratornih organa i dr. Period od ulaska do ispoljavanja prvih simptoma naziva se inkubacioni period. Po završetku inkubacionog perioda nastaje razvoj kliničke slike bolesti i na kraju ozdravljanje ili smrt jedinke. Sve navedeno zavisi od karakteristika mikroorganizama, mesta ulaska i imunokompetentnosti domaćina.

Karakteristike mikroorganizama od kojih zavisi tok i ishod bolesti su invazivnost, patogenost i toksičnost. Invazivnost je sposobnost prodora infektivnih uzronika u organizam domaćina, kao i njihovo širenje i razmnožavanje u tkivima domaćina. Patogenost je sposobnost mikroorganizma da poremeti fiziološke procese i izazove patološki proces i pojavu bolesti (egzotoksinima, endotoksinima, ugradnjom u DNK ili na drugi način). Virulenza (virulentnost) je mera kojom se izražava stepen patogenosti određenog infektivnog uzronika. Prikazuje se kao: letalna (LD₅₀) doza (to je doza kojom se izaziva smrt 50% inficiranih laboratorijskih životinja) ili infektivna (ID₅₀) doza (to je doza kojom se može izazvati bolest u 50% inficiranih laboratorijskih životinja, određenog stepena težine u definisanom vremenskom periodu). Faktori virulencije su morfološki delovi ili metabolički produkti infektivnih mikroorganizama koji

povećavaju njihovu sposobnost izazivanja bolesti. Tu spadaju: faktori atherencije (koji omogućuju što bolji kontakt uzročnika i ćelija domaćina), faktore invazivnosti (produkti uzročnika koji omogućuju njegovo širenje u organizmu domaćina) i toksine (bakterije mogu lučiti egzotoksine kao G+ i G- bakterije ili se mogu oslobađati endotoksini pri deobi ili lizi bakterija, kao što su G-).

Mehanizmi infekcije se razlikuju kod različitih živih agenasa. Kod virusnih infekcija, virusna čestica mora doći do ćelija koja je prijemčiva za taj virus, odnosno koja vrši ekspresiju receptora za te vrisue na svojoj površini. Kada dođe do ćelije virus ulaze u ćeliju viropekcijom, koja je slična endocitozu, a ako vitusi imaju omotač, dolazi do stapanja njihovog omotača i ćelijske membrane kada virus ulazi u ćeliju. Posle ulaska u ćeliju virusi svoj genski materijal inkorporiraju u genski materijal domaćina, kada ćelija domaćine započinje sintezu novih virusnih česticu, što remeti ćeliju domaćina i njen metabolizam i može je uništiti. Neki virusi ne uništavaju zahvaćenu ćeliju, već je menjaju do te mere da ćelija može ući u malignu transformaciju, a takvi virusi se nazivaju onkogeni virusi. U pojedinim slučajevima mogu nastati perzistentne infekcije jer virusi imaju umereno citocidno dejstvo, dok u pojedinim slučajevima imunološki sistem domaćina biva usmeren prema ćeliji u kojoj je virus, pa nastaju postepena oštećenja tkiva.

Patogene bakterije vrše adherenciju na ćeliju domaćina preko površinskih molekula (iz bakterijskog zida ili membrane) koji se kao ligandi vezuju za specifine ćelijske receptore ili preko posebnih struktura za adherenciju bakterija. Receptori su po hemijskom sastavu uglavnom ugljeni hidrati (tj. ugljenohidratni ostaci glikoproteina), a athezivni molekuli bakterija (atheszini) su najčešće proteini. Specijalizovane bakterijske strukture koje omoguavaju atheziju bakterija su fimbrije, flagele, glikokaliks ili IgA proteaze. Faktori invazivnosti bakterija su enzimi (koji omogućuju njihovo širenje u okolno tkivo) i antifagocitni faktori (koji spreavaju fagocitozu). Od enzima izdvajamo streptokinazu koja rastvara fibrinske niti koagulum i omoguava irenje streptokoka u okolno tkivo, hijaluronidazu koja razgradjuje međućelijsku supstancu vezivnog tkiva (streptokoke, pneumokoke), kolagenazu razgradnjom kolagena te se bakterije šite u tetive, hrskavicu i koštano ktivo (klostridija), koagulaza koja uzrokuje stvaranje fibrinskog sloja koagulum, elastaze koje razgrađuju endotel krvnih sudova i fosfolipaze (klostridija) koje omogućuju razgrdnju lipidne dvoslojne membrane i ulazak u mišiće, endotel i eritrocite. Treći faktor su toksini, a kod bakterija razlikujemo egzotoksine i endotoksine. Bakterijski egzotoksini se sekretuju od strane živih bakterijskih ćelija i mogu delovati na nekoliko načina: izazivaju oštećenja ćelijske membrane i lizu ćelije, inhibišu sintezu proteina, povećavaju koncentraciju cikličnog AMP (cAMP) u ćelijama, blokiraju oslobođanje neurotransmitera i aktiviraju ćelije imunološkog sistema. Egzotoksini oslobođeni od strane E.coli stimuliu sintezu cAMP u enterocitima i uzrokuju lučenje velike količine tečnosti i elektrolita i nastanak proliva. Toksini klostridija, koji blokiraju oslobođanje neurotransmitera mogu izazvati paralizu mišića. Endotoksini su lokalizovani u ćelijskom zidu Gram negativnih bakterija i oslobađaju se tokom deobe ili razgradnje tih bakterija. Endotoksini imaju snažno pirogeno i proinflamatorno dejstvo: indukuju nastanak groznice, podstiču sintezu citokina (IL-1 i TNF-a) i aktivisu sistem komplementa alternativnim putem, oni izazivaju poliklonsku aktivaciju B limfocita i aktiviraju XII faktor koagulacije (Hageman-ov faktor) i indukuju diseminovane intravaskularne koagulacije

(DIK) koji uključuje diseminovane tromboze, potrošnju faktora koagulacije i koagulopatije (sa pojavom petehijalnih krvarenja). Prisustvo endotoksina dovodi do razvoja endotoksičnog šoka.

Prilikom ulaska mikroorganizma razvijaju se različiti simptomi kao reakcija odgovora domaćina i koji mogu biti: specifični koji ukazuju na mesto infekcije (dijareja, pneumonija, hemoragije, osipi, konvulzije), nespecifični koje prate veliki broj zaraznih bolesti (groznica, potištenost, slabost), očekivani (karakteristične promene kod nekih zaraznih bolesti npr. promene na sluzokožama i papcima kod slinavke i šapa) i latentni koji se dokazuju u laboratoriji (promena u diferencijalnoj beloj lozi, proteini akutne faze, citokini i dr.). Infektivne bolesti se mogu podeliti u dve osnovne grupe: 1) one u kojima pre svega dolaze do izražaja efekti mikroorganizama i inflamacijska reakcija, a specifični imunski odgovor doprinosi fazi prirodnog izlečenja i smirivanja simptoma (ove bolesti imaju akutni ili subakutni tok: perakutni toksični sindrom, specifini toksični sindrom, akutne infektivne bolesti, SIRS, sepsa, šok, MODS); 2) one u kojima, dominantno dolaze do izražaja efekti trajne aktivacije i odravanja imunskog odgovora, te promena reaktivnosti imunskog sistema (hronične infektivne bolesti, autoimunost, imunodeficijencije, virusna onkogeneza). Inflamatorni odgovor je opisan u ranijim poglavljima.

Gljivice se sastoje od talusa koje je građeno od finih niti koje su razgranate i zovu se hife, koje mogu i ne moraju biti poprečno podeljene. Gljivice rastu kao mreža hifa, a ta mreža se zove micelijum. Razmnožavaju se stvaranjem novih hifa na ivici micelijuma ili stvaranje posebnih reproduktivnih telašaca ili spora. Da bi se razmnožavale, potrebna su organska ugljenikova jedinjenja, a zbog gubitka faktora rasta mnoge gljivice žive i kao heterotrofi, te su saprofiti ili paraziti u životinjskim ćelijama. Gljivice izazivaju tri tipa oboljenja: a) mikoza koje predstavljaju direktnu invaziju tkiva ćelijama gljivica, b) alergijska oboljenja koja predstavljaju preosjetljivost na gljivične antigene i c) mikotoksikoze koje predstavljaju ingestiju toksičnih metabolita gljivica. Gljivične infekcije nastaju najčešće kod imunosupresivnih organizama, pa tako davanje imunosupresora ili nekontrolisana primena antibiotika dovodi do aspergiloze pluća (*Aspergillus spp.*) ili kandidijke urogenitalnog trakta (*Candida spp.*). Toksini gljivica (mikotoksini) obuhvataju raznoliku grupu gljivičnih peptida. Aflatoksini su najpoznatiji mikotoksini nekih sojeva *Aspergillus spp.* i rastu u hrani. Posle ingestije kod životinja ili ljudi izazivaju nekrozu hepatocita, fibru i proliferaciju duktusa. Hepatociti oko centralne vene su najosjetljiviji i nastaje centrolobularna nekroza. U slučaju hroničnog trovanja aflatoksin izaziva tumore jetre. Zearalenon se stvara na pljesnivom kukuruzu i izaziva prerani seksualni razvoj svinja. *Fusobacterium spp.* proizvodi mikotoksin fumonezin koji kod konja izaziva leukoencefalomalaciju. *Fusarium solani* je plesan na krompiru, a kod goveda koje konzumiraju zaraženi krompir može izazvati akutnu intersticijalnu pneumoniju. Sporidezmin stvara gljivica *Pithomyces chartarum* (saprofit na pašnjacima) je hepatotoksin koji izaziva degeneraciju hepatocita, okluziju žučnih kanalića i edem. Nastaje facijalni ekzem jer oštećena jetra gubi sposobnost da ukloni iz krvi filoeritrin, metabolit hlorofila nastao u buragu, a cirkuliše krvotokom i apsorbuje energiju sunca dok prolazi kroz kožu. Oslobađanjem energije nastaju nekroze (najčešće lica). Penitrem stvara *Penicillium spp.* izaziva tremor mišića, grčeve, ataksiju i smrt kod pasa koji su jeli plesnivi sir i kod velikih životinja koje su jele plesnivu biljnu hranu. Penitrem inhibira glicin koji je neurotransmiter pojedinih inhibitornih neurona. Simptomi liče simptomima

trovanja strihninom koji je takođe antagonista glicinu. Ergotizam je oboljenje goveda, konja i drugih životinja koje izaziva ergot, alkaloid gljivice *Claviceps purpurea* koja zrna žita boji crno i menja njihov oblik. Toksične komponente uključuju ergotamin (vazokonstriktor) i ergometrin (izaziva kontrakciju glatkih mišića). Ovde se javlja gangrenozna nekroza ekstremiteta nastaje usled hronične vazokonstrikcije, ishemije i degeneracije endotela kapilara. Kod konja i karnivora, nervni simptomi mogu biti dominantni znaci. Nakon konzumacije visoke paprati (*Festuca arundinacea*) koja je inficirana sa gljivicom *Neotyphodium spp.* dolazi do nekroze ekstremiteta tzv "papratne noge".

Paraziti (grč. *para* = pored i *sitos* = hrana) su organizmi koji se hrane na račun drugog organizma (domaćina) tokom dužeg vremenskog perioda. Posledice prisustva parazita zavise od vrste parazita i mesta parazitiranja. Prema broju domaćina u kojima parazitiraju paraziti se dele na: a) monoksene parazite - koji parazitiraju samo u jednoj vrsti domaćina, b) heteroksene parazite - koji žive na račun dva ili više domaćina pri čemu se razlikuju dva tipa domaćina: stalni (definitivni) u kome parazitiraju odrasle jedinke i prelazni u kome žive larve i c) autoheteroksene parazite - koji celi životni ciklus (jaje, larva, adult) provode u jednom domaćinu, (*Trichinella spiralis*). Odnos parazita prema domaćinu može biti: uslovan (fakultativan) parazitizam kada mogu da žive slobodno ili parazitski u organizmu domaćina, a da ne nanose nikakvu štetu i pravi (obligatni) parazitizam kada žive na račun domaćina. Sa aspekta mesta na kom parazitiraju razlikujemo: ektoparazite koji žive na površini tela ili u prirodnim šupljinama (šugarac) i endoparazite koji žive duboko u šupljinama organizma domaćina, u njegovom tkivu ili krvi. Prema vremenu provedenom u domaćinu paraziti mogu biti: permanentni - koji veći dio ili čitav životni vijek provode parazitirajući; intermitentne (temporarni) - koji u domaćinu provode samo određeno vreme potrebno da bi zadovoljili svoje potrebe. Paraziti su naviknuti na parazitski način života, a mnoge evolutivne promene kod njih su se razvile tokom vremena: odsustvo creva kod pantljčara, odsustvo očiju kod nekih vaši, krpelja i metilja, intenzivna ovogeneza i spermatogeneza, obrazovanje organa za pričvršćivanje (pijavke, kukice), promene u životnom ciklusu kao što su veliki broj larvenih stupnjeva itd.

Paraziti mogu pobuditi imunološki odgovor kod domaćina. Tako se kod helmintoza celularni imunski odgovor uspostavlja se preko Th2 imunskog sistema. Kako paraziti imaju za cilj da domaćin preživi, većina parazita je visoko adaptirana na život unutar domaćina i uspešno izbegava ili ograničava njegove odbrambene sposobnosti. Helminti proizvode supstance koje deluju kao supresori limfocita ili inaktiviraju makrofage i mogu da izvrše destrukciju produkovanih antitela. Takođe, helminti mogu maskiranjem, sekvencioniranjem i gubitkom eksponiranih antiga kutikule da izbegnu mehanizme odbrane domaćina. Imuni odgovor se stvara i kod hemoparazita, pa kod infekcije sa babezijama imamo razvoj humoralanog i celularnog imuniteta. Antitela imaju sposobnost neutralisanja sporozoita, koji se nalaze u krvotoku pre ulaska u eritrocite. Babezija može modifikovati imunološki odgovor kako bi uspešno preživela, pa tako proteini *B. bigemina* na površini eritrocita učestvuju u vezivanju IgM, što se smatra značajnim za rast i preživljavanje parazita, a komponente komplementa su neophodne za ulazak *B. rodhaini* u eritrocite kod čoveka. Prisustvo komplementa inhibira fagocitozu merozoita *B. rodhaini*. Smatra se da glavnu ulogu u razvoju imuniteta na baveziozu imaju T limfociti. Nakon

eksperimentalne infekcije sa *B. microti* miševi bez timusa imali su povišenu i perzistirajuću parazitemiju, dok je kod miševa sa timusom parazitemija bila prolazna. Infekciji sa *B. microti* podložniji su miševi bez CD4+ T limfocita u odnosu na miševe koji posedu ove ćelije.

Prioni (engl. *proteinaceous infectious particle, proteinske infektivne čestice*) su proteini koji izazivaju neurodegenerativne bolesti kod životinja i ljudi – prenosive spongiformne encefalopatije (TSE). Nastaju mutacijom gena koji kodira jedan protein ljudskog tela, prionski protein. Ovakvi izmenjeni proteini mogu se preneti na druge osobe (infektivni su), nakon čega izazivaju promenu konformacije prionskih proteina kod obolelih i na taj način izazvaju oboljenja ljudi i životinja. Kod životinja izazivaju bolest ludih krava (lat. bovine spongoiforme encefalopati), spongiformnu encefalopatiju kod mačaka, skrejpi (kod ovce), prenosivu encefalopatiju nerca (engl. transmissible mink encephalopathy - TME) ili bolest propadanja kod jelena (engl. wasting disease). Kod ljudi izazivaju: spongiformnu encefalopatiju čoveka ili Krocfield-Jakobovu bolest, kuru - bolest koja se prenosi kanibalizmom, Gerstman-Štrojsler-Šajnker sindrom, fatalnu familijarnu insomniju. Karakteristika ovih bolesti je das u progresivne i fatalne.

Prionske bolesti nastaju usled transformacije normalnih prion proteina (engl. *Prion Protein cellular - PrPC*) koji se nalaze u telesnim ćelijama. Normalni prion proteini se mogu transformisati u infektivne proteine-prione (PrPSC). Abnormalni PrPSC prion proteini (infektivni prioni) u organizmu katalizuju konverziju normalnog PrPC proteina u sve veći i veći broj molekula abnormalnog PrPSC proteina. Takav proces, kada jednom započne ne može da se zaustavi, a neosetljivost patoloških proteina na različite proteaze čine da se oni sve više nagomilavaju u nervnim ćelijama dajući spongiformne degeneracije sa disfunkcijom nervnog tkiva. U zavisnosti od načina infekcije, infektivne čestice-prioni se nakon ulaska najpre lokalizuju u regionalnom limfatičnom tkivu, npr. kod ingestije infektivnih priona oni mogu da se dokažu najpre u tonsilama, retrofaringealnim i mezenterijalnim limfnim čvorovima, u intestinalnom traktu i slezini. Prioni se zatim prenose do mozga retrogradnim aksonalnim transportom, a smatra se i krvotokom. Akumulacijom infektivnih priona (PrPSC) u CNS-u, dolazi do vakuolizacije i degeneracije neurona i hiperplazije astrocita. Prioni ne izazivaju imuni odgovor u organizmu niti zapaljenske reakcije, nema stvaranja interferona, nema patoloških promena u cerebrospinalnoj tečnosti, a uobičajene analize krvi su u granicama normalnih vrednosti.

PATOFIZIOLOGIJA POREMEĆAJA METABOLIZMA

PATOFIZIOLOGIJA POREMEĆAJA METABOLIZMA VODE I NATRIJUMA

Voda čini oko 60% telesne mase organizma. Ovaj procenat je veći kod mlađih životinja, dok sa starošću opada. Postojanje vode je glavni preuslov za postojanje života, zbog brojnih fizioloških uloga koje voda ima. Voda čini oko 75% mase citoplazme ćelije, ona je medijum u kom se odvijaju hemijske reakcije i ima sposobnost da slobodno uđe u ćeliju i izade iz nje noseći rastvorene hranljive materije i produkte metabolizma. Ona može da difunduje kroz sva tkiva, a njeno kretanje zavisi od osmolariteta tečnosti. Kretanje može biti jednosmerno ili dvosmerno kroz različite selektivne membrane. Metabolički procesi se odvijaju u slobodnoj vodi ćelije, a postoji i voda koja je vezana za proteine (10% ukupne vode u ćeliji). Voda doprinosi strukturi ćelije jer je 4-5% vode vezano vodoničnim vezama za molekule proteina. Zaključujemo da je voda važan fiziološki i morfološki susprat ćelije.

Podela telesne vode – Telesna voda u organizmu je podeljena kroz više telesnih odeljaka: 1.*Odeljak vanćelijske tečnosti (ekstracelularna tečnost)* a koga čine: intersticijalna i intravaskularna tečnost; 2.*Odeljak unutarćelijske, intracelularne tečnosti* i 3.*Odeljak transcelularne tečnosti*, koga čine: cerebrospinalni likvor, tečnost očnih komora, sinovijalna tečnost, pljuvačka, želudačni sok, sokovi pankreasa i tankog creva i žuč.

Veza između vode i jona – U ćelijama se nalazi 2/3 vode, a 1/3 se nalazi u ekstraćelijskom prostoru. Kretanje tečnosti zavisi od osmolarnosti tečnosti, a ono može biti slobodno kroz membranu ili putem Na/K ATP-aznu pumpe. Glavni intraćelijski katjon je kalijum (a prateći anjoni fosfati i sulfati), dok je glavni ekstraćelijski katjon natrijum (a prateći anjoni su bikarbonati i hloridi). Dakle, zapremina vanćelijske tečnosti zavisi od natrijuma, a unutarćelijske tečnosti od kalijuma. Uzimajući u obzir regulaciju metabolizma vode u etiopatogenezi poremećaja metabolizma vode moraju se proanalizirati joni od kojih zavisi osmotska aktivnost, a posebno natrijum.

Regulacija metabolizma vode – Metabolizam vode je regulisan preko dva osnovna mehanizma i to su hemodinamski (koji se aktiviraju prilikom gubitka natrijuma i vode) i osmotski (kada se pretežno gubi voda). Kod hemodinamske regulacije važnu ulogu igraju volumetrijski receptori koji se nalaze u većim krvnim sudovima, pretkomorama i juksaglomerulskom aparatu bubrega i baroreceptori koji su raspoređeni u luku aorte, karotidnom sinusu, jetri i juksaglomerulskom aparatu bubrega.

Kod *gubitka soli i vode* preko n.vagusa i Heringovog nerva dolazi impuls do CNS, kada odgovor može biti trojak: 1) neurohipofiza pojačano luči antidiurezni hormon koji vrše reapsorpciju vode, 2) aktivira se simpatikus i potom renin-angiotenzin-aldosteron sistem, kada se vrpi resorpcija vode i natrijuma i 3) aktivira se centar za žeđ kada se povećava pijenje vode. Kod preteranog *gubitka vode bez gubljenja osmoaktivnih materija* dešava se povećanje osmolarnosti telesnih tečnosti. Povećana osmolarnost aktivira centralne osmoreceptore koji šalju impulse do

neurohipofize koja povećano stvara antidiurezni hormon, što će za posledicu imati povećanu reapsorpciju vode, a takođe će se aktivirati centar za žed i povećaće se pijenje vode.

Na kraju ćemo napomenuti mehanizme kojima ADH i renin-angiotenzin-aldosteron deluju. ADH povećava reapsorpciju vode i tečnosti u distalnim kanalićima nefrona i sabirnim kanalićima na kojima se nalaze receptori tipa V2 koji se nazivaju antidiuretični receptori. Aldosteron je mineralokortikosteroid koji utiče pozitivno na reapsorpciju natrijuma i vode delujući na epitelne ćelije u distalnim izuvijanim kanalićima nefrona i sabirnim kanalićima u kori bubrega. Renin luče juksaglomerulane ćelije koje reaguju kao baroreceptori na promenu pritiska i zapremine vanćelijske tečnosti. Lučenje renina je obrnuto proporcionalno stepenu transporta natrijuma i hlorida kroz izuvijani deo kanalića nefrona. Izlučeni renin stimuliše lučenje angiotenzinogena koji stimulišu sintezu aldosterona tako što dovode do povećanog pretvaranja holesterola u pregnenolon ili kortikosterona u aldosteron.

Bilans vode u organizmu – U fiziološkim uslovima se očekuje da je bilans vode u organizmu ravan nuli, odnosno da količina unete vode odgovara količini ekskretovane vode. Voda se unosi pijenjem ili kroz hranu, a izlučuje mokraćom, fecesom, znojenjem i isparavanjem pri disanju. Ukoliko je količina unete vode veća od količine izlučene dolazi do hiperhidracije, a ukoliko je izlučivanje jače od unosa vode onda dolazi do dehidratacije.

Dehidracija predstavlja negativan bilans vode. Uzroci dehidracije su nedovoljan unos vode (koja nastaje u svim situacijama kada životinja ne može da unese dovoljnu količinu vode) ili preteran gubitak vode (koji nastaje kod obilnog znojenja, proliva, oboljenja bubrega, kod dijabetes mellitusa, opekom i dr.). Definicija, uzroci i etiopatogeneza različitih vrsta dehidracije predstavljena je u tabeli koja sledi.

Hiperhidracija predstavlja pozitivan bilans vode. Uzroci mogu biti u povećanom unosu ili češće smanjenom odavanju telesnih tečnosti (bubrežne i kardiovaskularne bolesti koje smanjuju perfuziju bubrega krvlju), a u uslovima kada se zadržava samo voda govorimo o intoksikaciji vodom. Kao posledica hiperhidracije raste zapremina tečnosti u ekstracelularnom delu, koja u zavisnosti od osmolarnosti može izazvati i određene promene intracelularno. Porast zapremine tečnosti dovodi do hipertenzije i nastanka generalizovanih edema. Patofiziologija edema biće posebno opisana. Definicija, uzroci i etiopatogeneza različitih vrsta hiperhidracije predstavljena je u tabeli koja sledi.

Tabela 8. Vrste i svojstva dehidratacije

Vrste dehidracije	Glavna karakteristika	Uzroci i mehanizmi	Efekat na ekstracelularni prostor	Efekat na intracelularni prostor
Izotonična dehidracija	ili dehidracija ekstracelularnog prostora je okarakterisana jednakim gubitkom tečnosti i elektrolita, sa očuvanom normalnom koncentracijom natrijuma u plazmi	gubitka vode i elektrolita putem gastrointestinalnog trakta (povraćanje i prolivi), ozlede mekih tkiva (opekotine), zapaljenjski procesi, peritonitis i opstruktivne bolesti creva	Dehidracija i smanjenje volumena	Bez promena
Hipertonijkska dehidracija	nastaje usled primarnog gubitka vode	U termalnom stresu: Deficit vode Pojačan gubitak vode kondukcijom preko pluća Restrikcija vode životinjama sa dijabetesom	Hipertonija Hipovolemija Kompenzatorno Voda iz ICP ide u ECP	Intracelularna dehidracija jer voda ide u hiperosmolarni ECT
Hipotonijkska dehidracija	Ili dehidracija ekstracelularnog prostora zbog primarnog gubitka soli	Dugotrajni proliv i povraćanje Hronična bubrežna insuficijencija Poliurična faza akutne bubr. insufic. Nedostatak mineralokortikoida	Hipotonija Hipervolemija	Intracelularna hiperhidracija te voda iz hipoosmolarne ECP ide u ICP

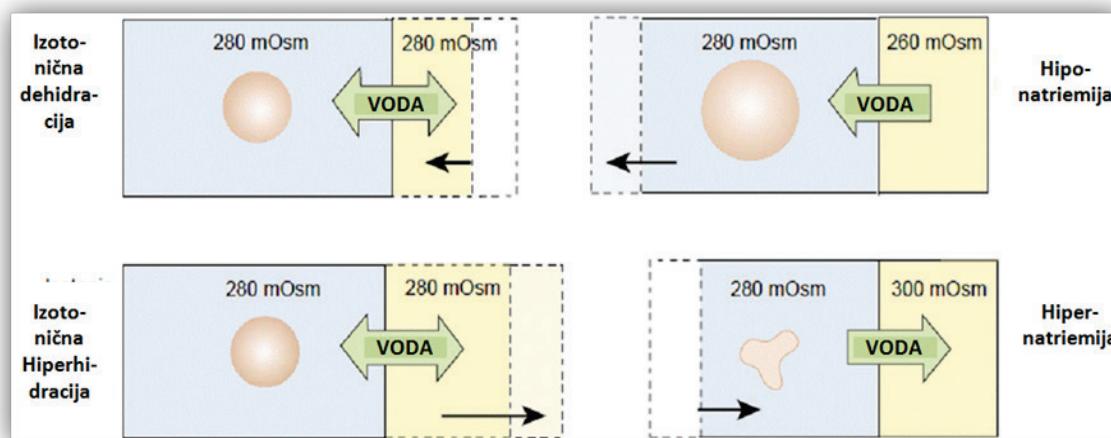
Tabela 9. Vrste i svojstva hiperhidratacije

Vrste hiperhidracije	Glavna karakteristika	Uzroci i mehanizmi	Efekat na ekstracelularni prostor	Efekat na intracelularni prostor
Izotonična hiperhidracija	Karakteriše se zadržavanjem vode u organizmu bez poremećaja osmolarnosti ekstracelularne tečnosti.	Oligurijska faza akutne bubrežne insuficijencije Hronična bubrežna insuficijencija	Hipehidracija i povećanje volumena	Nema uticaja
Hertonijska hiperhidracija	Zadržavanje Na dovodi do povećanja osmolarnosti u ECT, pa posledično i do povećanja volumena ECT, zbog tečnosti koja dolazi iz ICT.	PREOPTEREĆENJE NATRIJUMOM Povećan unos hranom Napajanje morskom vodom Lekovi bogati Na Hipertonične infuzije Na Infuzija bikarbonata REAPSORPCIJA SOLI Hiperadrenokorticizam RETENCIJA SOLI Uznapredovala hronič. bubr. insufic. Primarni aldosteronizam Hiperkorticizam	Hipervolemija i hiperosmolarnost	Dehidracija jer voda iz ICT prelazi u ECT
Hipotonička hiperhidracija	Zadržavanje vode uz povećanje volumena ECT i smanjenja osmolarnosti, pa tečnost ide u ICT, dovodeći do celularne hiperhidratacije	Akutna bubrežna insuficijencija sa anurijom (gde i infuzija može dati simptome intoksikacije) Nefrotski sindrom Dekompenzovana faza srčane insuficijencije	Hipervolemija i hipoosmolarnost	Edem

Poremećaj metabolizma natrijuma u funkciji poremećaja metabolizma tečnosti – Natrijum i njegove soli hlorida i bikarbonata čine osmotski skelet ekstračelijskog prostora, pa je neophodno etipatogenski objasniti vezu poremećaja metabolizma natrijuma i tečnosti. Poremećaj bilansa natrijume je skoro uvek udružen sa poremećajem bilansa ekstracelularne tečnosti.

Manjak natrijuma (hiponatriemija) – Gubitak natrijuma iz organizma dovodi do dehidracije sa pretežnim gubitkom soli, kada dolazi do smanjenja ekstraćelijskog volumena. Uzroci ovog poremećaja su oboljenja bubrega sa gubitkom soli, osmotska diureza, terapija diureticima, adrenalna insuficijencija, povraćanje, dijareja, kod peritonitisa, pankreatitisa i ileusa. U ovim slučajevima se dijagnostikuje prava hiponatriemija. Hiponatriemija može da nastane i kao posledica razblaženja natrijuma u ekstracelularnoj tečnosti, kada postoji diluciona hiponatriemija. Rekli smo da natriemija reprezentuje osmolarnost, pa manjak natrijuma znači hipoosmolarnost. Međutim u određenim okolnostima može postojati hiponatriemija sa normalnom osmolarnošću. Kod diabetes mellitusa raste koncentracija glukoze koja je osmoaktivna, koja ne može ući u ćeliju i povećava osmolarnost ekstracelularne tečnosti, pa se voda kreće iz ćelija u intersticijum dovodeći do dilucije. Kod različitih hiperlipidemija i hiperproteinemija (tumori) takođe dolazi do izlaska vode iz ćelija, zbog osmoaktivnosti proteina i lipida uz diluciju natrijuma.

Višak natrijuma (hipernatriemija) – se javlja kod hiperhidracije sa zadržavanjem soli koja dovodi do porasta zapremine ekstraćelijske tečnosti i stvara generalizovane edeme. Ovakvo stanje se javlja kod srčane insuficijencije, nefrotskog sindroma, kod ciroze jetre i svim stanjima gde postoji smanjena ekstrakcija soli putem bubrega. Povećan nekontrolisan unos soli uz smanjeno odavanje može biti uzrok primarne hipernatriemije. Hipo i hipernatremija dovode do neuroloških simptoma kao posledica promene hidratacije ćelija mozga.



Slika 36. Uticaj zapremine i osmolarnosti na raspodelu tečnosti i oblik eritrocita

PATOFIJOLOGIJA EDEMA

Edem predstavlja prekomerno nakupljanje tečnosti u međućelijskom prostoru. Povećanje intersticijalne tečnosti za preko 10% u odnosu na normalnu vrednost dovodi do klinički vidljivih edema.

Fiziologija razmene tečnosti na nivou mikrocirkulacije – Edemi nastaju kada postoji problem u fiziologiji razmene tečnosti na nivou mikrocirkulacije. Postoje 4 faktora koja određuju kretanje tečnosti u mikrocirkulaciji: kapilarni pritisak, pritisak međućelijske tečnosti, koloidoosmotski ili onkotski pritisak plazme i koloidoosmotski ili onkotski pritisak međućelijske tečnosti. Iz arterijskog dela kapilara tečnost se filtrira u međućelijski prostor (što omogućuje nizak pritisak i onkotski pritisak međućelijske tečnosti), a ovom procesu se suprostavlja koloidoosmotski pritisak krvi. Sila koja potiskuje tečnost iz kapilara kroz kapilarnu membranu naziva se filtracioni pritisak. Razmena tečnosti na nivou mikrocirkulacije postoji ukoliko postoji ravnoteža između sila koje doprinose nastanku filtracije i reapsorpcije tečnosti i ova ravnoteža se zove Starlinogova ravnoteža. Limfni sistem igra značajnu ulogu u regulaciji cirkulacije telesnih tečnosti. Naime, zapremina krvi u venskom delu krvotoka je neznatno manji od zapremine u arterijskom, jer se deo tečnosti reapsorbuje preko limfnog sistema.

Patofiziologija edema i klasifikacija – Na osnovu iznetog zaključujemo da edem može nastati kao posledica: povišenja hidrostatskog pritiska krvi (hemodinamski tip edema), sniženja onkotskog pritiska krvne plazme (onkodinamski tip edema), povećanje propustljivosti endotela kapilara (angiomuralni tip edema) i opstrukcija limfnih puteva (limfodinamski tip edema).

Hemodinamski tip edema nastaje u svim okolnostima kada dolazi do povećanja krvnog pritiska. Najčešći uzroci za to su smanjenje lumena krvnog suda trombom, smanjenje usled inflamatornih procesa u krvnom sudu ili pritiskanje krvnog suda od strne nekog tumora ili okolnih patoloških procesa. Kao posledica pritiska na vene dolazi do staze krvi i hipoksije kapilarne membrane koja pojačano počinje da propušta vodu. U graviditetu gravidni uterus može značajno da izvrši pritisak na ilijačne vene kada dolazi do edema zadnjih ekstremiteta. Torzija kolona kod konja ili torzija želuca kod pasa dovodi do brzog zatvaranja vena, koje po svojoj prirodi imaju tanak zid. Sa druge strane arterije imaju mnogo deblji zid pa se kroz njih protok krvi i dalje odvija, kada dolazi do staze krvi usled nemogućnosti oticanja i hiperemije zida digestivnih organa.

Onkodinamski tip edema nastaje kao posledica smanjene sinteze ili pojačanog gubitka albumina. Albumin je belančevina krvne plazme koji obezbeđuje gotovo 2/3 onkotskog pritiska. Smanjena sinteza albumina nastaje kod smanjenog unosa hranljivih mateija i proteina u hrani (tada govorimo o nutritivnom edemu) ili kao posledica smanjene sinteze usled oboljenja jetre u kojoj se dešava sinteza proteina. Povećan gubita albumina se javlja kod bolesti creva sa gubitkom proteina, oboljenja bubrega sa gubitkom proteina, kod opeketina većeg stepena ali i kod različitih hroničnih krvarenja i gubitka krvi u organizmu.

Angiomuralni tip edema nastaje kao posledica povećane propustljivosti kapilara krvnih sudova, koja nastaje kao posledica inflamacije i delovanja proinflamatornih medijatora, kada povećana propustljivost zida krvnog suda omogućuje da leukociti odrade svoje fiziološke zadatke u međućelijskom prostoru. Mnogi toksini dovode do angiomuralnog tipa edema povećavajući propustljivost kapilara.

Limfodinamski tip edema nastaje kao posledica opstrukcije limfnih putova. Tipičan primer ovog edema je elefantijaza izazvana parazitom *Wulcheria bancrofti* koja izaziva inflamatornu opstrukciju limfnih puteva, kada se javljaju jaki edemi na ekstremitetima koji se zovu slonovska noge. Limfodinamski edemi su gotovo uvek lokalnog karaktera.

Klinički značajni edemi – Pored podele po mehanizmu nastanke, edemi se dele i prema organu koji je izazvao edem. Tako postoji srčani edem, edem u bolestima bubrega i plućni edem.

Srčani edem nastaje kao posledica srčane slabosti, kada opada minutni volumen srca i dolazi do pada krvnog pritiska. Organizam tada aktivira kompenzatorne mehanizme kako bi očuvalo minutni volumen srca i ishranu tkiva krvlju. Tada dolazi do aktivacije simpatokusa sa vazokonstrikcijom. Smanjen volumen krvi uz pad minutnog volumena srca i vazokonstrikciju dovodi do smanjenog protak krvi kroz bubrege. Smanjen protok krvi kroz bubrege aktivira sistem renin-angiotenzin-aldosteron. Tada se zadržavaju veće količine natrijuma, koji je osmotski aktivan, kada raste zapremina tečnosti. Kao posledica slabosti srca razvija se ili edem pluća ili sistemski edem.

Edem u bolestima bubrega nastaje kao posledica gubitka albumina u okviru nefrotskog sindroma. Bubrežni edemi su klinički najvidljiviji u onim regijama tela gde je vrlo nizak pritisak tečnosti kao što je periorbitalna regija. Kao posledica gubitka albumina, smanjuje se onkotski pritisak krvi kada tečnost prelazi u međućelijski prostor. Ovakvo stanje dovodi do smanjenja zapremine krvi kada se aktivira renin-angiotenzin-aldosteron sistem, pa se pospešuje reapsorpcija natrijuma koja povlači za sobom vodu. Ovo dodatno pogoršava stanje i sve zajedno rezultira povećanjem edema. Kod nefritisa dolazi do retencije vode sa hipervolemijom i hipertenzijom.

Plućni edem podrazumeva sakupljenje tečnosti u plućnim alveilama i/ili u intersticijumu. On može biti kardiogeni, koji nastaje kao posledica slabosti leve polovine srca. Ovaj tip edema je najčešće intersticijalni. Edem pluća može biti nekardiogene prirode, kada dolazi do oštećenja kapilara alveola pluća i kada nastaje alveolarni edem. Većina plućnih toksina deluje na ovaj način, a ovaj vid edema će nastati i kod upale pluća. Razvoj inflamatorne reakcije dovodi do povećanja propustljivosti zida kapilara alveola, kada nastaju promene u intersticijumu koje vrlo brzo dovode do promena u alveolama. Kao posledica edema alveola nastaje smanjenje surfaktanta alveola, što umanjuje njihovu elastičnost i funkcionalnost. Kada zapaljeni eksudat dođe u kontakt sa vazduhom u alveolama dolazi do koagulacije i denaturacije proteina, stvara se tanki sloj membrane od ovakvih proteina koji dodatno pogoršavaju stanje, što se može završiti uginućem.

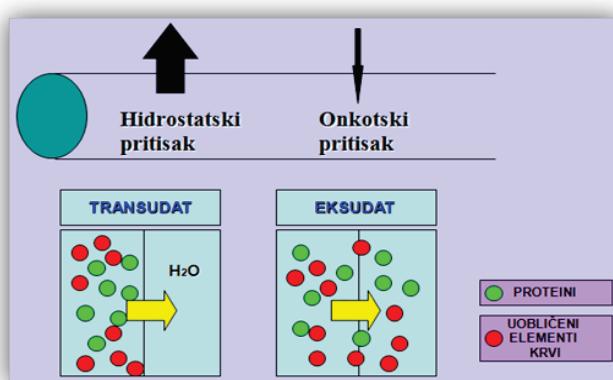
Posledice edema zavise od njegovog intenziteta, dužine trajanja i organa koji je zahvaćen. Jak i dugotrajno prisutan edem dovodi do lokalnih poremećaja u cirkulaciji i samim tim do poremećaja u oksigenaciji i ishrani tkiva i njegovog konačnog oštećenja. Generalizovani edem subkutanog vezivnog tkiva zove se anasakra. Interesantno je napomenuti da kod prisustva

edema moramo proveriti hidriranost životinje, jer je moguće da je životinja u dehidrataciji, obzirom da tečnost iz edema ne ulazi u metabolizma tčnosti u organizmu.

Transudat i eksudat - Lokalni edem u peritonealnoj šupljini nazive se hydrops ascites, hydrotorax je edem u pleuralnoj šupljini, a hydropericardium je edem u perikardijumu. U ovim šupljinama, kao i u šupljinama zglobova prirodno se nalazi mala količina tečnosti, koja podmazuje listove ovojnica odnosno elemente zglobova, omogućuje njihovu pokretljivost, smanjuje trenje itd. Međutim, u patofiziološkim uslovima može doći do povećanog nakupljanja tečnosti koji se naziva transudat ili eksudat. Eksudat je najčešće inflamatornog porekla i može biti serozni, mukozni, seromukozni, gnojni ili krvavi. Transudat najčešće nastaje kao posledica narušavanja Starlingove ravnoteže, najčešće bez inflamatornih promena. Razlike u transudatu i eksudatu date su u tabeli koja sledi:

Tabela 10. Diferencijalna dijagnoza transudata i eksudata

TRANSUDAT	EKSUDAT
Vodenast bez prisustva delova tkiva	Gust, kremast, sa delovima tkiva
Bistar bez mirisa	Zamućen neprijatnog mirisa
Bozbojan ili svetložute boje	Beo, crven, žut ili zelen
Specifična masa manja od 1,015	Specifična masa 1,018 i viša
Manje od 2,5% proteina (25 g/l)	Više od 3% proteina (30g/l)
Alkalan	Kiseo
Ne koaguliše	Koaguliše
Nema bakterija	Obično sadrži bakterije
Samo nekoliko mezotelnih č. ili eritr.	Mnogo eritrocita i leukocita
Mali sadržaj enzima	Visok sadržaj enzima
Nema seromucina	Ima seromucina (Rivalta-test je poz.)
Nema zapaljenja	Prati zapaljenje



Slika 37. Nastanak transudata i eksudata

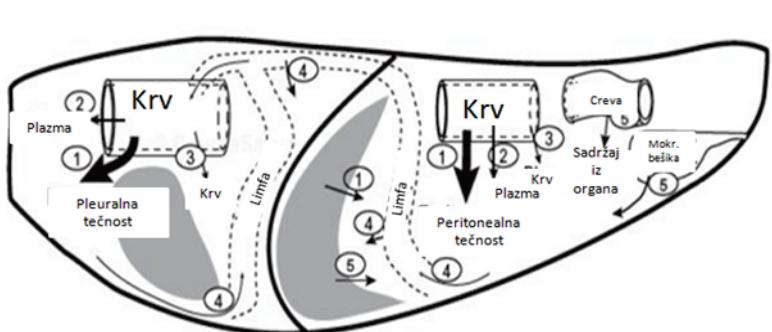
Akutni abdomen i pregled abdominalnog punktata

Akutni abdomen (abdomen acutum) predstavlja nastanak abdominalnih tegoba, praćenih bolom koje zahtevaju hitno lečenje. Ovde spadaju sva akutna patološka stanja u abdomenu bilo da su oboljenja abdominalnih organa ili zapaljenski procesi u abdominalnoj duplji. Akutni abdomen postoji ukoliko je bol: naglo nastao ili se naglo pojačao, ne prolazi spontano, praćen naglim ili postupnim pogoršanjem opštег stanja, u vezi sa bilo kakvom povredom.

Kod akutnog abdomena vrši se pregled abdominalnog punktata. Nastanak eksudata i transudata dešava se kao posledica povećane permeabilnosti krvnih sudova, oštećenja krvnih sudova, oštećenja unutrašnjih organa i povećanog pritiska u limfotoku. Njihova povezanost vidi se na slici ispod.

U zavisnosti od fizičko-hemijskih karakteristika i tipa punktata moguće je izvršiti diferencijalnu dijagnozu akutnog abdomena. Za više detalja pogledati tabele.

- 1-povećanje hidrostatskog pritiska transudat
- 2-povećanje permeabilnosti krvnog suda (klasičan eksudat)
- 3-oštećenje krvnog suda (hemoabdomen)
- 4-povećanje pritiska u limfotoku (neoplazme)
- 5-oštećenje unutrašnjih struktura organa (uroabdomen)



Slika 38. Patofiziologija eksudata i transudata u akutnom abdomenu i kod poremećaja u grudnom košu

Tabela 11. Uzroci transudata i eksudata u akutnom abdomenu

Transudat	Hipoproteinemija Oboljenja jetre Gubitak proteina preko gastrointestinalnog i urinarnog sistema Neoplazija Opstrukcija limfnih tokova Prehepatična i hepatična portalna hipertenzija
Modifikovani transudat	Neoplazija Opstrukcija limfnih tokova Oboljenja desnog srca Posthepatična portalna hipertenzija Opstrukcija vene cave caudalis
Aseptični eksudat	Gastrointestinalna perforacija Volvulus Neoplazija
Septični eksudat	Absces Ruptura materice kod piometre Sepsa Penetrirajuće rane
Hemoragični punktat	Trauma Koagulopatije Hemangiosarkoma Neoplazija
Uroabdomen	Ruptura mokračne bešike i/ili mokračnih puteva
Hilus	Opstrukcija limfnih puteva Trauma Neoplazije

Tabela 12. Diferencijalna dijagnostika transudata i eksudata u akutnom abdomenu

	Transudat	Modifikovani transudat	Aseptični eksudat	Septični eksudat	Hemoragični punktat	Uroabdomen	Hilus
Boja	prividna	Bledo žuta do žuta	Bledo žuta do žuta	Žuta, purulentna	Bledo roze do crvene	Bledo žuta do žuta	Bela
Transparentnost	Bistra	Bistra do zamućena	Zamućena	Mutna	Zamućena do mutna	Bistra do zamućena	Mutna
Konzistencija	Serozna	Serozno, Seromukozna	Serozno, Seromukozna	Viskozna	Viskozna	Vodenasta	Viskozna
Specifična težina	<1.018	1.018-1.025	>1.018	>1.018	>1.018	>1.018	>1.018
Ukupni proteini (g/dL)	<2.5	2.5-5.0	>3.0	>3.0	>3.0	>3.0	>3.0
Ukupan broj ćelija/ml	<1000	500-10000	>5000	>5000	>1000	<1000	<1000
Diferencijalna citologija	Mezotelne ćelije Limfociti Makrofagi	Mezotelne ćelije Neutrofili Limfociti Makrofagi Eritrociti	Mezotelne ćelije Nedegenerisani neutrofili Makrofagi Eritrociti	Degenerisani neutrofili sa fagocitovanim bakterijama Makrofagi Eritrociti	Celje krvi	Mezotelne ćelije Eritroci Neutrofili Makrofagi Eritrociti	Mezotelne ćelije Neutrofili Limfociti
Bakterije	-	-	-	+(++)	-	-	-
Lipidi	-	-	-	-	-	-	+++

PATOFIJOLOGIJA POREMEĆAJA ACIDOBASNE RAVNOTEŽE

Održavanje stalne koncentracije vodonikovih jona (pH) naziva se izohidrija i predstavlja značajan pokazatelj unutrašnje homeostaze ili izstrukture organizma. Količina vodonikovih jona u organizmu se izražava kao negativni dekadni logaritam koncentracije vodonikovih jona, koji se naziva potentio hydrogeni ili pH.

Regulacija izohidrije – Stalnost koncentracije vodonikovih jona odvija se pomoću ekstracelularnih i intracelularnih puferskih sistema organizma, pomoću respiratornih organa (koji kontroliše koncentraciju ugljen dioksida u organizmu) i preko bubrega koji vrši ekskreciju vodonikovih jona.

Puferi su konjugovane baze sposobne da neutrališu veće količine vodonikovih jona bez značajne promene koncentracije istih u telesnim tečnostima. Ekstracelularni puferi su bikarbonatni i fosfatni pufer kao i proteini krvne plazme. Intracelularni puferi su proteini, fosfati i hemoglobin eritrocita.

U metaboličkim procesima organizma u tkivima nastaju velike količine ugljendioksida, koji difunduje kroz membrane eritrocita i vezuje se za vodu pod dejstvom karboanhidraze, stvarajući ugljenu kiselinu, koja spontano disosuje na jon vodonika i bikarbonatni ion. Jon vodonika se neutrališe hemoglobinom, a bikarbonat izlazi iz eritrocita. Ovi eritrociti u plućima oksigenišu i oslobađaju vodonikove jone, koji se ponovo vezuju za bikarbonate koji ulaze u eritrocit. Tada nastaje ugljena kiselina koja se razlaže na ugljendioksid i vodu, a ugljendioksid izlazi izdahnutim vazduhom. Ukoliko se ugljendioksid ne može u dovoljnoj meri eliminisati preko pluća dolazi do stanja hiperkapnije (povećanje parcijalnog pritiska ugljendioksida u krvi), kada se ugljendioskid diseosuje u eritrocitima, ali se stvara višak vodonikovih jona, koji utiče na sniženje pH krvi.

Povećano zadržavanje ugljendioksida uz retenciju vodonikovih jona dovodi do aktivacije bubrega, koji mogu izlučivati veću količinu vodonikovih jona i koji se u mokraći neutrališu pomoću amonijačnog ili fosfatnog pufera. Vodonikovi joni se sekretuju preko vodonik-ATP-azne pumpe, dok se reapsocija bikarbonata vrši preko protonskog pumpe (natrijum/vodonik antiport sistem).

Za održavanje acido-bazne ravnoteže u krvi najvažniji je bikarbonatni puferski sistem. I ne samo zbog svoje puferske uloge, već i što se puferski kapacitet, tj. količine sastojaka koje ga čine regulišu dva telesna sistema, pluća i bubrezi. Ako se u telesnim tečnostima poveća koncentracija kiseline ili H_3O^+ jona, koji bivaju neutralisani HCO_3^- jonom bikarbonatnog pufera. Pri tome nastaje ugljena kiselina, koja se kao nestabilna razlaže oslobađajući gasoviti ugljendioksid: $H^+ + HCO_3^- \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H_2O + CO_2$. Kako je organizam zatvoren sistem nema mogućnosti za izdvajanjem gasovitog CO_2 , pa pH vrednost zbog nakupljanja H_2CO_3 postepeno opada. Ovo nakupljanje se reguliše tako što se CO_2 izdiše plućima. Male promene u parcijalnom pritisku CO_2 ili koncentraciji H^+ jona utiču na respiratorni centar, koji kontroliše ventilaciju i

brzo koriguje promene koncentracije CO_2 u krvi izdisanjem. Stoga je $\text{pH} = \text{pK} [6.1] + \log[\text{HCO}_3^-]$ mmol/L / $[\text{CO}_2]$ mmol/L. Kada u roganizmu dođe do nagomilavanja OH^- jona, oni reaguju sa H_2CO_3 , pri čemu nastaju bikarbonati: $\text{OH}^- + \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{HCO}_3^-$. Na ovaj način dobijen višak bikarbonata neutrališe se bubrežima. Bubrezi filtriraju krvnu plazmu (čija je pH od 7,35-7,45) i nastaje mokraća, čija je pH vrednost može da bude od 4,5-8,0. Tako uz učešće bikarbonatnog pufera i dobro funkcionisanje plućne i bubrežne regulacije, ne dolazi do značajnijih promena u pH vrednostima telesnih tečnosti. Hemoglobinski (proteinski) pufer sadrži veliki broj amino- i karboksilnih grupa koje mogu jonizovati: $-\text{COOH} \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{COO}^-$ i $-\text{NH}_2 + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{NH}_3^+$. Fosfatni pufer služi za održavanje acido-bazne ravnoteže u intračelijskoj tečnosti i bubrežima, a čine ga neorganski fosfati plazme i eritrocita. Davaoc protona je H_2PO_4^- , a primaoc HPO_4^{2-} , pa se odvija reakcija koja izgleda ovako: $\text{HPO}_4^{2-} + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{H}_2\text{PO}_4^-$. Koncentracija fosfata je niska pa je on relativno malog puferskog kapaciteta.

Poremećaji acidobazne ravnoteže – Razlikujemo dva osnovna poremećaja acidobazne ravnoteže i to su acidoza i alkaloza. Acidoza, se karakteriše povećanim stvaranjem jona vodonika (ili smanjenom količinom alkalija). Alkaloza, se karakteriše smanjenjem koncentracije vodonikovih jona (ili povećanom količinom alkalija), Smanjenje pH arterijske krvi ispod 7,35 naziva se acidemija, dok se povećanje pH iznad 7,45 naziva alkalemija. Acidoza može postojati i bez acidemije, kao i alkaloza bez alkalemije. Vrednost pH krvi (plazme,seruma) zavisi od odnosa koncentracije bikarbonata (HCO_3^-) i ugljen dioksida (H_2CO_3), a ne od njihove apsolutne koncentracije. Sve dok je ovaj odnos 20 :1 elektrohemijska reakcija krvi ostaje u fiziološkim granicama (pH 7,35-7,45). Kada se odnos bikarbonata i ugljendioksida menja u korist kiseline javlja se nekompenzovana acidoza, a promena u korist baza (HCO_3^-) je nekompenzovana alkaloza. Ukoliko pH krvi bude van fizioloških granica životinja ne mora da ugine, mada pH krvi ispod 7,0 dovodi do acidozne kome i uginuća zbog paralize centra za disanje, a povećanje pH iznad 7,8 dovodi do mišićne tetanije. Tetanija nastaje jer proteini plazme pri ovom pH krvi u većoj meri disosuju kao kiseline (slobodne karboksilne grupe otpuštaju H^+) koje vezuju jonski kalcijum iz krvi, smanjujući njegovu koncentraciju u serumu. Hipokalcemija izaziva povećanje neuromišićne razdražljivosti i tetaniju. Acidoza i alkaloza mogu biti respiratorne ili metaboličke prirode.

Metabolička acidoza nastaje usled nakupljanja kiselih produkata metabolizma (bubrežna insuficijencija, hipoaldosteronizam), povećanog stvaranja kiselih produkata (dijabetična ketoacidoza, laktoacidoza usled šoka i tkivne hipoksije, trovanja kiselim lekovima ili preparatima kao što je antifriz ili manitol) ili usled gubitka potencijalnih baza (gubitak bikarbonata putem dijareja, bubrežni gubitak bikarbonata kod insuficijencije bubrega i tubularne acidoze). Osnovni klinički laboratorijski nalaz je snižena vrednost pH i smanjena koncentracija bukarbonata, dok parcijalni pritisak ugljendioksida snižen čime respiratorni sistem kompenzuje nastalu acidozu povećanjem plućne ventilacije kako bi se sačuvala homeostaza.

Respiratorna acidoza nastaje zbog poremećaja u disanju, kada postoji problem oslobođanja ugljendioksida iz organizma. Tada raste parcijalni pritisak ugljendioksida, a vrednost pH krvi opada. Kao kompenzacija javlja se retencija bikarbonata i tu kompenzaciju vrše bubrezi. Međutim, renalni mehanizam je sporiji i potrebno je nekoliko dana da bi se pokrenuo,

tako da glavnu odbranu od hiperkapnije vrše ćelijski puferi i belančevine krvi. Kompenzacija akutne respiratnorne acidoze je zato dosta složena, dok se kod hronične respiratorne acidoze retencija bikarbonata i odavanje viška vodonikovih jona odvija mnogo bolje. U ranoj fazi respiratornih bolesti svi regioni pluća jednako zahvaćeni, pa postoje regioni koji su bolje ventilisani, a slabije prokrvljeni ili obrnuto, pa se stvara utisak normalne respiratorne ventilacije, što dodatno zbunjuje u proceni statusa pacijenta.

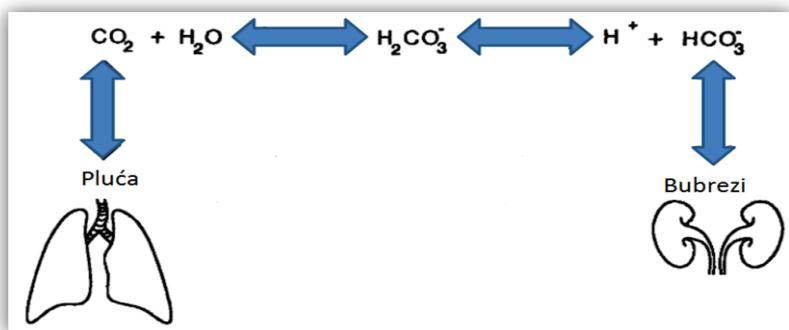
Metabolic alkaloza nastaje kao posledica povećanog gubitka vodonikovih jona ili kao posledica retencije bikarbonata. Povećani gubitak vodonikovih jona javlja se kod dugotrajnog i oblinog povraćanja zbog izbacivanja velike količine želudačnog soka. Na nivou bubrega, takođe, mogu da nastanu povećani gubici vodonikovih jona kod hiperaldsteronizma, kada povišen nivo aldosterona pojačano reapsorbuje natrijum koji za sobom povlači bikarbonate. Postojanje Kušingovog sindroma dovodi do retencije bikarbonata u bubrežima jer glukokortikoidi u izvesnoj meri pokazuju mineralokortikoidnu aktivnost. Hipoparatireoidizam može na nivou bubrega da smanji retenciju bikarbonata. Povećana retencija bikarbonata, kao drugi mehanizam mogu nastati kod unosa baznih lekova, kao i transfuzija krvi i davanje rastvora bogatih anjonima može brzo da stvori stanje metaboličke alkaloze. Pored navedenih uzroka, postoje i relativni poremećaji koji mogu dati sliku metaboličke alkaloze i to su: a) kod hipokalemije ekstracelularnog prostora izlazi kalijum iz ćelija, kada zbog održavanja elektroneutralnosti ulaze joni vodonika u ćeliju, pa se dešava alkaloza ekstracelularnog prostora sa acidozom intracelularnog dela; b) stanje dehidracije može da dovede do relativne hiperbikarbonemije usled smanjenja volumena ekstracelularne tečnosti. Kod terapije alkaloze, dakle, nije nužno koristiti lekove koji će direktno delovati na pH vrednost, već se može vršiti aplikacija kalijuma ili izvršiti rehidracija organizma, koji mogu pomoći i postoći valjan efekat.

Respiratorna alkaloza se karakteriše padom parcijalnog pritiska ugljendioksida u krvi usled pojačanog odavanja ugljendioksida (hiperventilacija). Tada se javlja povećana pH vrednost arterijske krvi i smanjenje koncentracije bikarbonata plazme. Glavnu kompenzaciju ovde preuzimaju bubrezi, ali je za pokretanje ovih mehanizama potrebno vreme. Uzorci respiratorne alkaloze su različita plućna oboljenja (plućna atelektaza, embolija i intersticijalna pneumonija), oboljenja mozga i hipermetabolička stanja (groznica, anemija, tireotoksikoza).

Mešoviti poremećaji su oni poremećaji kod kojih postoji istovremeno više primarnih uzroka poremećaja acidobazne ravnoteže. Procena ovih poremećaja se vrši analizom anjonskog procepa, odnosno analizom odnosa natrijuma i hlorida. Na mešovite procese treba posumnjati kada postoji normalan pH uz poremećaj acidobaznog statusa, pH se kreće u suprotnom pravcu od očekivanog, ako se vrednosti koncentracije bikarbonata i parcijalnog pritiska ugljendioskida kreću u suprotnom pravcu (jer se uvek kreću u istom pravcu). Ukoliko je parcijalni pritisak ugljendioksida povišen, a koncentracija bikarbonata snižena koegzistiraju respiratorna i metabolička acidoze. U slučaju da je parcijalni pritisak ugljendioksida snižen, a koncentracija bikarbonata povišena, koegzistiraju respiratorna i metabolička alkaloza.

Posledice poremećaja acidobazne ravnoteže – Poremećaj acidobaznog statusa za sobom povlači određene sistemske promene koje se pre svega mogu videti kroz promene u krvotoku. U toku acidoze dolazi do: smanjenja kontraktilnosti srčanog mišića, smanjenja afiniteta

hemoglobina prema kiseoniku, do inhibicije glukolize i inhibicije sinteze DNK (zbog povećanja koncentracije jona vodonika), vazokonstrikcije u plućnom krvotoku i vazodilatacije u sistemskoj cirkulaciji, vazodilatacije krvnih sudova u mozgu, pojave proširenja venskih sudova mrežnjače i edem papile, na šta se nadovezuje glavobolja, kod ljudi i primata, pospanost i stupor sve do padanja životinje u komu. U toku alkaloze dolazi do: vazodilatacije u plućnom i vazokonstrikcije u sistemskom krvotoku, smanjenja se minutnog volumena srca, snižen je koronarni i moždani protok krvi, smanjenja koncentracije kalcijuma i kalijuma u krvnom serumu i povećanja afiniteta hemoglobina prema kiseoniku.

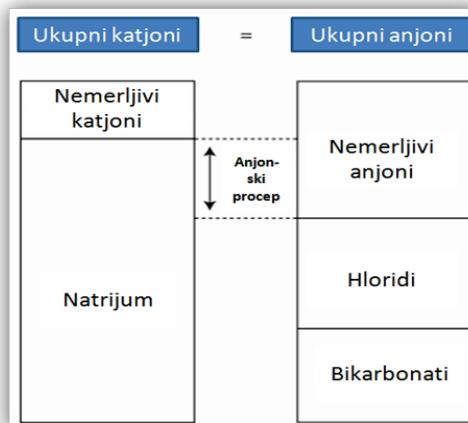


Slika 39. Kompenzatori mehanizmi u održavanju acidobazne ravnoteže

Laboratorijski parametri acidobazne ravnoteže

Da bi procenili acidnobazni status i njegove poremećaje neophodno je poznavati sledeće parametre: pH vrednost arterijske krvi koja iznosi 7,35-7,45 (prosečno 7,4); parcijalni pritisak ugljen dioksida (pCO_2) u arterijskoj krvi iznosi 5,3 kPa, sa varijacijama od 4,7- 6,0 kPa; standarni bikarbonat (SB) koji je pokazatelj koncentracije jona u standardnim uslovima ($\text{pCO}_2=5,3 \text{ kPa}; t^\circ\text{C}=38^\circ\text{C}$; potpuna zasićenost krvi kiseonikom). Normalna vrednost standardnog bikarbonata je 24mM, sa varijacijama od 21-25mM; puferske baze (BB-engl.*buffer base*) krvi ili plazme predstavlja zbir anjona puferskih sistema, uglavnom bikarbonata i proteina krvi, koja je potpuno zasićena kiseonikom. One su pokazatelj puferskog kapaciteta svih metaboličkih puferskih sistema i kada je koncentracija proteina u krvi 72 g/L vrednost puferskih baza iznosi 42 mM; bazni višak (BE-engl.*base excess*) je promena količine puferskih baza u odnosu na normalnu vrednost puferskih baza pune krvi; u fiziološkim uslovima bazni višak može da varira od +2,5 do -2,5 mm; anjonski procep (AG-engl.“anion gap”) je razlika između zbiru koncentracije Na^+ i K^+ , sa jedne strane, i zbiru koncentracije hlorida i bikarbonata sa druge strane. Kalijum treba izostaviti iz računanja anjonskog procepa, jer ima uticaj na njegovu vrednost te formula glasi: $\text{AG}=[\text{Na}^+] -([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$. Vrednost anjonskog procepa ukayuje na tzv.“nemerljive jone” koji se u fiziološkim uslovima sastoje od negativno nanelektrisanih molekula proteina. Kod životinja fiziološka vrednost anjonskog procepa iznosi 10-20 mM. Anjonski procep je smanjen kod povećanja katjonski proteina, hipoalbuminemije i porasta

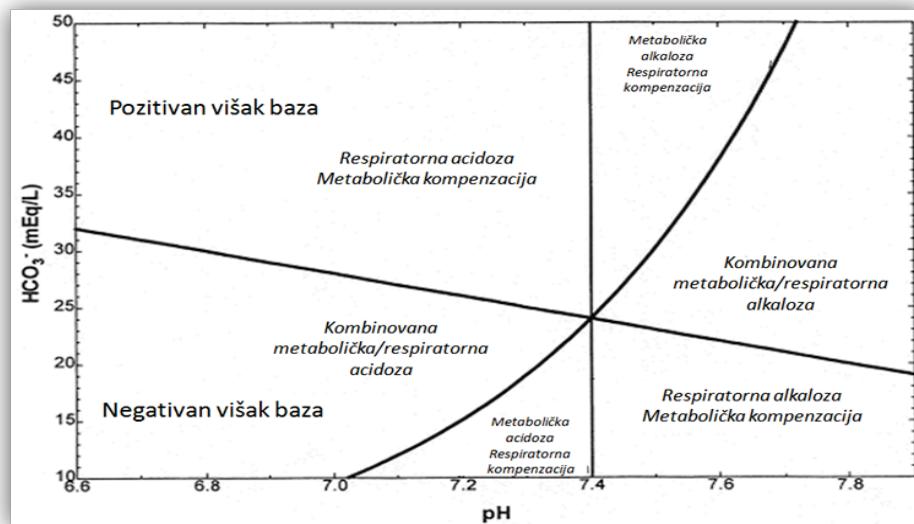
koncentracije hlorida, dok njegova vrednost raste kod prisustva metaboličke acidoze usled dijabetesa, ketoze, anaerobne razgradnje, uremije i trovanja kiselim lekovima. Diferencijalno dijagnostički pokazatelji u različitim poremećajima dati su u šemama koje slede.



Slika 40. Anjonski procep

Tabela 13. Diferencijalna dijagnostika acidoze i alkaloze

Tip promene	pH	HCO_3^-	CO_2
Metabolička acidoza	↓	↓	↓
Metabolička alkaloza	↑	↑	↑
Respiratorna acidoza	↓	↑	↑
Respiratorna alkaloza	↑	↓	↓



Slika 41. Procena acidobaznog statusa na osnovu vrednosti pH i HCO_3^-

PATOFIKOLOGIJA POREMEĆAJA METABOLIZMA MINERALA

Poremećaj bilansa Ca, P i Mg kod preživara

Metabolizam minerala u peripartalnom periodu značajno je izmenjen, a od posebnog patofiziološkog značaja je ispitivanje koncentracije kalcijuma (Ca), magnezijuma (Mg) i fosfora (P).

Koncentracija Ca kod krava iznosi 2.1-2.5 mmol/l, a u peripartalnom periodu kod krava dolazi do opadanja koncentracije kalcijuma. Opadanje kalcemije nastaje zbog povećane pasaže ovog jona u mleko. Da bi se obezbedila dovoljna koncentracija kalcijuma vrši se njegova mobilizacija iz kostiju, što je regulisano delovanjem paratireoidnih hormona (PTH). Takođe, delovanjem vitamina D pojačava se apsorpcija Ca iz intestinalnog trakta i smanjuje njegov gubitak kroz bubrege. Međutim, mnogi faktori utiču na homeostazu kalcijuma: alkaloza dovodi do smanjenje osetljivosti koštanog tkiva na PTH., hipomagnezemija koja redukuje odgovor PTH na hipokalcemiju i redukuje senzitivnost tkiva na PTH, hiperfosfatemija inhibira delovanje D vitamina. U periodu zasušenosti pribegava se davanju magnezijumovih soli i hrane koja ima nisku katjonsko-anjonsku razliku (eng., *Dietary cation–anion difference - DCAD*), što omogućuje acidifikaciju krvi i brzu mobilizaciju kalcijuma po partusu. Izračunavanje DCAD (mEq/kg suve materije hrane) se vrši na osnovu formule (Na+K)-(Cl+S), izražen u miliekvivalentima; a koriguje se dodavanjem anjonskih soli (Ca, Mg i amonijumske sulfatne i hloridne soli, kao i HCl). DCAD vrednost je kod zasušenih krava negativna, dok kod krava u laktaciji mora biti pozitivna, pa se anjonske soli ne daju ovoj proizvodnoj kategoriji.

Magnezijum je značajan intracelularni kofaktor mnogih enzimskih reakcija, dok kao ekstracelularni ima funkciju u održavanju impulsa u nervima mišićima i u metabolizmu kostiju. Koncentracija Mg se kreće između 0.75 i 1 mmol/l. U mleku je koncentracija Mg oko pet puta veća i ako ga nema dovoljno u hrani organizam brzo ulazi u stanje hipomagnezemije. Apsorpcija Mg zavisi od njegovog unosa u hrani i postignute koncentracije u rumenu. Unošenje magnezijuma i njegova reapsorpcija u bubrežima se lako održavaju kod goveda, a povećana reapsorpcija Mg iz bubrežnih tubula biva aktivirana pomoću PTH tek kada je koncentracija Mg niža od 0.74 mmol/l. Ako je koncentracija Mg ispod 0.8 mmol/l kod krava 12 sati posle partusa moguć je nastanak hipomagnezemije uz hipokalcemiju, što kasnije negativno utiče na zdravlje i produktivnost krava (mlečna groznica sa komplikacijama). Fosfor koji se određuje u krvi je zapravo deo neorganskih fosfata, a koncentracija fosfora je od 1.3-2.6 mmol/l. Tokom hipokalcemije raste koncentracija PTH koja povećava ekskreciju fosfora, pa su hipokalcemične krave često i hipofosfatemične. Fosfor ima značajnu ulogu u regulisanju brojnih metaboličkih reakcija, a glavnu ulogu u metabolizmu ugljenih hidrata, preko formiranja heksozafosfata, adenozinfosfata i kreatinfosfata, zatim u metabolizmu masti, preko intermedijarnog formiranja

lecitina, značajan je konstituent fosfolipida, prisutan je u nukleoproteinima hromatinske i fosfoproteinima (kazein) a pomaže i u reguliranju acido-bazne ravnoteže.

Hipokalcemija, hipomagnezemija i hipofosfatemija imaju veliki klinički značaj u peripartalnom periodu. Hipokalcemija (manje od 2 mmol/l) i hipomagnezemija dovode do mlečne groznice, koja se odlikuje najpre hipersenzibilnošću, a ubrzo atakcijom i paralizom, uz prestanak preživanja i razvoj hipotermije. Oboljenje se kod krava javlja najčešće u prvih 24h posle teljenja. Hipokalcemija se dovodi u vezu sa mastitisom i metritisom, zbog značaja kalcijuma u funkcionisanju imunoloških ćelija. Snižena kalcemija dovodi do smetnji u funkcionisanju glatke muskulature digestivnih organa, pa se kod krava dešava dislokacija sirišta. Koncentracija kalcijuma ispod 1,8 mmol/l je značajan prediktivni faktor za rano isključivanje krava iz proizvodnje. Za ispitivanje relacije između peripartalnog metaboličkog stresa i hipokalcemije treba napomenuti da hipokalcemija sprečava sekreciju insulina i iskoriščavanje glukoze u perifernom tkivu. Ovakvo stanje povećava lipidnu mobilizaciju i pojačava metabolički stres.

Hipomagnezemija kod krava dovodi do razvoja tetaničnih grčeva, poznatijih kao pašta tetanija, koji nastaju kao posledica nedovoljnog unošenja Mg putem zelene trave. Klinički simptomi se mogu videti kada je koncentracija Mg ispod 0,5 mmol/l, a postoji i hipokalcemija. Smanjen unos hrane i promene u proizvodnji mleka se vide kada je koncentracija Mg ispod 0,8 mmol/l.

Hipofosfatemija prati mnoge poremećaje u peripartalnom periodu krava. Koncentracija fosfora značajno utiče na odgovor krava na terapiju tokom mlečne groznice tako da hipofosfatemija (koncentracija P niža od 0,9 mmol/l) umanjuje terapeutski efekat. Kod mnogih krava koncentracija fosfora može biti u suboptimalnim koncentracijama 0,8-1,1 mmol/l, što može uticati na glukolizu i funkcionalni status eritrocita, pa se javlja hemoglobinurija. Insulin zavisno smanjenivanje koncentracije neorganskog fosfora nastaje kao posledica ulaska glukoze u glukolitičke puteve perifernih tkiva, koja za sobom povlači i fosfor, što je regulisano preko insulin-zavisne ekspresije gena za Na/P kotransporter. Kod ketotičnih krava koncentracija neorganskog fosfora je niža.

Hipokalcemija može biti veliki problem u ranoj laktaciji. Opadanje koncentracije kalcijuma i anorganskog fosfora u krvi nastaje usled njihovog gubitka preko kolostruma, odnosno mleka, a organizam nije sposoban da ih u većoj meri resorbuje iz creva i da ih mobiliše iz kosti, da bi nadoknadio nastali gubitak. Nagli gubitak kalcijuma je takav da se mlekom gubi sa svakim litrom mleka 1 - 1,5 g kalcijuma, a u kolostrumu 1 - 2 g a fosfora 0,8 - 1,2 g, odnosno 0,9 - 1,8 g. Nedovoljna resorpcija kalcijuma iz digestivnog trakta opada sa starošću krava. Dok je iskoristljivost u starosti od 2 godine oko 36 %, kod starijih krava ona iznosi oko 22 %. Hranjenje životinja u visokom graviditetu sa previše kalcijuma u odnosu na fosfor deluje inhibitorno na resorpciju kalcijuma. Pored toga, nedovoljnost vitamina D takođe doprinosi negativnom bilansu kalcijuma. Hrana bogata katjonima (K, Na, Ca, Mg) a siromašna anjonima (Cl, SO₄, PO₄) dovodi do alkaloze krvi pa nema resorpcije Ca i P. Hipomagnezijemija usporava resorpciju Ca u crevima. Smanjivanje resorpcije potenciraju i poremećaji digestivnog trakta u vreme partusa (smanjen appetit, smanjena motorika buraga, proliv u vreme telenja). Takođe nastaje deficit

hormonskih receptora (parathormon) u ciljnim tkivima (creva, kosti, bubrezi), pa je smanjena resorpcija iz creva i mobilizacija iz kostiju Ca i P. Na nedovoljnu mobilizaciju kalcijuma iz skeleta utiče i raspoloživa količina koštane mase koja kod mladih životinja iznosi 5 - 20 %, a kod starijih 2,5 %. Ishrana hranivima prebogatim Ca i P, 3 - 4 nedelje pre teljenja onemogućavaju pravilnu homeostazu Ca i P posle teljenja. Postoje i druge hipoteze koje kažu da bolest nastaje usled smanjenog lučenja parathormona usled negativnog bilansa vitamina D, zatim smanjenog količnika kalcijuma i fosfora u hrani, nemogućnosti resorpcije kalcijuma iz hrane, nemogućnosti mobilizacije kalcijuma iz kostiju, hipofosforemije i hipomagnezijemije. Veliki gubici kalcijuma u organizmu životinja nastaju tokom graviditeta, zbog razvoja skeleta i usled proizvodnje kolostruma. Iz tog razloga oboljenje se najčešće i javlja u prvim danima nakon porođaja. U krvi obolelih životinja nalazi se smanjena koncentracija kalcijuma za 30 - 60 % i fosfora, dok je koncentracija magnezijuma povećana. Normalna koncentracija kalcijuma u serumu je 2,2 - 2,9 mmol/l, a kod klinički vidljive hipokalcemije iznosi <1,9 mmol/l. Niska koncentracija kalcijuma u krvi ometa mišićne funkcije u celom telu i dovodi do poremećaja razdražljivosti nervnog sistema, izaziva opštu slabost i, na kraju, otkazivanje rada srca. Krave i ovce, koje će oboleti od puerperalne pareze imaju negativan bilans kalcijuma 15 dana pred porođaj. Za vreme i nekoliko časova posle partusa nastaje fiziološko opadanje koncentracije kalcijuma na 1,7 - 2,1 mmol/l i anorganskog fosfora na 1 do 1,6 mmol/l (fiziološke vrednosti 2,1 do 3 mmol/l, odnosno 1,6 do 2,3 mmol/l). Ovaj niži nivo kalcemije i fosfatemije održava se najviše 1 - 2 dana. Intenzitet pada vrednosti povećava se sa starošću životinja. U vreme teljenja koncentracija magnezijuma se ne menja. Pareza nastaje kada se kalcemija spusti ispod vrednosti od 1,7 mmol/l, fosfatemija održi na istom nivou ili opadne, a magnezijemija poveća ili neznatno smanji. Hipokalcemija sa normalnom ili povećanom magnezijemijom dovodi do pareze glatke i poprečno pragaste muskulature. Ovakvo stanje ima za posledicu pad krvnog pritiska, smanjenu motoriku digestivnog trakta, parezu mišića i nesposobnost stajanja životinje. Dok je normalan odnos Ca:Mg oko 5,6 kod puerperalne pareze odnos se smanjuje na oko 2, što dovodi skoro do nekrotičnog delovanja na centralni nervni sistem i poremećaj svesti. U slučaju kada magnezijum opada u krvi, mogu se kod paretične životinje pojaviti znaci drhtanja, trzanja, pa i grčeva, tako da se stanje približava stanju tetanije, odnosno, odnos Ca:P poveća se, čak, do 14,6. To je jedan od razloga da se u terapiji puerperalne pareze, pored kalcijuma, koristi i magnezijum. Pad fosfatemije usmerava parezu u njenu atipičnu formu.

Metabolička alkaloza je predispozicija za nastanak mlečne groznice. Metabolička alkaloza smanjuje odgovor organizma na PTH. Studije *in vitro* nalažu da je konformacija receptora za PTH promenjena tokom metaboličke alkaloze, ostavljajući tkiva manje osetljivim na PTH. Smanjenje odgovora koštanog tkiva na prisustvo PTH smanjuje efikasno korišćenje Ca iz tečnosti koštanih kanalića, nekada se odnosi na osteocitnu osteolizu, i smanjuje aktivnost osteoklasta. Nemogućnost bubrega da odgovore na PTH rezultuje smanjenjem reapsorpcije Ca iz glomerularnog filtrata. Još važnije, bubrezi gube sposobnost konvertovanja 1,25-hidroksivitamina D u 1,25-dihidroksivitamin D. Dakle, normalna apsorpcija Ca iz intestinalnog trakta bi pomogla vraćanju koncentracije Ca u normalu, ali ona ne može biti izvršena. Metabolička alkaloza je

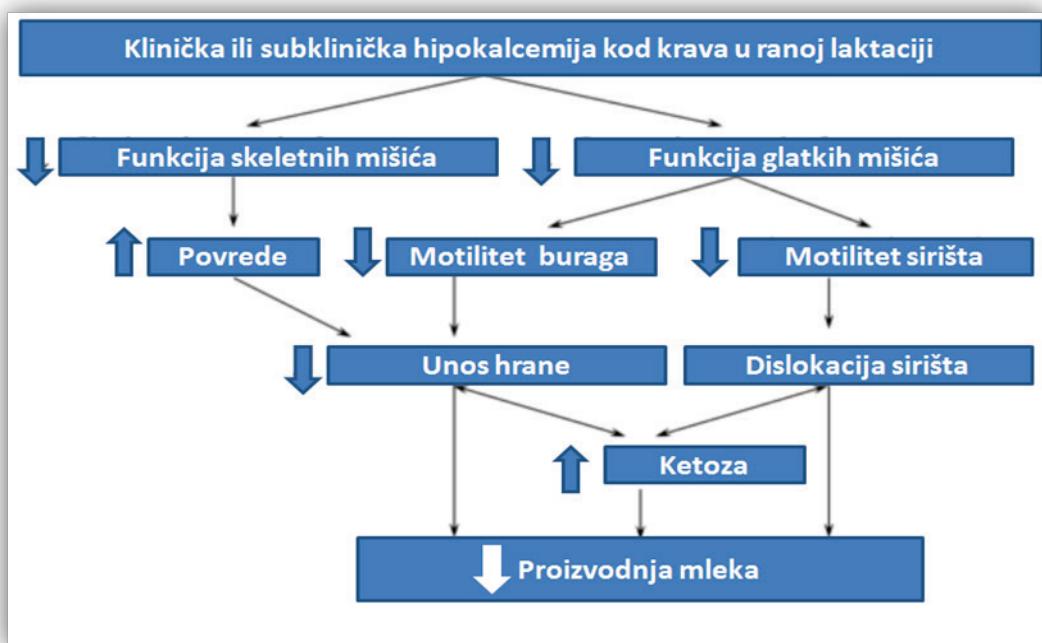
najvećim delom rezultat ishrane koja se svodi na viši nivo katjona (Ca, natrijuma (Na), kalijuma i magnezijuma), nego anjona (hlor (Cl), sulfati (SO_4) i fosfati (PO_4). Jednostavnije rečeno, razlike u električnom naboju čestica, koje se nalaze u telesnim tečnostima, kod životinja hranjenim sa više katjona, idu u prilog pozitivnom naelektrisanju, dok se smanjuje negativno naelektrisanje-anjoni. Da bi se ovo kompenzovalo i vratila elektroneutralnost pozitivno naelektrisani hidrogen jon (H^+) u krvi se iz nje otpušta, rezultujući porastom pH krvi. Dodavanje u ishranu više anjona rezultuje vezivanjem hidrogen jona u krvi i opadanjem pH.

Pored klasične hipokalcemije i puerperalne pareze, koja se može uspešno lečiti aplikacijom kalcijuma postoji i atipična pareza čije je nastajanje kompleksno, a odgovor na terapiju je veoma slab. Ležanje krava posle teljenja je patološko stanje, posebno kod visoko produktivnih mlečnih životinja, kod koga više ili manje gube sposobnost da se same podignu, pa dugotrajno ili trajno leže. Ležanje može da bude sa, ili bez, poremećaja senzorijuma. Kod ovaca i koza se vrlo retko pojavljuje. Uzroci oboljenja su brojni. Kod poremećaja senzorijuma obično krava boluje od tipične puerperalne pareze, puerperalne jetrene kome, ketoze, perakutnih, ili akutnih, genitalnih infekcija, teške upale vimena, teških infektivnih bolesti, intoksikacija. Kod očuvanog senzorijuma, uzrok je najčešće u poremećaju mineralnog metabolizma, a potom traumatska oboljenja kostiju, nerava, mišića. Poremećaj metabolizma kalcijuma i fosfora je takav da i posle infuzije kalcijuma kod životinja se u krvi održava ili recidivira nizak sadržaj anorganskog fosfora, uz neznatno smanjenje kalcijuma. Stoga je uspeh lečenja preparatima kalcijuma prolazan ili neefikasan. Obbole krave izgubile su u litru mleka prosečno 44.6 mmol/l ispitivanih minerala više nego zdrave krave, a naročito fosfor i natrijum. Razlika između tipične i atipične puerperalne pareze je i u sadržaju kalcijuma, fosfora i magnezijuma u krvnom serumu. Kod tipične pareze veći je pad koncentracije kalcijuma i blagi porast magnezijuma, a kod atipične pareze manji pad koncentracije kalcijuma i magnezijuma, a izraziti pad anorganskog fosfora, a ponekad i opadanje kalijuma. Utvrđeno je da u vreme teljenja koncentracija kalijuma u krvnom serumu opadne od 4,6 - 6,4 mmol/l na 2,5 - 4,6 mmol/l. Neki slučajevi povezuju se sa stanjem hipoproteinemije nastale usled nedovoljnog unošenja proteina sa hranom u visokom graviditetu i/ili postojanjem jake proteinurije. Bolest nastaje odmah ili 2 - 3 dana posle teljenja. Apetit je nešto smanjen, ali senzorijum očuvan. Trijas je najčešće nepromenjen. Zadnji deo tela je paretičan, životinje leže u sterno-abdominalnom položaju, pokušavaju da se podignu same ili uz pomoć čoveka, zauzimaju i pseći sedeći stav. Pojedine životinje se neznatno podignu na zadnje noge, ali nisu u stanju da ih isprave i naglo vrate svom telesnom masom u ležeći položaj. Neke životinje više leže u postranom položaju, a pri podizanju dodirivaju goničem ili prisilno sporo postavljaju u sterno-abdominalni položaj. Ispitivanjem mišićnog senzibiliteta može se naći njihovo smanjenje, ređe prestanak osetljivosti. U nekih životinja smanjen je tonus muskulature, posebno muskulature zadnjih nogu. Ležanjem na nepodobnoj prostirci duže vreme mogu se pojaviti dekubitalna oštećenja kože i rane, što stvara opasnost gnojnih infekcija. Nesigurnost kod ustajanja dovodi često do klizanja i padanja životinja, pri čemu može da dođe do povreda ili otkidanja sisa, delimičnog ili potpunog prsnuća mišića i odvajanja tetiva (*mm. adductores, m. gastrocnemius*), luksacije zglobova (kuk, koleno), pa i do preloma (karlica, butna kost). Moguće su, usled ležanja,

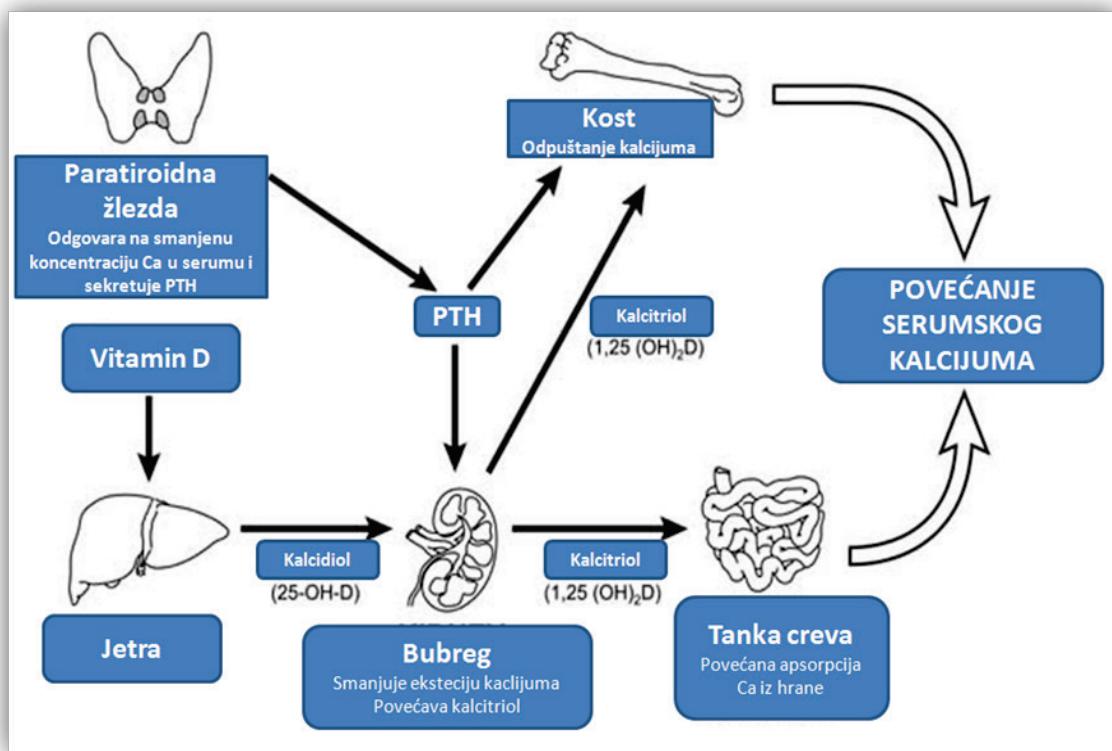
pareza ili paralize *n.fibularis* ili *n. radialis*. Bolest traje do dve nedelje, a neuspeh terapije zahteva ekonomsko iskorišćavanje životinje.

Ostali poremećaji u vezi sa hipokalcemijom

Deficit kalcijuma koji se odlikuje nastankom tetanije javlja se i kod drugih životinjskih vrsta. Tako se može javiti tetanija kod prasadi izazvana hipokalcemijom, koja je nastala kao posledica teškog deficit vitamina D, kod srednjih i manjih rasa pasa može se javiti eklampsija kod kuja prilikom dojenja, a drugi čest uzrok hipokalcemije kod pasa je bubrežna insuficijencija. Trovanje etilen-glikolom često dovodi do hipokalcemije, jer ova materija za sebe vezuje kalcijum.



Slika 42. Etiopatogeneza hipokalcemije kod krava u ranoj laktaciji



Slika 43. Adaptacioni procesi kod smanjenja kalcijuma u krvnom serumu

Opšti principi metabolizma mikroelemenata i elemenata u tragu

Mada mnogi detalji o funkciji elemenata u tragu nisu još uvek razjašnjeni, neke opšte karakteristike su dobro poznate. To su: a) amplifikacija dejstva, b) specifičnost, c) homeostaza i d) interakcija.

a) Dejstvo veoma malih količina elemenata u tragu je neophodno za optimalno funkcionisanje celog organizma. Nedostatak malih količina nekog elementa u tragu (npr. gvožđa) rezultira pojmom oboljenja (npr. anemija), disproportionalno količini elementa u manjku. Osnova amplifikacije je u tome da su elementi u tragu konstituenti ili reaguju sa enzimima i hormonima koji regulišu metabolizam daleko većih količina supstrata.

b) Elementi u tragu su specifični u svojoj *in vivo* funkciji i ne mogu se zameniti hemijski sličnim elementima. Esencijalni element u tragu interreaguje sa atomima koji su donori elektrona npr. N, S ili O. Tip interakcije zavisi od konfiguracionih prioriteta i vrste veze. Neki elementi u tragu su stabilni u više valentnih stanja (npr. Fe, Cu, Mo) što im omogućava oksido-redukcionu funkciju, dok su drugi stabilni samo u jednom valentnom stanju (npr. Zn²⁺, Ni²⁺) usled čega je njihova funkcija više vezana za konformaciju ili vezivanje za supstrat. Specifičnost potenciraju i specifični proteini, bilo da se radi o transportnim proteinima ili proteinima za deponovanje. Takvi proteini su npr. transferin i feritin za gvožđe, albumin i α₂-makroglobulin za cink, transmangan

za mangan i nikloplazmin za nikl. Ovi proteini prepoznaju i vezuju specifične metale, transportuju ih ili skladište na specifičnim mestima u organizmu.

c) Homeostatska regulacija elemenata u tragu obuhvata apsorpciju, skladištenje i ekskreciju. Brzina apsorpcije elemenata u tragu generalno opada sa povećanjem koncentracije u intestinalnom lumenu. Apsorpcija se odvija mehanizmom aktivnog transporta uz specifične transportere za metale, a mehanizam povratne sprege postoji za cink i bakar. Proteini koji služe za skladištenje kao što su metalotionein i feritin su značajni u regulaciji cinka, bakra i gvožđa, zbog njihove sposobnosti da pufere višak slobodnih metala. Najveći broj elemenata u tragu se eliminiše putem fecesa. Ekskrecija putem fecesa reflektuje dijetarni unos, homeostatske regulatorne mehanizme, kao što su gastrointestinalna apsorpcija i endogena sekrecija metala u intestinum. Relativno mala količina elemenata se ekskretuje urinom. Gubici elemenata u tragu drugim putevima, kao što su dlaka, deksvamacija ćelija kože i znojenje su minimalni.

d) Prevelika količina jednog elementa u tragu, može da interferira sa metaboličkom iskoristljivošću drugog elementa, koji je prisutan u normalnim ili marginalnim koncentracijama. Tako npr. dodatak velikih količina cinka u hrani, interferira sa intestinalnom apsorpcijom bakra, što rezultira deficijencijom bakra uprkos normalnoj količini unetog. Interakcije koje uključuju toksične elemente su npr. povećane retencije kadmijuma i olova povezane sa deficijencijom gvožđa i protektivan efekat selena od intoksikacije kadmijumom i živom.

Poremećaj bilansa natrijuma

Natrijum je jon značajan u procesu održavanja izojonije celog organizma. On ima značajnu ulogu u održavanju bioelektrične nadražljivosti, a zbog velike uloge Na/K pumpa prilikom aktivnog transporta ima nezamenljivu ulogu u transport glukoze i aminokiselina kroz ćelijsku membranu. Zajedno sa natrijumom najčešće se razmatra i hlor. On svoje fiziološke uloge obavlja u ćelijama i u telesnim tečnostima (želudačni sok). Hlor ima veoma značajnu ulogu u razmeni gasova, kada se u krvi zamenjuje sa bikarbonatima.

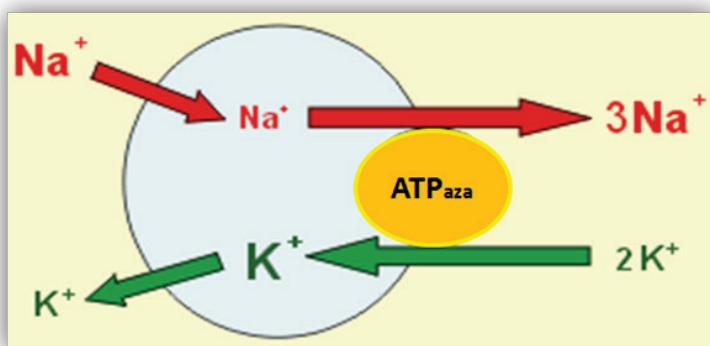
Deficit natrijuma dovodi do povećanja hematokrita i pokretanja niza aktivnosti u cilju zaštite natrijemije a to su: povećan apsorpcija Na iz creva, povećanje koncentracije aldosterona uz povećanje reapsorpcije u bubrežima. Koncentracija Na u krvi ne opada dugo tokom deficit-a, ali u terminalnoj fazi javlja se izlazak velike količine kalijuma iz ćelija koji može da ugrozi sve vitalne funkcije organizma, uz dalji pad osmotskog pritiska. Deficit Na se rešava aplikacijom natrijuma kroz fiziološki rastvor ili davanje vode i soli ad libitum. Višak Na najčešće postoji kao problem onda kada nema dovoljno vode. Však natrijuma u bolestima bubrega može dovesti do hipertenzije zbog retencije tečnosti. Deficit hlor-a se izuzetno retko dešava, a višak hlor-a može dovesti do acidoze.

Poremećaj bilansa kalijuma

Kalijum je glavni intracelularni katjon i ima fiziološke uloge slične natrijumu u telesnim tečnostima. On reguliše osmotski pritisak, učestvuje u radu Na/K pumpe, stvara potencijal membrane, katalizator je brojnih enzima.

Deficit kalijuma dovodi do povećanog ulaska Na intracelularno, poremećaja glatkih mišića i neuromišićne funkcije (bradikardija zbog oštećenja Purkinijevih vlakana), poremećaj u želudačnoj sekreciji, pad proizvodnje mleka, poremećaj tolerancije prema ugljenim hidratima.

Višak kalijuma nastaje kada se nekoliko puta poveća koncentracija kalijuma u vanćelijskom prostoru. Osnovni problem koji se javlja je činjenica da kalijum deluje antagonistički na kalcijum, pa može dovesti do poremećaja koji se dešavaju u hipokalcemiji.



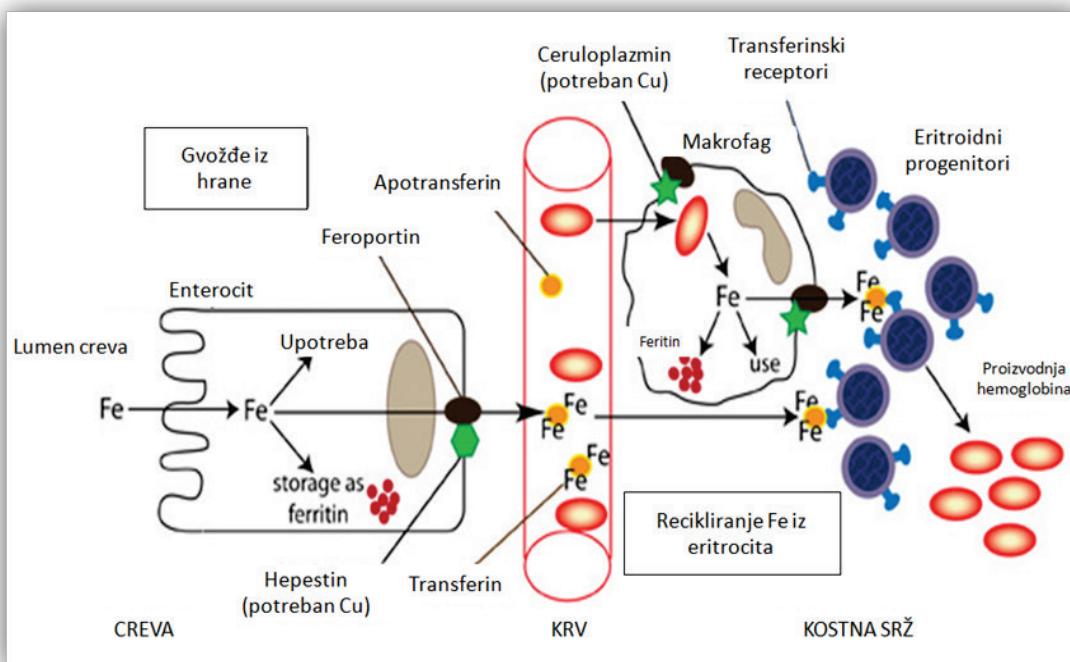
Slika 44. Natrijum-kalijumska pumpa

Poremećaj bilansa gvožđa

Gvožđe je element koji igra značajnu ulogu u oksido-redukcionim procesima, pa kao takav ima nezamenljivu ulogu u razmeni kiseonika. Ova uloga gvožđa se zasniva na njegovoj reaktivnosti i lakoći prolaska iz fero (Fe^{2+}) u feri (Fe^{3+}) oblik. Jonsko gvožđe je katalizator u procesu predvaranja molekulskog kiseonika u slobodni kiseonik odnosno kiseoničke radikale, pa na ovaj način gvožđe ispoljava svoju toksičnost. Zbog jake reaktivnosti organizam je razvio sistem apsorpcije i metabolizma gvožđa koji započinje od apsorpcije, gde u crevima postoji sistem mukoznog bloka koji onemogućuje ulaz viška gvožđa, zatim postojanje protein ceruloplazmina koji reguliše promenu oksidacionog stanja gvožđa, dok je transport gvožđa do ćelija regulisan putem protein transferina. Gvožđe se čuva u jetri i slezini u obliku rastvorljivog feritina i nerastvorljivog hemosiderina. Međutim, gotovo 2/3 gvožđa se nalazi u eritrocitima kao sastavni deo hemoglobina.

Deficit gvožđa se najčešće javlja kod novorođenih jedinki kao posledica ishrane majčinim mlekom koje je siromačno gvožđem i kao posledica intenzivnog rasta. Tada se kod mladih

životinja razvija anemiju usled deficit gvožđa, a opada opšta imunološka otpornost i problem u respiraciji. Ovaj problem je izražen kod prasadi, a opisan je i kod drugih životinjskih vrsta (telad, ždrebadi). Kod prasadi se u okviru redovnih procedura treći dan po rođenju aplikuje gvožđe. Kao posledica deficit-a gvožđa javljaju se poremećaji u funkciji enzima koji sadrže gvožđe, pa tako opada proizvodnja ATPa, koji je značajan za rad organizma. Slabija enzimska razgradnja serotoninina dovodi do njegovog povećanja, što ima za posledicu povećanu razdražljivost. Deficit gvožđa dovodi do smanjenja funkcije polimorfonukelara, a dolazi i do smanjene funkcije epitela creva i pada apsorpcije hranljivih materijala. Anemije usled deficit-a gvožđa javljaju se i tokom hroničnih bolesti.



Slika 45. Metabolizma gvožđa

Poremećaj bilansa bakra

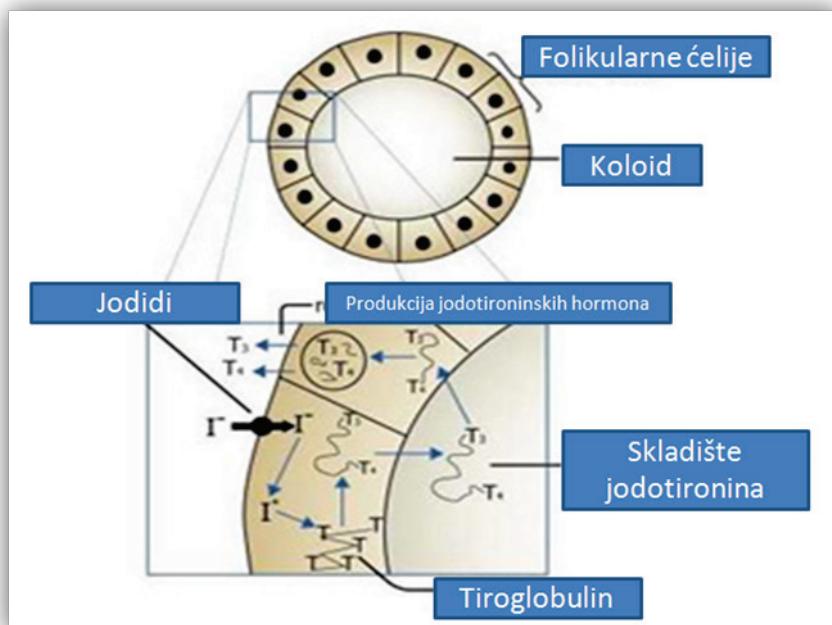
Bakar ima značajnu ulogu u homeostazi gvožđa tokom rane eritropoeze. Veza između metabolizma bakra i gvožđa je ceruloplazmin, za koji je bakar vezan. Bakar je funkcionalna komponenta enzima superoksid dizmutaze, kao i drugih oksidaza.

Deficit bakra dovodi do pada produktivnih i reproduktivnih svojstava, smanjen porast, promene na vuni ovaca, ataksije novorođenčadi i dr. Kod ovaca nastaju degenerativne promene u CNS-u u vidu simetrične demijelinizacije. Kod prasadi se javlja hipetrofija i zastoj miokarda.

Kod viška bakra opada koncentracija hemoglobina, a može ispoljiti i direktno toksično dejstvo u organima u kojima se taloži. Molibden i sulfati smanjuju koncentraciju i toksični efekat bakra.

Poremećaj bilansa joda

Deficit joda je veliki problem koji je detaljno ispitivan u humanoj populaciji, a ta ispitivanja su rezultirala obaveznim jodiranjem kuhinjske soli. Jod je mikroelement značajan za funkcionisanje štitaste žlezde. Jodne pumpe na štitastoj žlezdi efikasno preuzimaju jodide iz krvi i koncentrišu ih u lumen folikula tireoidee, a ovaj process stimuliše TSH. U lumenu folikula jodid oksidiše u jod, koji se vezuje za tirozin, koji je u sastavu tireoglobulina. Daljim spajanjem molekula nastaju T₃ i T₄. Deficit joda u svojoj ranoj fazi ogleda se u padu koncentracije joda u štitnoj žlezdi, pa se dešava neravnoteža između hemijskih formi joda i povećava se sinteza T₃ naspram T₄. Posledično u krvi opada T₄, dok se vrednost T₃ ne menja. Kompenzatorno dolazi do porasta koncentracije TSH u krvi. Posle početnog stadijuma razvijaju se prepoznatljivi, klasični simptomi deficit joda u vidu hiperplazije štitaste žlezde koja se naziva struma. Struma se javlja kod dugotrajnog deficit, dok kratkotrajni sezonski deficit mogu dovesti do uginuća pre svega mладунaca zbog poremećene termogeneze, degeneracije mozga, poremećaja u CNS-u, miksedema i drugo. Kod odraslih životinja dolazi do poremećaja u metabolizmu masti, pa se kod krava u ranoj laktaciji kada postoji niža koncentracija tireoidnih hormona javlja masna jetra. Pored ovoga, kod različitih životinjskih vrsta zabeleženi su slučajevi smanjene spermatogeneze, promene u polnom ciklusu kao i pad produktivnosti.



Slika 46. Stvaranje tireoidnih hormona

Poremećaj bilansa selena

Selen je esencijalan element za funkcionisanje kako humanog tako i animalnog organizma. Ulazi u sastav glutation peroksidaze i jodotironin dejodinaze. U tkivima Se je prisutan u dva oblika: selenocistein i selenometionin. Selenometionin se ne može sintetisati u organizmu i mora se unositi hranom. Selenometionin se smatra neregulisanim depoom selena, koji po potrebi obezbeđuje organizam selenom. Selenocistein je analog cisteina, koji se prepoznaje kao 21. aminokiselina kodirana DNK. Ovaj biološki aktivan oblik Se je jasno regulisan. Sreće se i kod prokariota i kod eukariota, u aktivnom centru enzima uključenih u oksido-redukcione reakcije. Selenocistein se koristi u procesu sinteze proteina u ribozomima. Selen štiti organizam od oksidativnog stresa i uključen je u sintezu i metabolizam tireoidnih hormona. Identifikovano je više selenoproteina koji imaju određene funkcije u organizmu. Oni uključuju četiri različite glutation peroksidaze, 3 različite jodotironin peroksidaze i tireodoksin reduktaze. Glutation peroksidaza katalizuje razgradnju vodonik peroksida, fosfolipid hidroperoksida i drugih slobodnih hidroperoksida. Eritrocitna glutation peroksidaza sadrži 4 atoma Se u obliku selenocisteina koji su esencijalni za njenu biološku aktivnost. Tokom dugotrajne deficijencije Se tkiva pokazuju smanjenu aktivnost glutation peroksidaze. Smatra se da tireodoksin reduktaza ima imunološko dejstvo. Glavni dijetarni oblik Se su selenoaminokiseline. Selenometionin potiče iz biljaka, a selenocistein je životinjskog porekla. Selen je funkcionalna komponenta najmanje dvadesetpet različitih proteina. U tim proteinima sumpor je zamenjen selenom, što omogućava proteinima da doniraju hidrogen i pri tome učestvuju u procesima redukcije. Selenoproteini i enzimi jodotironin dejodinaza koji učestvuju u regulisanju metabolazma, glutation peroksidaza i tireodoksin reduktaza su glavne komponente antioksidanskog i imunološkog sistema. Jedna od sigurnih funkcija ustanovljenih za selena je da je kofaktor enzimu glutation peroksidaza, koji se nalazi 70% u ćelijskom citosolu i 30% u mitohondrijalnom matriksu. Enzim, glutation peroksidaza je odgovoran za procese katalizacije i u uklanjanju hidrogen peroksida i redukovanih oblika drugih peroksida iz tkiva, što predstavlja esencijalni proces imunološkog sistema. Glutation peroksidazi je neophodan selena kao kofaktor za njegovu aktivnost. Pri povećanju nivoa selena iznad potrebnih za aktivnost glutation peroksidaze, ovaj enzim pokazuje efekat platoa, tako da više koncentracije selena ne dovode do daljeg povećanja aktivnosti glutation peroksidaze.

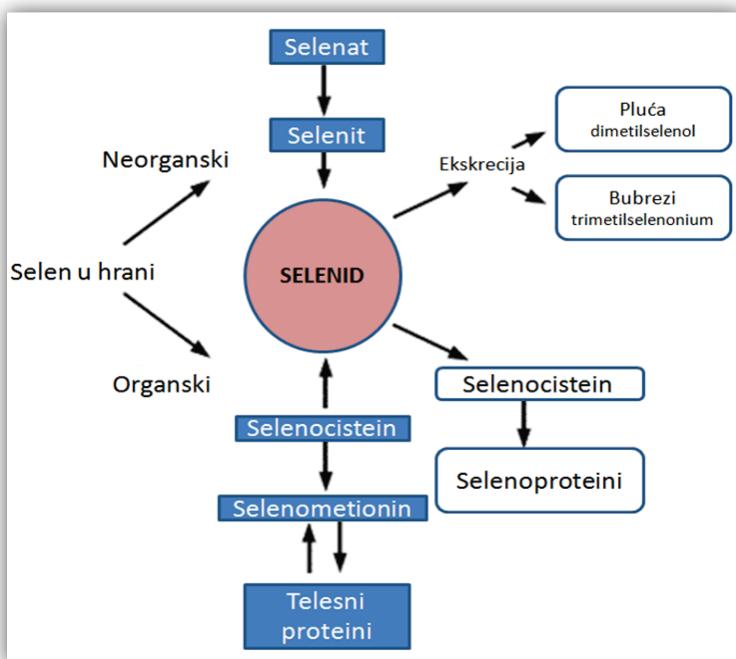
Selen je jedan od esencijalnih mikroelementata koji ima pozitivan efekat na rast, fertilitet i zdravlje životinja. Uloga selena je da predstavlja sastavni deo enzima glutation peroksidaze koji ima za zadatak da blokira štetno dejstvo hidrogen peroksida i lipidnih hidroperoksida. Enzim glutation peroksidaza je veoma bitan deo celularnog antioksidativnog sistema, koji je rastvorljiv u vodi, što znači da se nalazi u citosolu ćelije i da ga nema u ćelijskoj membrani. Glutation peroksidaza je veoma bitna komponenta celularnog odbrambenog sistema. Funkcija ovog sistema kao i same glutation peroksidaze je u odbrani ćelije od oksidativnog oštećenja slobodnim radikalima. Jedan primer oksidativnog oštećenja ćelije slobodnim radikalima, je reakcija belih krvnih zrana krvi (leukociti) i bakterijske invazije u vimenu krava. Kada bakterije prodru u vime tada dolazi do borbe između leukocita i bakterija. Peroksidi i druge štetne materije stvaraju leukociti da bi uništili bakterijsku ćeliju i samim tim celu bakteriju. Nekontrolisano stvaranje

perokksida je vrlo štetno za zdrave ćelije i zdravo tkivo mlečne žlezde. Selen je neophodan kao pomoć leukocitima da redukuju perokside koji su stvoreni i da ih prevedu u bezbedne materije i zatim utiču na uništenje invadiranih patogena. Selen ima značajnu ulogu u pravilnom funkcionisanju imunološkog odgovora. Neutrofilni granulociti kod životinja sa deficitom selena imaju manju sposobnost intracelularne fagocitoze.

Mišićna distrofija teladi ili poznatija kao bolest belog mesa je opisana pre više od šest decenija i u osnovi ovog oboljenja je deficit selena i vitamina E. Tačnije glavni razlog nastanka mišićne distrofije je insuficijencija enzima glutation peroksidaza. Insuficijencija ovog enzima ne dovodi samo do promena na skeletnoj muskulaturi već se promene uočavaju i na srčanoj muskulaturi u vidu nekroze. Deficit selena može u ekstrmnim uslovima da dovede do smrti životinje.

Pored navedenog, postoje i brojni drugi poremećaji zdravlja koji nastaju kao posledica deficit-a selena: smanjena plodnost životinja, zaostajanje posteljice kod krava, cistični ovarijumi, bolest dudolikog srca i hepatosis dietetica kod svinja, nutritivna distrofija pankreasa kod živine i eksudativna dijateza i generalizovana mišićna slabost ždrebadi.

Suficit selena može biti veoma opasan i opisan je kod ljudi. U akutnom trovanju selenom karakteristično je povećano isparavanje metabolita selena kroz pluća, kada se javlja karakterističan miris na beli luk. Subakutna selenoza se odlikuje nervnim poremećajima, a hronična selenoza može dovesti do promena na koži u vidu opadanja dlake i opadanje rožine kopita odnosno papaka. Višak selena indukuje stvaranje velike količine slobodnih radikala, što indukuje oskidativni stress i veliki broj poremećaja.



Slika 47. Metabolizam selena

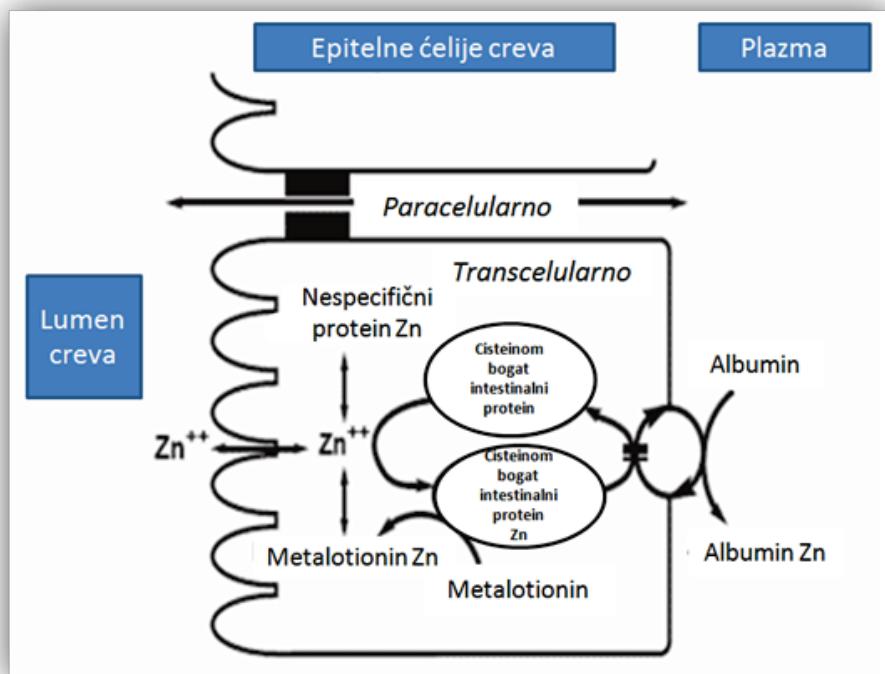
Poremećaj bilansa cinka

Cink je esencijalni element za biljke, životinje i čoveka. Danas je poznato više od 200 enzima u različitim biljnim i životinjskim vrstama, kao i u organizmu ljudi za čije funkcionisanje je važan cink. On ima značajnu ulogu u sintezi nukleinskih kiselina. Učestvujući u specifičnim enzimskim reakcijama olakšava iskorišćavanje aminokiselina i fosfora i neophodan je za aktivnost DNK- i RNK- polimeraze. Cink je esencijalna komponenta mnogim enzimima koji učestvuju u sintezi DNA i RNA. Takođe, cink ulazi i u sastav enzima koji sprečava aktivnost slobodnim radikalima i ima značajnu ulogu i u imunološkom odgovoru organizma i ulogu u očuvanju intergiteta kože. Metabolička funkcija cinka je zasnovana na tome da je on esencijalna komponenta mnogih metaloenzima uključenih u praktično sve aspekte metabolizma. Cink je integralni deo skoro 300 enzima. Značajni enzimi koji sadrže cink su karbo-anhidraza, alkalna fosfataza, RNK i DNK polimeraze, timidin kinaza, karboksipeptidaze i alkohol dehidrogenaza. Cinkovi atomi su integralni, čvrsto vezani deo metaloproteinske molekule, a često su uključeni u aktivni centar. Oni doprinose konformacionoj i strukturnoj stabilnosti mnogih metaloenzima. Osim toga, cink stabilizuje strukture proteina i nukleinskih kiselina, održava integritet subcelularnih organela, učestvuje u procesima transporta i ima značajnu ulogu u održavanju imuniteta.

Oko 20-30% hranom unetog cinka se resorbuje i to najvećim delom u duodenumu i proksimalnom jejunumu. Resorpcija cinka se podjednako odvija procesima pasivne difuzije i aktivnim transportom. Jedan deo resorbovanog cinka se brzo transportuje kroz ćelije mukoze, a drugi deo se zadržava u mukozi iz koje se polako oslobađa u toku narednih nekoliko časova. U transportu cinka kroz crevnu mukozu značajnu ulogu ima metalotionen, protein citosola male molekulske mase. Koncentracija metalotionena u jetri i citosolu crevne mukoze se brzo menja i proporcionalno sa promenom sadržaja cinka u obroku. Na resorpciju cinka utiču brojni faktori kao što su rastvorljivost cinka u digestivnom traktu, vrsta i kategorija životinje, sastav hrane i najvažniji je sadržaj cinka u obroku. Cink se u plazmi transportuje najvećim delom vezan za albumin (60–70%) i α_2 -makroglobulin (30–40%) uz malu količinu vezanu za transferin i slobodne aminokiseline, dok se cink najvećim delom ekskretuje fecesom. Pankreasnim sokom izluči se oko 25% ukupno ekskretovanog cinka. Ukupan sadržaj cinka u organizmu je pod uticajem jake homeostatske regulacije. Količina cinka izlučena fecesom je proporcionalna unosu hranom i količinom cinka u organizmu. Mehanizmi homeostatske kontrole mikroelemenata su kompleksni, a glavni putevi ili načini su promene u stepenu resorpcije iz obroka, ekskreciji urinom, fecesom i mlekom, kao i deponovanju u neškodljivim formama iz kojih se mikroelement može mobilisati u slučaju nedostatka. Sadržaj cinka može da se poveća značajno unošenje visokih količina cinka u hrani, odnosno može da se smanji u izvesnom stepenu pri deficitu u pankreasu, polnim žlezdama mužjaka, dlaci, kostima i krvnoj plazmi, dok je u pojedinim tkivima (mišići i mozak) koncentracija cinka uvek konstantna.

Deficit cinka se javlja u vidu parakeratoze kod svinja, koje su ujedno i najosetljivija kategorija životinja. Parakeratoza predstavlja zadebljanje i hiperkeratinizaciju sluznice jednjaka. Kod piladi se javlja dermatitis sa lošim operjavanjem. Ispitivanja kod mlečnih krava su pokazala

da cink ima značajnu ulogu u očuvanju integriteta sluznice papilarnog duktusa mlečne žlezde, a deficit cinka može dovesti do porasta broja somatskih ćelija i razvoja mastitisa.



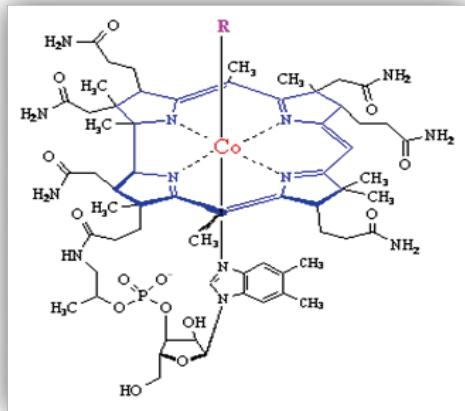
Slika 48. Apsorpcija i transport cinka

Poremećaj bilansa kobalta i vitamina B12

Kobalt je esencijalni sastojak vitamina B12. Vitamin B12 sintetišu mikroorganizmi u digestivnom traktu životinja, a neophodan je unos dovoljne količine kobalta. U želucu se vitamin B12 vezuje za protein R, da bi se pod dejstvom tripsina ovaj kompleks razgradio u duodenumu. Kod insuficijencije pankreasa dolazi do pada stvaranja tripsina pa samim tim opada i apsorpcija vitamina B12, što rezultira deficijentnim stanjem u ovom vitaminu.

Poremećaj bilansa kobalta i vitamina B12 ogledaju se pre svega u promenama na eritrocitima. Višak kobalta dovodi do inhibicije enzima citohrom oksidaza i sukcinat dehidrogenaza što za posledicu dovodi do policitemije.

Deficit kobalta i vitamina B12-deficit kobalta dovodi do nastanka megaloblasne anemije. Zbog učešća vitamina B12 u Krebsovom ciklusu kod preživara i u procesu resinteze glukoze, deficit može da se ogleda i u smanjenom apetitu i nastanku masne jetre kod ove vrste životinja.



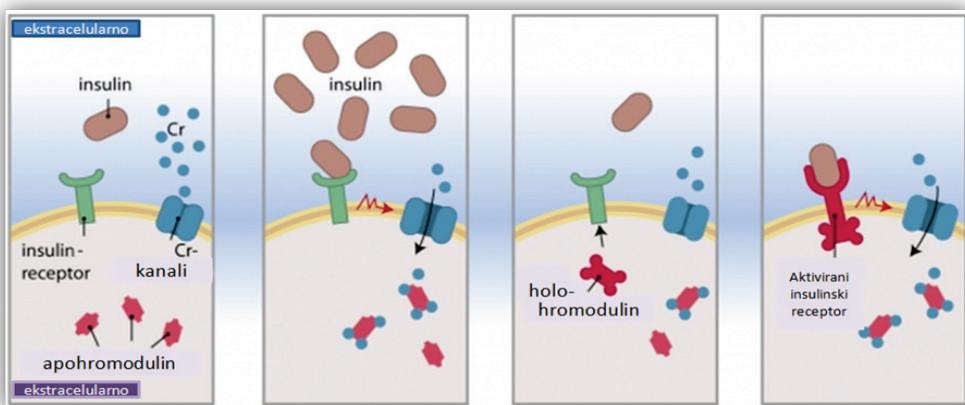
Slika 98. Struktura vitamina B12 sa naznačenim kobaltom Co

Poremećaj bilansa fluora

Povećan unos i suficit fluora pokazuju patofiziološki značaj. Fluor u višku vrši inhibiciju delovanja velikog broja enzima, kada životinje, posebno mlađe kategorije, ulaze u inapetencu i kaheksiju, a promene se javljaju na kostima i zubima.

Poremećaj bilansa hroma

Hrom je značajan microelement koji je bitan za održavanje konfirmacije RNK. On ima veliku ulogu u održavanju tolerancije na glukozu, pa deficit hroma dovodi do razvoja insulinske rezistencije i stanja, koja liče na dijabetes. Ovaj efekat hrom isplojava tako što ulazi u sastav oligopeptida Apo-hromodulina, koji pomaže delovanje insulin povećavajući senzitivnost tkiva na insulin, čime se reguliše glikemija.



Slika 50. Veza između hroma i senzitivnosti na insulin

PATOFIJOLOGIJA HIPOVITAMINOZA

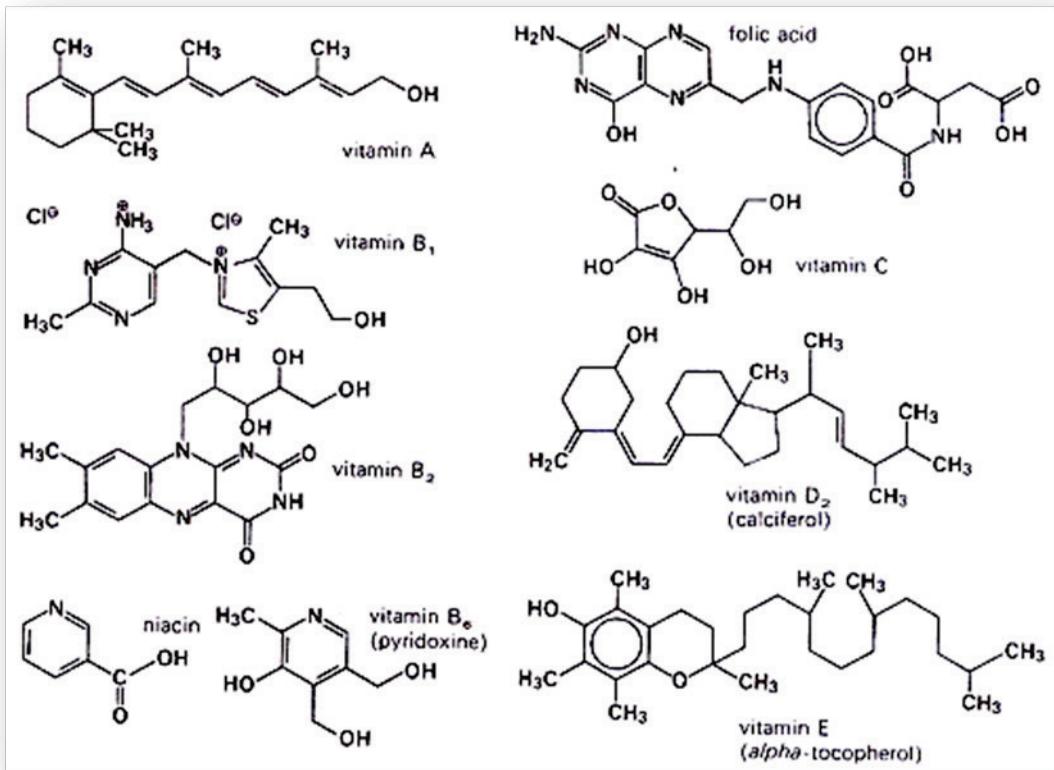
Godine 1912. poljski biohemičar K.Funk je izolovao kompleks hranljivih sastojaka za koje se pokazalo da su neophodni za život i što je prepostavljao da su u pitanju jedinjenja koja pripadaju grupi amina, da im je naziv vitamini. Kasnija istraživanja su utvrdila da vitamin nisu amini, naziv je zadržan do danas. Vitamini su grupa specifičnih organskih jedinjenja koja se u organizmu nalaze u malim količinama i neophodni su za normalno odvijanje metaboličkih reakcija. Vitamini su liposolubilne (A,D,E i K vitamin) ili hidrosolubilne prirode (vitamin B kompleksa i C vitamin). Oni se mogu sintetisati u organizmu ili se moraju svakodnevno unositi hranom. Glavni izvor vitamina je hrana i deficit vitamina može dovesti do hipovitaminoze, avitaminoze, dok višak vitamina može dovesti do hipervitaminoze i ispoljavanja toksičnog dejstva vitamina. U tabelarnom prikazu koji sledi opisan je fiziološki značaj vitamina i simptomi njihovog deficita.

Tabela 14. Vitamini, njihove funkcije i simptomi deficit i toksičnosti

Vitamin	Fiziološka uloga	Posledice manjka ili toksičnog delovanja
Vitamin A (retinol)	Stvaranje rodopsina (fotoreceptorskog pigmenata mrežnjače), celovitost epitelia, stabilnost lizozoma, sinteza glikoproteina	Manjak: Noćno slepilo, perifolikularna hiperkeratoza, kseroftalmija, keratomalacija, povećano oboljevanje i smrtnost fetusa i novorođenčadi, Aftalmija i mikrotalmija novorođenčeta, Osteoporozu živine Povećanje infekcija respiratornih i digestivnih organa zbog problema sa epitelom Povećan intrakranijalni pritisak Toksičnost: Glavobolja, ljuštenje kože, hepatosplenomegalija, zadebljanje kostiju
Tiamin (vitamin B₁)	Metabolizam ugljenih hidrata, masti, aminokiselina, glukoze i alkohola; održava funkcije središnjih i perifernih nervnih ćelija i funkcije miokarda	Manjak: Beriberi (periferna neuropatija, zatajenje srca), Wernicke–Korsakoffov sindrom, polinecefalomalacija kod malih preživara, polineuritis, cerebrokortikalna nekroza, sekundarni manjak kod konja zbog dejstva tiaminaza iz biljaka
Riboflavin (vitamin B₂)	U mnogim reakcijama metabolizma ugljenih hidrata i belančevina, održava strukturu sluznicu	Manjak: Heiloza, angуларни stomatitis, vaskularizacija rožnjače, Curled toe paraliza prasadi – hod na potkolenicama, atrofija sluznice jezika

Niacin (nikotinska kiselina, niacinamid, B3)	Oksido-redukcija reakcija, metabolizam ugljenih hidrata, ćelijski metabolizam	Manjak: Pelagra (dermatitis, glositis, promene u funkciji digestivnog i središnjih nervnih ćelija)
Vitamini grupe B₆ (piridoksin, piridoksal, piridoksamin)	Mnogi oblici metabolizma azota (npr. transaminacije, sinteza hema i porfirina, pretvaranje triptofana u niacin); biosinteza nukleinskih kiselina; metabolizam linolne kiseline, masti, ugljenih hidrata i aminokiselina	Manjak: Konvulzije, anemije, neuropatijske, ataksije, pareze, seboroični dermatitis, smanjen porast, Toksičnost: Periferna neuropatija
Vitamin B₁₂ (kobalamini)	Sazrevanje eritrocita, funkcionalisanje nervnog sistema, sinteza DNK, sinteza metionina, prenos metilnih skupina, sinteza i popravljanje mijelina	Manjak: Megaloblasna anemija, neurološki poremećaji (konfuzija, parestezije, ataksija)
Vitamin C (askorbinska kiselina)	Stvaranje kolagena, očuvanje kosti i krvnih sudova; stvaranje karnitina, hormona i aminokiselina; zarastanje rana	Manjak: Skorbut (krvarenja, klimanje zuba, gingivitis, promene na kostima)
Vitamin D (holekalciferol, ergokalciferol)	Apsorpcija Ca i P; resorpcija, mineralizacija i sazrevanje kostiju; tubularna reapsorpcija Ca; hemijski glasnici u mnogim organima	Manjak: Rahitis (ponekad s tetanijom), osteomalacija Toksičnost: Anoreksija, zatajenje bubrega, metastatske kalcifikacije
Grupa vitamina E (α-tokoferol, ostali tokoferozi)	Intracelularni antioksidans, uništava slobodne radikale u biološkim membranama	Manjak: Hemoliza eritrocita, neurološki poremećaji, kreatinurija Bolest belih mišića Degeneracija epitela u testisu Odumiranje i resorpcija embriona Yellow fat disease Distrofija jetre prasadi Mramorno srce kod prasadi Toksičnost: Sklonost krvarenju, povećana opasnost od prevremene smrti
Grupa vitamina K (filohinon, menakinoni)	Stvaranje protrombina, drugih faktora koagulacije i belančevina kosti	Manjak: Krvarenje zbog manjka protrombina i drugih faktora, osteopenija
Biotin (vitamin H)	Karboksilacijske reakcije	Manjak: Dermatitis, glositis, metabolička acidoza, smanjena nosivost kod živine

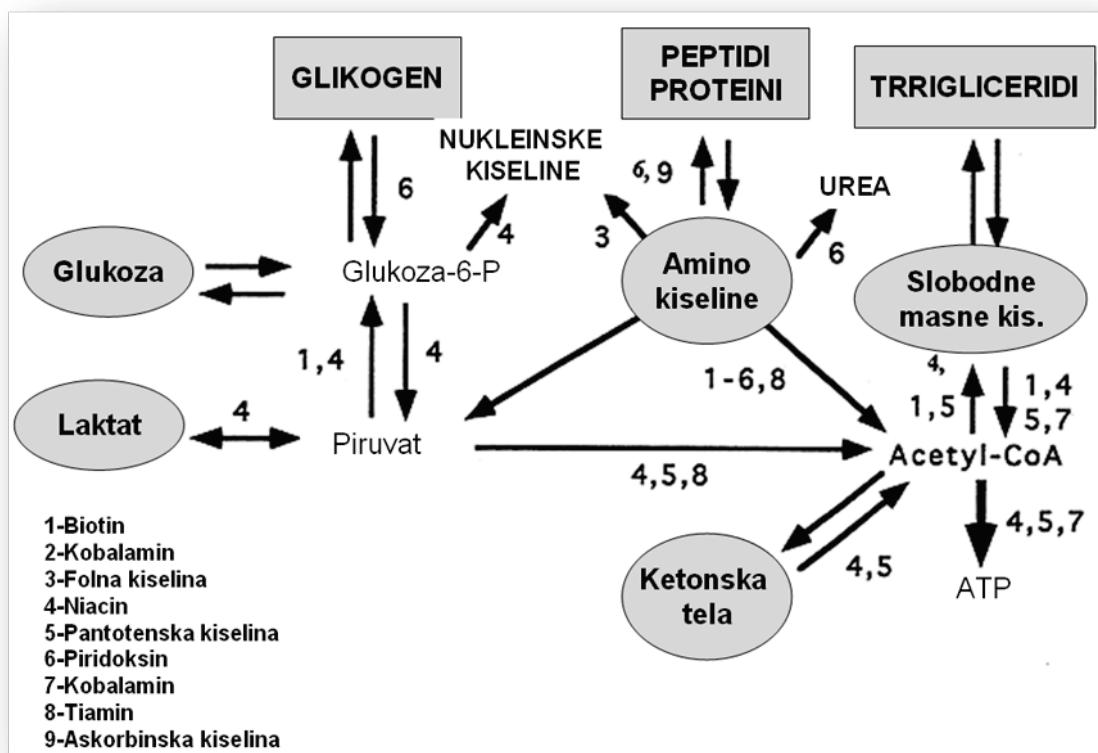
Folat (folna kiselina)	Sazrevanje eritrocita; sinteza purina, pirimidina i metionina; razvoj fetalnog nervnog sistema	Manjak: Megaloblasna anemija, urođeni defekti neuralne cevi
-------------------------------	--	--



Slika 51. Strukture vitamina

Uloga vitamina u opštim metaboličkim tokovima – U velikom broju istraživanja peripartalnog metabolizma krava dokazuje se uticaj vitamina na metaboličke procese. Istraživanja u in vivo u in vitro uslovima pokazuju da niacin (B3 vitamin) dat u periodu zasušenja smanjuje stepen lipidne mobilizacije, što se ogleda u smanjenoj koncentraciji neestefifikovanih masnih kiselina u krvi krava tokom rane laktacije. Pored navedenog kod krava pre teljenja opada koncentracija glukoze, dok nema promene u koncentraciji insulina. Ovi rezultati pokazuju da upotreba niacina pomaže u zaštiti peripartalnog metabolizma tako da redukuje rezistenciju tkiva na insulin. Poznato je da niacin pomaže u prevenciji ketoze kod krava, upovo zbog toga što pomaže u upotrebi glukoze i ketonskih tela u perifernim tkivima krava. Upotreba holina kod kava smanjuje stepen akumulacije triglicerida u hepatocitima u periodu rane laktacije, koja nastaje kao rezultat obrade većih količina neestefifikovanih masnih kiselina koji su došli krvotokom iz masnih depoa. Uticaj hidrosolubilnih vitamina na metabolizam ugljenih hidrata, masti i proteina prikazan je na slici 15. Kada se radi o inflamatornom odgovoru tkiva poznato je da broj

somatskih ćelija u mleku krava (koji je povećan kod inflamacije vimena) negativno korelira sa koncentracijom selena i cinka, ali i vitamina E i C. Koncentracija vitamina A je niža kod krava sa izraženim inflamatornim profilom koji se odlikuje porastom koncentracije proteina akutne faze, padom koncentracije holesterola i promenama u leukocinoj formuli u pravcu upale. Takođe je dobro dokumentovana činjenica da krave sa smanjenom koncentracijom vitamina A i E češće pate od zaostajanja posteljice i ovarijalnih cista. Aplikacija biotina kod krava redukuje nastanak šepavosti kao posledica oboljenja bele linije. Ovo oboljenje je u vezi sa subkliničkim laminitisom, kada se produkuje rožina slabijeg kvaliteta pa slabi veza između tabana i noseće linije. Aplikacija mineralno-vitaminskih kompleksa pozitivno utiče na produktivne osobine krava (proizvodnja mleka i reproduktivna svojstva).



Slika 52. Uticaj hidrosolubilnih vitamina na metaboličke procese

Uticaj niacin na metaboličke tokove, oksidativni stres i inflamaciju kod krava – Vitamin niacin je od velike važnosti za energetski metabolizam. Fiziološki niacin se inkorporira u koenzimu nikotinamid adenin dinukleotid (NAD) i nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADP). Oni učestvuju u brojnim metabolitičkim procesima: a) u anaboličkim putevima (NADPH/NADP) kao što su sinteze lipida inukleiniskih kiselina, NADPH je neophodan kao redukujući agens i b) u kataboličkim putevima (NADH/NAD). NAD učestvuje u velikom broju oksidativno-reduktacionih reakcija kao nosilac elektrona i on može primiti ili donirati elektrone u

reakcijamaredukcije, odnosno može učestvovati kao oksidirajući agens NAD+ i primiti elektron, tako on postaje redukovani i formira se NADH i postaje redukujući agens i donira elektron NADH i postaje oksidisan i formira se NAD. Pored toga NAD je izvor adenin dinukleotid fosfat (ADP)-riboze za modifikaciju proteina. On je prekursor za dva sekunadna glasnika (cADP-riboza i nikotinska kiselina adenin dinukleotid fosfat) koji stimulišu povećavanje intracelularne koncentracije kalcijuma. Zato oni igraju važnu ulogu u mnoštvu metabolitičkih puteva. Sa druge strane utvrđeno je da kada se nikotinska kiselina aplikuje u mnogo većim dozama ispoljava još jedan fiziološki efekat a to je sposobnost da supresira lipolizu. Niacin se nalazi u formi dva vitamera: nikotinska kiselina i nikotinamid. Obe forme imaju slične nutritivne karakteristike, i obe se mogu upotrebiti za sintezu NAD-a ali imaju različne biološke proporcije, samo nikotinamid može biti reaktivna komponenta.

Nikotinamid je reaktivna polovina NAD i NADP koji su koenzimi (kosubstrati) velikom broju oksidativnih i reduktivnih reakcija. Enzimi koji sadrže NAD i NADP su važne veze u seriji reakcija u metabolizmu ugljenih hidrata, proteina i masti. Ovi koenzimi su involvirani u mehanizam transfera vodonika u živim ćelijama, uključujući više od 200 reakcija metabolizma ugljenih hidrata, masnih kiselina i amino kiselina. Najvažnije metaboličke reakcije koje katalizuju NAD i NADP su: metabolizam ugljenih hidrata (glikoliza-anaerobna i aerobna oksidacija glukoze, Krebsov ciklus), metabolizam lipida (sinteza glicerola i razlaganje glicerola, oksidacija masnih kiselina i sinteza masnih kiselina, sinteza steroida), metabolizam proteina (degradacija i sinteza amino kiselina, oksidacija uglenih lanaca putem Krebsovog ciklusa). Koenzimi NAD-a i NADP-a mogu biti sintetizovani iz: vitamera niacin, triptofana i hinolonske kiseline. Glavna uloga jetre je da sintetiše NAD(P) iz triptofana, preko hidrolize da bi se oslobodio niacin za iskorišćavanje u ekstra hepaticnim tkivima. Mišići, mozak i u manjoj meri testisi su sposobni da uzmu nikotinamid iz krvotoka i da ga iskoriste bez predhodne deaminizacije. Koenzimi nikotinamid nukleotida su katabolizovani iz četiri enzima: NAD pirofosfataze, NAD glikohidrolaze, ADP-riboziltransferaze, poli(ADP-riboza)polimeraze. U normalnim uslovima ima veoma malo ili uopšte nema urinarne ekskrecije nikotinamida ili nikotinske kiseline, jer su oba vitamera aktivno reapsorbovana iz glomerularnog filtrata. Samo kada je koncentracija veoma visoka a transportni mehanizmi zasićeni može doći do ekskrecije. N¹-metil nikotinamid i metil piridon karboksamid su glavni urinarni metaboliti nikotinamida kod ljudi, pacova i svinja. Kod herbivora niacin najverovatnije nije metaboliziran sa metilacijom, već se izlučuje nepromenjen.

NEFA su glavne komponente triglicerida, koje se sastoje od tri masne kiseline povezane za glicerolom i glavni su depo masti u organizmu. Sa hidrolizom skladištenih triglicerida (masti) preko hormon osetljive lipaze u masnom tkivu, oslobođa se NEFA i glicerol. Plazmatska koncentracija NEFA je povišena kod mlečnih krava za vreme peripartalnog perioda. Krava mobilise masne kiseline iz adipoznog tkiva kao odgovor metaboličkih promena i negativnog energetskog bilansa šta je karakteristično za peripartalni period kod mlečnih krava. Visoki influks NEFA u jetru je veći od njegovog oksidativnog kapaciteta što rezultira sa skladištenjem NEFA kao triglycerida u hepatocitima i u mišićima. Ovakve promene dovode do depresije u uzimanju hrane i metaboličkih promena.

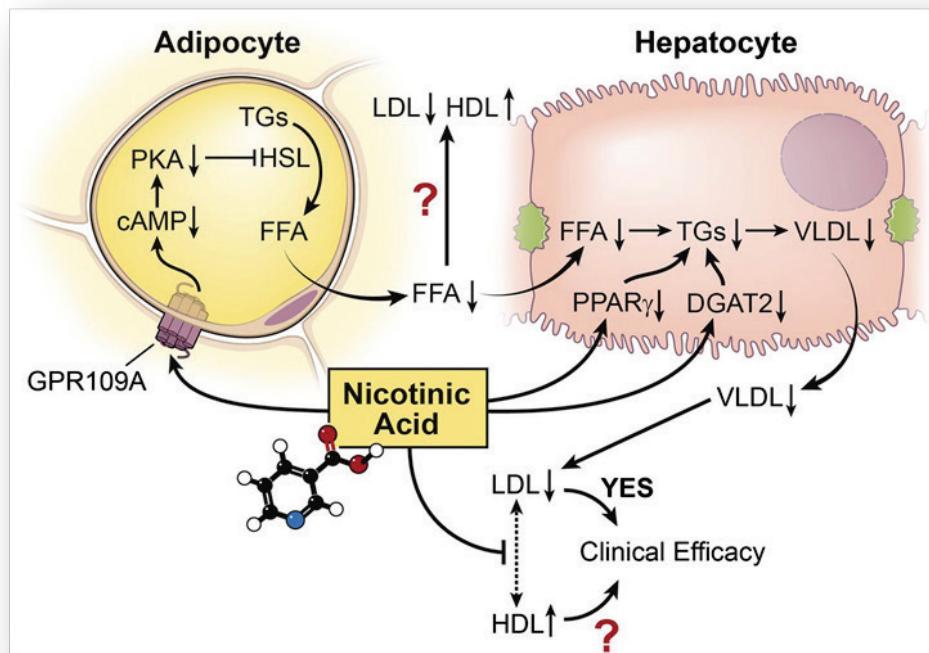
Danas je identifikovan celularan receptor nikotinske kiseline preko koga se ispoljava antilipolitički efekat i on se obeležava kao GPR109A (analogan humanom HM74A i mišjem PUMA-G) [29, 30]. Visok afinitet HM74A za nikotinsku kiselinsku je razlog za terapeutski efekat nikotinske kiseline preko inhibicije adenil ciklaze i redukcije intracelularnog nivoa cAMP u adipocitima. *In vivo* studije pokazuju da aplikacija farmakoloških doza nikotinske kiseline smanjuje nivo plazmatske NEFA tako što inhibiše lipolizu kod goveda. Ovakav antilipolitički potencijal nikotinske kiseline najverovatnije se ostvaruje preko delovanja na niacinski receptor GPR109A. Nedavno je dokazano da GPR109A antilipolitički put, koji je već opisan kod drugih vrsta životinja, postoji u funkcionalnoj formi i kod goveđeg tkiva u *in vitro* uslovima. Sa druge strane nikotinamid ima veoma mali afinitet vezivanja sa GPR109A. Aktivacija GPR109A sa nikotinskom kiselinom dovodi do inhibicije aktivnosti adenalin ciklazete do smanjenja koncentracije cAMP u ćelijama. Smanjen cAMP u adipocitima dovodi do posledične inaktivacije protein kinaze A i smanjenja fosforilacije hormon osetljive lipaze i time do redukcije lipolize. Receptor GPR109A ima u adipoznom tkivu i imunim ćelijama, kod goveda su pronađeni i u mišićima, mozgu, i jetri. Endogeni ligand kod ljudi za GPR109A je BHB, a nikotinamid reaguje kao slab agonist i nema sposobnost da promeni lipidni profil u plazmi. Kod goveda GPR109A ligand, nikotinska kiselina, nikotinamid i BHB, pokazali su različiti nivo efikasnosti u indukovanoj antilipolizi u *in vitro* uslova. Nikotinska kiselina smanjuje fosforilaciju hormon senzitivne lipaze i tako redukuje lipolitički odgovor, nikotinamid nije sposoban da suprimira lipolitičku aktivnost kod goveđeg tkiva u *in vitro* uslovima, a BHB samo u najvećoj koncentraciji indukuje značajno smanjenje u oslobađanju glicerola i fosforilaciju hormon senzitivne lipaze.

Pored lipolize i ketogeneze niacin ima značajan uticaj na lipidnu peroksidaciju i oksidativni stress. Oksidativni stres je stanje u organizmu koje se javlja kada prooksidansi (slobodni radikali) nadvladaju mehanizme antioksidativne zaštite organizma i on se dešava u metaboličkom stresu krava rokem peripartalnog perioda. Najčešće nastaje u uslovima kada u organizmu postoji povećana produkcija slobodnih radikala i smanjena sposobnost organizma za njihovu neutralizaciju. Proces oksidacije je deo regulatornog biohemiskog funkcionisanja naših tela u procesu stvaranja energije koja nam je neophodna za život. Tokom ovih procesa stvaraju se slobodni radikali koji imaju svoje fiziološke pozitivne funkcije. Problem nastaje kada se poremeti fiziološka ravnoteža i kada otkažu prirodni mehanizmi odbrane pa nivo slobodnih radikala počne da prevaziđa kapacitet organizma da ih neutrališe, što menja oksidativni status i telo ulazi u zonu pravog oksidativnog stresa, što je stanje visokog rizika za nastajanje najrazličitijih poremećaja i bolesti. Utvrđivanje stepena oksidativne opterećenosti vrši se merenjem koncentracije odnosno aktivnosti oksidanasa (pro-oksidanasa) i antioksidanasa. Prooksidansi su svi oni metaboliti koji sadrže reaktivni molekul koji u poslednjoj atomskoj orbiti ima jedan nespareni elektron, preko kog ulaze u oksido-redukcione reakcije (eng. ROM, reactive oxygen metabolites). Reaktivni molekuli se mogu ugraditi u celularne strukture, genetičke i ili gradivne gde dovode do značajnih funkcionalnih promena.

Za peripartalni period kod krava najznačajniji su oni reaktivni molekuli koji nastaju u procesu intenzivne lipidne mobilizacije. Neesterifikovane masne kiseline predstavljaju prilično reaktivne molekule koji su skloni oksidaciji i reakciji sa slobodnim radikalima. Masti se smatraju

najboljim indikatorom oksidativnog stresa.¹¹⁰ Malondialdehid (MDA) je produkt reakcije između slobodnih radikala i poluzasićenih masnih kiselina. On brzo reaguje sa tiobarbiturnom kiselinom dajući reaktivnu supstancu tiobarbituratne kiseline (eng., TBARS, thiobarbituric acid reactive substances). Koncentracija MDA i/ili TBARS značajno je povišena u periodu posle teljenja kod mlečnih krava i pozitivno korelira sa koncentracijom NEFA i BHB. Niacin pokazuje svoj antioksidativni efekat tako što smanjuje lipolizu i lipidnu peroksidaciju, a drugi način je što učestvuje u konverziji oksidovanog glutationa (GSSG) u redukovani formu (GSH) putem glutation reduktaze (GR) kada opada NADH+H+/NADP+ odnos a dolazi do porasta sadržaja NAD+. Aplikacija niacin povećava koncentraciju NAD o čemu je ranije bilo reči.

Inflamacija je zajednički imenitelj za veći broj procesa koji se ispitivani u peripartalnom periodu. Naime, povećana lipoliza kod krava može dovesti do odavanja veće količine proinflamatornih citokina iz masnog tkiva koji se nazivaju adipokini, a najvažniji je tumor nekroza faktor alfa (TNF- α). Aplikacija niacina dovodi do redukovanja TNF- α , IL-6 i aktivacije NF- κ B u plućima i bubrežima pacova. U monocitima niacin suprimira NF- κ B signalni put dovodeći do redukcije proinflamatornih medijatora TNF- α , IL-6 and MCP-1, a inhibira i hemotaksu monocita. Niacin redukuje koncentraciju CRP (C-reactive protein), a smanjuje i zastupljenost makrofaga u jetri i inflamaciju hepatocita što je razlog smanjene produkcije proteina akutne faze. Antiinflamatorni efekat niacina je povezan sa aktivacijom receptora za niacin.



Slika 53. Uticaj niacina na metabolizam masti u adipocitima i hepatocitima
(izvor: doi.org/10.1194/jlr.R040592)

PATOFIZIOLOGIJA POREMEĆAJA METABOLIZMA UGLJENIH HIDRATA

Glukoza je značajan izvor energije za ćelije organizma. Ćelije kao što su neuroni, eritrociti, ćelije mrežnjače i germinativnog epitela gonada koriste isključivo glukozu kao izvor energije. Održavanje glikemije je jedan od značajnih parametara homeostaze, pa se kaže da je izoglikemija važan pokazatelj stalnosti organizma. Manjak glukoze povlači za sobom niz metaboličkih promena, kako bi se energija nadomestila iz drugih izvora u organizmu. Višak glukoze deponuje se u ćelijama, naročito mišiću i jetre. Glukoza služi kao prekursor za sintezu različitih jedinjenja i to pre svega masnih kiselina, aminokiselina i glikoproteina. Glukoza ima i druge značajne uloge u procesu održavanja homeostaze. Naime, zbog male molekulske mase i velike osmotske aktivnosti glukoza je značajan faktor u održavanju osmolarnosti ekstracelularne tečnosti.

Poremećaji u metabolizmu glukoze su: hipoglikemija i hiperglikemija.

Hipoglikemija – nastaje kao posledica smanjenog unosa hrane i negativnog energetskog bilansa kod životinja. Smatra se da hipoglikemija postoji ako je koncentracija glukoze ispod 3,6 mmol/l za nepreživare, odnosno 2,2 mmol/l za preživare. Značajan pad glikemije dovodi do promena i razdražljivosti nervnih ćelija i do kome. Kao posledica hipoglikemije dolazi do smanjenje sekrecije insulina (usled alfa adrenergičkog delovanja), a kao posledica ovakvog stresnog stanja organizam aktivira sve druge hormone koji su kontraregulatorni insulinu kako bi se povećala koncentracija glukoze, povećava lipolizu i smanjuje mišićno preuzimanje glukoze (usled beta adrenergičkog delovanja). Tako epinefrin i norepinefrin deluju na hepatocite i stimulišu razlaganje glikogena kako bi se stvorio dovoljan pul glukoze. Glukagon inhibira sintezu glikogena i podstiče glikolizu i glukoneogenezu. Glukokortikosteroidi su povišeni kada hipoglikemija traje više sati, a ovi hormoni pokazuju suprotno dejstvo od insulina na ćelijskom nivou.

Hipoglikemija je poznata kod krava u ranoj laktaciji (što će biti opisano u poglavljju Poremećaj metabolizma ugljenih hidrata i masti preživara), kao i kod prasadi na sisi. U oba slučaja postoji smanjen unos hrane u odnosu na realne potrebe i negativni energetska bilans kao okidač. Hipoglikemija prasadi može nastati kao posledica mastitisa krmače kada prasad ne unose dovoljno hrane. Pored navedenog, neadekvatno niska temperatura u prasilištu dovodi do značajnog trošenja energije i iscrpljivanja rezervi glikogena kod prasadi pa se javlja hipoglikemija. Prasad u prvim danima života imaju slabo razvijen sistem glukoneogeneze. Takođe, prasad povećavaju svoju telesnu masu veoma brzo posle prašenja, pa im je potreban optimalan dotok energije. Interesantno je napomenuti da je čest simptom hipoglikemije proliv, pa u ovim slučajevima treba pored terapije antibioticima, kako bi se sprečila disbioza creva aplikovati peroralno i glukoza.

Hiperglikemija – Povišenje koncentracije šećera u krvi nastaje prirodno posle obroka (postprandijalno) ili u okviru akutne stresne reakcije. Postprandijalna hiperglikemija dva sata po

obroku nestaje zbog aktiviranja kompenzatornih mehanizama. Povišene vrednosti glukoze postoje i kod metaboličkog sindroma, kada nastaje kompleks poremećaja metabolizma ugljenih hidrata i masti. Višak glukoze u krvi se pod dejstvom insulina deponuje u jetru u vidu glikogena. Kada se popune depoi glikogena u hepatocitima, višak glukoze se razlaže, uz obrazovanje piruvata, koji ima različite metaboličke slike. On može u oksidativnoj dekarboksilaciji da pređe u *acetil-KoA*, koji se koristi za sintezu masnih kiselina *de novo*. Sintetisane masne kiseline hepatociti ugrađuju u lipoproteine (VLDL) koji ih prenose do depoa u masnom tkivu. Tu insulin stimuliše njihovo deponovanje u obliku triglicerida. Višak masti nataložen u masnom tkivu, dovodi do pojave gojaznosti. Porast glikemije iznad fizioloških granica izaziva osmotsku diurezu, povećanje osmolarnosti krvi i dehidriraciju tkiva. Nedostatak cirkulišućeg insulina usled disfunkcije endokrinog pankreasa dovodi do poremećaja u metabolizmu ugljenih hidrata, masti i proteina i razvoja *diabetes mellitus-a* koji je praćen hiperglikemijom.

Tipično oboljenje koje je praćeno hiperglikemijom je šećerna bolest (*diabetes mellitus*). Šećerna bolest se javlja kao: insulin zavisni dijabetes (tip I) i insulin nezavisni dijabetes (tip II).

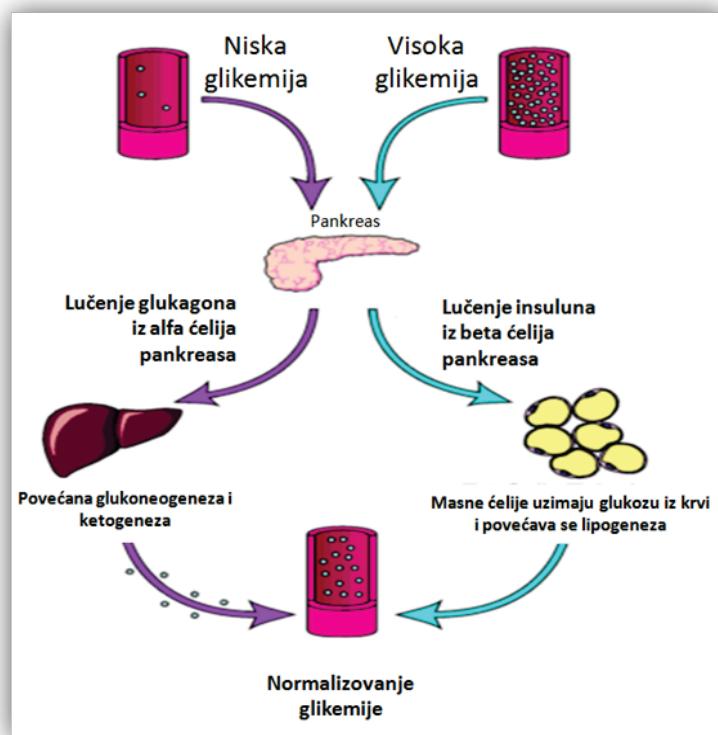
Insulin zavisni dijabetes nastaje kao posledica smanjene produkcije insulina, koja se dešava kao posledica: urođene hipoplazije pankreasa (autozomna recesivna mutacija), gubitak beta ćelija (kod akutne ili hronične upale pankreasa), imunološki posredovanog razaranja ćelija pankreasa i idiopatski (nepoznata etiologija). Kod dijabetesa postoji hipergradijent glukoze koja je trajna ($>10 \text{ mmol/l}$). Klinički se dijabetes odlikuje 3P znacima: polidipsija, poliurija i polifagija. Polidipsija nastaje kao posledica ćelijske dehidratacije, jer se povećava koncentracija glukoze u intersticijumu, što povećava osmokoncentraciju ekstraćelijske tečnosti, kada tečnost posledično izlazi iz ćelija. Zbog prolaska glukoze kroz gromelure i tubule i njene izražene osmotske aktivnosti dolazi do dodatnog povlačenja vode iz organizma kada se javlja poliurija, a ovakvo stanje dodatno potencira dehidraciju. Nedovoljan ulaz hranljivih materija dovodi do signaliziranja centru za sitost, kada životinje povećano unose hranu. Međutim, zbog prilagođavanja metabolizma i korišćenja masti kao izvora energije može doći do lipolize i progresivnog mršavljenja životinje u dijabetusu. Povećano metabolisanje masti dovodi stvaranju ketonskih tela, koja se ograničeno mogu metabolisati, kada dolazi do ketoacidoze. Kao posledica dijabetesa dolazi do epileptiformnih napada, jer nema glukoze u ćelijama. Višak ekstracelularne glukoze dovodi do oštećenja krvnih sudova i angiopatija pre svega u bubrežima, a dolazi i do oštećenja perifernih nerava (mada su ovi nalazi češći kod ljudi). Interesantno je da tokom dijabetesa dolazi do katarakte, jer je očno sočivo insulin nezavisno, pa sočivo apsorbuje višak glukoze, koji metabolije u sorbitol, a on dovodi do hipertonije i zadržavanja vode u sočivu. Dalje, dijabetes može da pokrene i slab inflamatorični odgovor organizma.

Dijabetes mellitus tip II je insulin nezavisni dijabetes, što znači da uprkos prisustvu dovoljne kolecine insulina u krvotoku nema dovoljnog ulaska glukoze u ćelije. Ovakvo stanje ima brojne uzroke, a samo po sebi može biti uvod u dijabetes tipa I. Dijabetes tipa II u svojoj osnovi ima postojanje insulinske rezistencije organizma. Insulinska rezistencija predstavlja stanje u kome je smanjen biološki efekat insulina, kada kompenzatorno može doći do povećanja njegove koncentracije. Insulinska rezistencija se karakteriše smanjenim odgovorom insulina na glukozu tj. smanjenom funkcijom beta ćelija pankreasa (eng., *insulin hyporesponsiveness*) i/ili

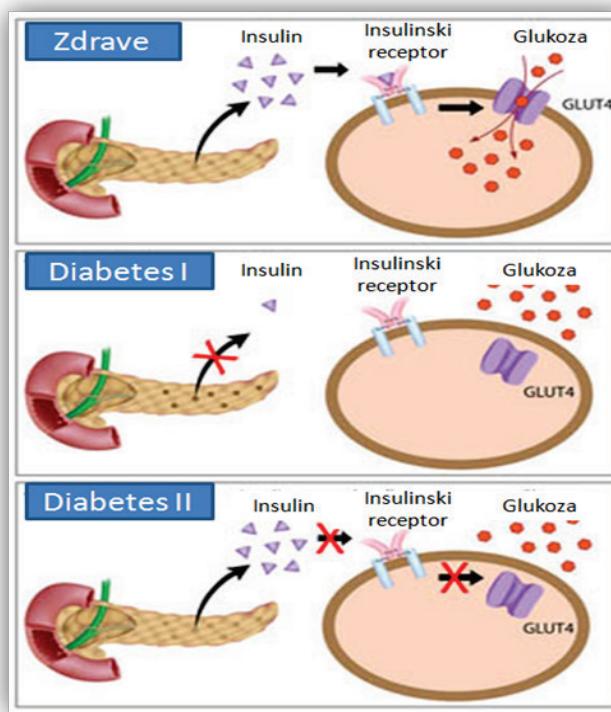
smanjenom osetljivošću glukoze na insulin tj. smanjenim ulaskom glukoze u tkivo pod dejstvom insulina (eng., *insulin sensitivity*). Sa aspekta receptora insulinska rezistencija može biti prereceptorska (smanjena sekrecija i/ili povećana degradacija insulina), receptorska (smanjen broj receptora i/ili smanjen njihov afinitet za vezivanje insulina) i postreceptorska (defekt u ćelijskoj signalizaciji i translokaciji transportera za glukozu). Uzroci insulinske rezistencije su mnogobrojni: gojaznost i povišena koncentracija masnih kiselina u krvotoku, delovanje polnih hormona (kod polnog ciklusa ženki, posebno uticaj progesterona može doprineti dijabetesu tipa II), delovanje glukokortikoida (kod Kušingove bolesti), delovanje somatotropnog hormona (kod akromegalije i gigantizma). Gojaznost je takođe značajan faktor rizika za pojavu dijabetesa kod mačaka, pasa i ljudi. Dijabetes melitus tipa II kod ugojenih životinja može da nastane usled smanjenog broja insulinskih receptora ili zbog njihovog oštećenja, što dovodi do hiperinsulinemije i smanjenog iskorišćavanja glukoze. Insulinska rezistencija je dobro izučena kod krava u ranoj laktaciji što će biti opisano u poglavljju koje se odnosi na poremećaj metabolizma ugljenih hidrata i masti kod preživara. Iako dijabetes tipa II može dugo trajati, imati prolazne simptome, on može da se značajno iskomplikuje i doveđe do dijabetesa tipa I, zbog iscrpljivanja rezervi insulina, a dalja patogeneza je ista kao kod dijabetesa tipa I.

Tabela 15. Uzroci i simptomi dijabetesa tipa I i II

	Uzroci nastanka	Simptomi
Tip 1 (insulin zavisni tip dijabetesa)	cirkulišući insulin praktično odsutan, glukagon je povišen i β -ćelije pankreasa ne mogu da odgovoreni na jedan stimulus. tri glavna ciljna tkiva na insulin (jetra, mišići i masno tkivo) ne mogu da apsorbuju hranljive sastojke iz svojih depoa oslobađaju glukozu, aminokiseline i masne kiseline u krvotok	povećana diureza, noćno mokrenje, žed, zamagljenje vida, gubitak težine (uprkos normalnom ili povećanom apetitu), umor, slabost, posturalna hipotenzija i u zavisnosti kako je bolest nastupila i klinička slika će biti ili maksimalno ili minimalno izražena
Tip 2 (insulin nezavisni tip dijabetesa)	Smanjena osetljivost na insulin dve osnovne grupe pacijenata sa tipom 2 dijabetesa: gojazni i negojazni tip.	podmukli početak bolesti može biti asimptomatski godinama, posebno kod gojaznih osoba gde se bolest najčešće otkriva slučajno Negojazni pacijenti sa blagom formom dijabetesa nemaju karakterističan fizikalni nalaz u vreme otkrivanja dijabetesa



Slika 54. Prilagođavanje na hipoglikemiju i hiperglikemiju



Slika 55. Odnos insulina, insulinskih receptora, nosača za glukozu GLUT4 kod zdravih jedinki i obolelih od dijabetesa tipa I i II

Glukozurija

Glukozurija je pojava povećane ekskrecije glukoze putem urina. Koncentracija glukoze u glomerularnom filtratu jednaka je koncentraciji u arterijskoj plazmi. Pod normalnim uslovima, glukoza se skoro potpuno reapsorbuje u tubulima i vraća u cirkulaciju. Važno je napomenuti da u stanjima u kojima se znatno smanjuje brzina glomerularne filtracije (oštećenje glomerula u dijabetesu, dehidratacija, šok) količina glukoze koja dospe u tubule može da bude normalna uprkos visokoj koncentraciji u plazmi, pa da se zbog toga glukozurija ne javi iako je nivo glukoze u krvi iznad bubrežnog praga. Kapacitet tubula da reapsorbuje glukozu, tj. količina glukoze koja može da se reapsorbuje u jedinici vremena, ograničen je, pa pojava abnormalnih količina glukoze u urinu može da bude posledica: 1) povećanja količine glukoze koja dospeva u tubule u jedinici vremena (količina glukoze koja dospeva u tubule u minuti jednaka je proizvodu između minutnog volumena glomerularnog filtrata i koncentracije glukoze u filtratu, tj. arterijskoj plazmi). Glukozurija ovog tipa je uvek posledica povećanja koncentracije glukoze u krvi iznad tzv. „bubrežnog praga“). 2) smanjenja kapaciteta tubula za reapsorpciju glukoze (reapsorpcija glukoze u tubulima se odvija mehanizmom aktivnog transporta, pa razni poremećaji funkcije ovog transportnog mehanizma mogu dovesti do „sniženja bubrežnog praga“)

Uzroci glukozurije bez hiperglikemije: Renalna glukozurija – posledica naslednog defekta u transportnom mehanizmu u tubulima; Fankonijev sindrom – obimni poremećaj funkcije tubula, poremećaj reapsorpcije glukoze je udružen sa poremećajem reapsorpcije aminokiselina, organskih kiselina i fosfata; „Alimentarna“ glukozurija – posle uzimanja većih količina šećera, posledica sniženja „bubrežnog praga“ ili ubrzane apsorpcije; Glomerulonefritis i nefroza – usled degenerativnih promena u bubrežnom epitelu; Nepodnošljivost glukoze i galaktoze – poremećaj transporta u tubulima i tankom crevu, javlja se i malapsorpcija glukoze i galaktoze. Uzroci hiperglikemijeske glukozurije: diabetes mellitus – kod teškog diabeta ili povremeno kod blažeg oblika bolesti, obično posle obroka bogatog ugljenim hidratima; hipertiroidizam – kod 25-35% pacijenata kao posledica povećane brzine apsorpcije glukoze ili poremećaja tolerancije glukoze; hiperfunkcija nadbubrežne žlezde – kod Kušingovog sindroma i feohromocitoma; hiperpituitarizam – povremeno kod 25-40% pacijenata sa akromegalijom; glukozurija u trudnoći – kod 25%, u kasnijem graviditetu

Glikogenoze

Glikogenoze su grupa urođenih poremećaja kod kojih dolazi do akumulacije glikogena ili srodnih jedinjenja u raznim organima: jetri, bubrežima, srcu, mišićima. Ova oboljenja su prouzrokovana deficijencijom nekog od enzima koji učestvuje u sintezi ili razlaganju glikona. U zavisnosti od vrste materijala koji se nagomilava, mesta akumulacije i enzima čijim su deficitom prouzrokovane, glikogenoze se dele na: Tip 1 (von Gerkeova bolast), Tip 2 (Pompeova bolest), Tip 3 (granična dekstrinoza), Tip 4 (amilopektinoza), Tip 5 (Mek Ardleova bolest), Tip 6 (Hersova bolest) i dr.

PATOFIJOLOGIJA POREMEĆAJA METABOLIZMA MASTI

Masti ili lipidi su biomolekuli, koji su veoma heterogeni i koji ulaze u morfološku osnovu organizma, ali imaju i brojne aktivne fiziološke uloge. Oni su nerastvorljivi u vodi i čine lipidni dvosloj ćelijske membrane, a sa druge strane imaju značajnu ulogu u čuvanju metaboličke energetske rezerve organizma, imaju značajnu ulogu kao enzimski kofaktori, zatim u fiziologiji hormona (holesterol kod steroidnih hormona i delovanja vitamina D) i intracelularnih glasnika.

Lipidi se mogu podeliti na različite načine, a sa kliničkog aspekta dele se na: masne kiseline, sterole (holesterol) i acilglicerole (triglyceridi).

Varenje i metabolizam lipida – Prilikom varenja masti iz hrane dolazi do njihove emulgacije (razbijanje krupnijih masnih agregata na sitnije kapljice). Potom se molekuli triglycerida enzimski razgrađuju do monoglycerida i masnih kiselina. Značajnu ulogu u ovom procesu imaju soli žučnih kiselina i pankreasna lipaza. Delovanje enzima omogućuje formiranje fluksa masnih kiselina. Masne kiseline i monoglyceridi ulaze u enterocite. U enterocitima dolazi do resiteze triglycerida. Triglyceridi se pakaju u Godžijevom aparatu zajedno sa holesterolom, fosfolipidima i apoproteinima u čestice zvane hilomikroni. Hilomikroni ne ulaze direktno u kapilarni krvotok već se putem egzocitoze prenose u limfne sudove crevnih resica. Limfa zaobilazi jetru i putem ductus-a thoracicus-a dospeva u periferne kapilare mišićnog, masnog i plućnog tkiva. Pod dejstvom lipoprotein lipaze endotelnih ćelija hilomikroni hidrolizuju, pa masne kiseline oksidišu u mišićima ili se deponuju u masnom tkivu. Potom ostaci hilomikrona odlaze u jetru gde se metabolišu.

Hilomikroni su transportni oblici lipida iz egzognog metabolizma lipida. Hilomikroni se stvaraju u tankom crevu iz triglycerida, veoma malih količina holesterola i fosfolipida, kao i od apoproteina sintetisanih u enterocitima. Imaju kratak poluživot, od petnaestak minuta, i predstavljaju transportni oblik egzogenih lipida.

Obzirom da su lipidi nerastvorljivi u vodi, oni se kroz organizam transportuju kao makromolekularni kompleksi zvani lipoproteini. Masne kiseline se transportuju vezane za albumine. Slobodne masne kiseline su vezane za serum albumine i u toku gladovanja 25-50% energije dobija se iz njih. Lipoproteini vrlo niske gustine – VLDL (Very Low Density Lipoprotein) predstavljaju transportni oblik triglycerida iz jetre u ekstrahepatična tkiva. Mehanizam formiranja VLDL je veoma sličan obrazovanju hilomikrona u enterocitima (jetra i crevo su jedina tkiva koja sekretuju masti u obliku čestica). VLDL se stalno stvaraju u jetri. Sadrže velike količine triglycerida sintetisanih u jetri, malo holesterola, fosfolipida i apoproteine B, C i E klase. Iz jetre dospevaju u krv i katabolišu se pod dejstvom lipoprotein lipaze. Lipoproteini niske gustine – LDL (Low Density Lipoprotein) nastaju intravaskularnim razlaganjem VLDL. Bogati su holesterolom i apoproteinima B klase. Njihov katabolizam se odigrava u mnogim tkivima, čije ćelije imaju specifične LDL-receptore: fibroblasti, glatka mišićna vlakna, adipociti, endotelne ćelije i dr. Lipoproteini velike gustine – HDL (High Density Lipoprotein) se sintetišu u jetri, bogati su proteinima, a u toku svoga nastajanja primaju

ipoprotein A iz hilomikrona. Njihova osnovna uloga je odstranjivanje holesterola iz perifernih tkiva i njegovo vraćanje u jetru. Ova vrsta lipoproteina ima zaštitni efekat protiv ateroskleroze. Postoje i lipoproteini srednje gustine IDL (Intermediary density lipoproteins). Glavne karakteristike lipoproteina pasa i mačaka date su u tabeli.

Apoproteini su proteini koji ulaze u sastav lipoproteina i imaju više uloga: čine sastavni deo lipoproteina, kofaktori su za lipoproteinsku lipazu i lecitin-holesterol acil transferazu, oni su ligandi za kontakte sa receptorima u tkivima. Uloga apolipoproteina data je u tabeli.

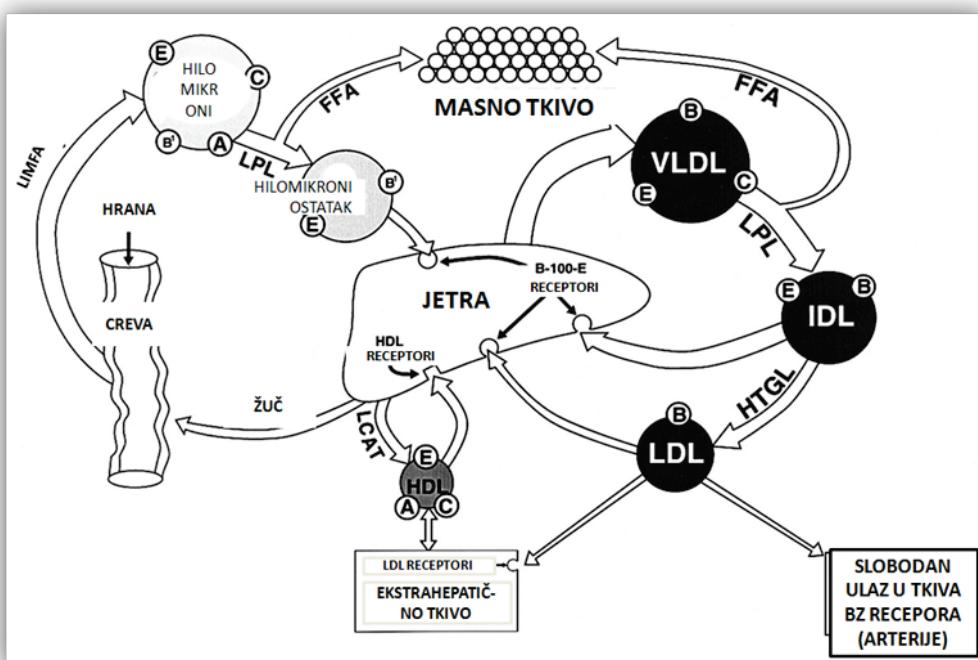
Lipoprotein lipaza (LPL) je enzim koji je vezan za endotel kapilara perifernih tkiva, koji ima ulogu u katabolizmu triglicerida hilomikrona i VLDL.

Tabela 16. Apolipoproteini, njihov sastav i glavna uloga kod ljudi

Apolipoprotein	Lipoprotein	Glavna metabolička funkcija
Apo AI	HDL, Hilomikroni	Strukturni, Aktivator LCAT (lecitin-holesterol aciltransferaza)
Apo AII	HDL, Hilomikroni	Nepoznato
Apo IV	HDL Hilomikroni	Nepoznato
Apo B48	Hilomikroni	Sekrecija hilomikrona od intestinalne mukoze do lakteala
Apo B100	VLDL, IDL, LDL	Sekretovanje VLDL u jetri, strukturni
Apo CI	Hilomikroni, VLDL, IDL, HDL	Nepoznato
Apo CII	Hilomikroni, VLDL, IDL, HDL	Aktivator lipoproteinske lipaze
Apo CIII	Hilomikroni, VLDL, IDL, HDL	Inhibitor lipoproteinske lipaze
Apo E	Hilomikroni, VLDL, IDL, HDL	Olakšava apsorpciju hilomikronskih ostataka
Apo (a)	Lipoprotein a	Nepoznato

Tabela 17. Karakteristike najvažnijih lipoproteina pasa i mačaka

Lipoproteini	Glavni lipidi	Glavni apolipoproteini	Veličina (nm)	Gustina (g/ml)
Hilomikroni	Trigliceridi hrane	B, C	75-1200	<0,96
VLDL	Endogeni trigliceridi	B, C, E	30-80	0,93-1,006
LDL	Fosfolipidi, Holsterol estri	B	18-25	1,019-1,087
HDL1 (samo psi)	Fosfolipidi, Holsterol estri	A, C, E	10-35	1,025-1,100
HDL2	Fosfolipidi	A, C, E	9-12	1,063-1,100
HDL3	Fosfolipidi	A, C	5-9	1,100-1,210



Slika 56. Transportni oblici lipida i njihovi receptori

Poremećaji u metabolizmu masti nastaju kao sniženje koncentracije lipida ili povišenje koncentracije lipida u krvi.

Malapsorpcija masti sa hipolipidemijom se javlja kao posledica nedostatka žučnih kiselina (žučno kamenje, ekstrahepatični ikterus, tumori i drugi faktori koji inhibišu lučenje žuči),

insuficijnecija pankreasa (pankreatitis, insuficijencija egzokrinog pankreasa) ili kao posledica poremećaja transporta kroz creva, kao posledica inflamatornih poremećaja u crevima, kada postoje problemi u čelijskoj membrani enterocita.

Postoje i drugi uzroci hipolipoproteinemije. Tako se kod povećanja endogene sinteze lipida u jetri smanjuje transport i oslobađanje lipida, kada dolazi do nastanka masne jetre, a u krvotoku postoji snižena koncentracija holesterola i triglicerida. Prilikom oslobađanja velike količine pankreasne lipaze u krvotok može doći do značajnog smanjenja koncentracije lipida u krvi.

Hiperlipidemija/hipolipoproteinemija nastaje kao posledica unosa hrane ili mobilizacije lipida pod dejstvom hormona.

Hiperlipidemija može nastati kao postprandijalna, koja je fiziološka. Ishrana sa obiljem ugljenih hidrata stimuliše lipogenezu, dok gladovanje ili unošenje veće količine masti smanjuje stepen sinteze masnih kiselina. Značajan uticaj na porast lipogeneze ima aktivnost enzima lipoprotein-lipaze, koji se nalazi na površini endotela krvnih kapilara u perifernim tkivima (izuzev u mozgu i jetri) koji razgrađuje trigliceride hilomikrona i VLDL, omogućavajući njihovo iskorišćavanje u adipocitima.

Insulin je jedini anabolički hormon koji stimuliše proizvodnju masnog tkva. Insulin destimuliše *de novo* sintezu masnih kiselina i istovremeno smanjuje stepen mobilizacije lipida. Niacin deluje antilipolitički i stimuliše lipogenezu. Hormoni koji imaju dejstvo suprotно insulinu (antiinsulinski hormoni) stimulišu lipolizu i mobilizacija masti. Lipolitički hormoni su: epinefrin i norepinefrin, glukagon, ACTH, kortikosteroidi, hormon rasta, tireoidni hormoni. Lipolitički hormoni aktiviraju intracelularnu hormon-senzitivnu lipazu u adipocitima koja hidrolizuje molekule triglicerida. U toku stresa, dolazi do porasta koncentracije FFA u krvnoj plazmi.

Hiperlipidemija kod pasa i mačaka najčešće podrazumeva porast koncentracije holesterola i triglicerida u krvotoku, a u zavisnosti od primarnog uzroka oboljenja, ovakva stanja mogu nastati kao posledica primena u produkciji i metabolizmu transportnih lipoproteina. U tabeli koja sledi dato je uporedno ispitivanje uzroka hiperlipoproteinemije, lipida koji su povišeni i klase lipoproteina koja je zahvaćena.

Metabolizam lipida i ugljenih hidrata u organizmu domaćih životinja su tesno povezani. Poremećaj u metabolizmu ugljenih hidrata se često udružuje sa promenama u metabolizmu lipida. Smanjenje količine glukoze koja služi za energetske potrebe ćelija često prate sledeće promene u metabolizmu masti: hiperlipidemija, koja nastaje zbog primarnog porasta koncentracije slobodnih masnih kiselina SMK (eng. free fatty acid, FFA) i sekundarnog povećanja sinteze, odnosno oslobađanja TG iz zdrave jetre, povećanje beta-oksidacije masnih kiselina, povećanje ketogeneze, smanjenje lipogeneze. Ovi procesi su posebno vidljivi kod dijabetesa, kada nastaje dijabetična ketoacidozna.

Metabolizam lipida je u tesnoj vezi sa inflamatornim odgovorom tkiva. Poznato je da u uslovima unosa veće količine hrane bogate mastima, pre svega u holesterolu, dolazi do blokiranja LDL receptora na hepatocitima, pa se LDL čestice nagomilavaju u krvi. Periferni monociti fagocituju LDL partikule i migriraju u subendotel arterija, u kojima se diferentiju u zrele

makrofage, transformišući se u penušave ćelije pod dejstvom slobodnih radikala, kada se razvija arteroskleroza i inflamacija.

Kod mlečnih krava je procenjen inflamatorni odgovor nakon teljenja na osnovu nivoa albumina, vitamina A i ukupnog holesterola (lipoproteinski indeks). Niže vrednosti holesterola znače veće zamašćenje jetre i kod takvih krava postoji veća koncentracija inflamatornih medijatora.

Tabela 18. Glavni primarni i sekundarni poremećaji lipida i lipoproteina kod pasa

Vrsta defekta	Uzrok defekta	Povišeni lipidi	Povišeni lipoproteini
Primarni poremećaji	Primarni defekti triglicerida	Triglycerid	VLDL, hilomikroni
	Primarni defekti holesterola	Holesterol	HDL (VLDL i LDL)
	Kombinovani defekti	Triglyceridi i holesterol	HDL1, LDL
Sekundarni poremećaji	Pankreatitis	Triglyceridi, možda holesterol	VLDL, hilomikroni, LDL, HDL1
	Hipotiroizam	Triglyceridi, holesterol	HDL1, VLDL, LDL,
	Hiperadrenokorticizam	Triglyceridi, holesterol	VLDL, LDL
	Diabetes mellitus	Triglyceridi, holesterol	VLDL
	Nefropatija sa gubitkom proteina	Holesterol, možda triglyceridi	Nepoznato
	Holestaza	Holesterol, triglyceridi	LDL
	Gojaznost	Triglyceridi, holesterol	VLDL, LDL, HDL
	Ishrana bogata mastima	Triglyceridi, holesterol	HDL1

PATOFIJOLOGIJA POREMEĆAJA METABOLIZMA PROTEINA

Danas postoje tehničke mogućnosti za ispitivanje svih faza metabolizma kod eksperimentalnih životinja pa čak do izvesnog stepena i kod ljudi. Kada govorimo o metabolizmu neke materije onda mislimo na njenu sudbinu u organizmu počev od unošenja ili sinteze do ekskrecije ili razgradnje. U organizmu životinje, ćelije za potrebe organizma sintetišu proteine, kako bi zadovoljile svoje metaboličke i gradivne potrebe, a pojedini tipovi ćelija sintetišu i sekretorne proteine. Proteini se u ćelijama razgrađuju pomoću lisozomalnih enzima ili enzima citoplazme, a njihova sinteza se odvija na ribozomima.

Najbolji uvid u metabolizam proteina se može stići određivanjem bilansa azota i kinetičkim praćenjem proteina i aminokiselina. Odnos anabolizma i katabolizma proteina kvantitativno predstavlja azotnu ravnotežu. Zdrava životinja se koristeći obilnu i raznovrsnu ishranu nalazi u azotnoj ravnoteži, u stanju u kome je količina azota, koja se svakodnevno unosi putem hrane, u ravnoteži sa količinom azota koji se izluči u obliku ureje i drugih azotnih jedinjenja u mokraći, znoju i fecesu. U određenim uslovima organizam može biti u stanju, bilo negativne, bilo pozitivne azotne ravnoteže. Kada u organizmu sinteza proteina dominira nad razlaganjem, kažemo da je azotna ravnoteža pozitivna, a negativna je kada katabolički procesi i gubitak proteina premašuju anaboličke procese.

Količina proteina, neophodna organizmu za održavanje azotne ravnoteže, zavisi od starosti životinje, stanja organizma, reproduktivnih karakteristika, biološke vrednosti proteina hrane i ukupne energetske vrednosti hrane.

Ishrana monogastričnih životinja mora da sadrži punovredne proteine, koji sadrže sve esencijalne aminokiseline u potrebnim količinama. Kod pojave niske biološke vrednosti proteina, životinji treba promeniti vrstu proteinskog hraniva. Ako se smanji energetska vrednost hrane, organizam životinje će veći deo svojih energetskih potreba zadovoljavati razlaganjem aminokiselina, što znači da energetski deficit u hrani povećava potrebu za proteinima.

Manjak proteina u organizmu se javlja kada je sinteza manja od gubitka, znači u stanjima negativne azotne ravnoteže. Smanjena sinteza proteina može biti posledica smanjene količine proteina hrane (gladovanje, proteinska malnutricija), gubitka proteina (kod krvarenja, oštećenja kože većeg stepena, oboljenja bubrega, ascitesa, sindroma malresorpcije itd.) ili usled kataboličkih gubitaka (kod sistemskih infekcija i malignih procesa), kada je njihovo razlaganje veće od sinteze. Manjak proteina se razvija postepeno i teško ga je uočiti. On se uočava tek nakon napredovanja ove pojave, kada dolazi do poremećaja funkcije i strukture ćelija i tkiva. Zbog metaboličkih karakteristika, proteini se ne gube iz svih tkiva u podjednakom stepenu. Mišićni proteini su veoma stabilni i poluživot im iznosi oko 10 dana, dok je poluživot proteina jetre oko 9 dana. Zbog gubitka proteina mišića smanjuje se njihova masa uz pojavu mišićne slabosti. Gubitak proteina koštanog tkiva remeti njegovu homeostazu, pri čemu se smanjuje koštana masa i razvija se osteoporozna.

Poremećaji proteina plazme

Proteini plazme se u najvećoj meri sintetišu u jetri, a u manjoj meri u imunokompetentnim ćelijama. U imunokompetentnim ćelijama se sintetišu imunoglobulini. Proteini plazme imaju nutritivnu funkciju, održavaju koloid-osmotski pritisak, transportnu ulogu, ulogu u metabolizmu proteina i održavanju acidobazne ravnoteže. Za proučavanje poremećaja proteina plazme značajno je da znamo da se fiziološka koncentracija proteina plazme - euproteinemija kreće se od 50-80 g/L (u proseku 70 g/L). Ova vrednost zavisi od nekoliko faktora a pre svega od vrste životinje, starosti, pasmine, godišnjeg doba, proizvodnih karakteristika, ishrane i bilansa ishrane. Ona zavisi i od koncentracije hormona koji podstiču anabolizam i katabolizam ovih jedinjenja i od stanja hepatocita i plazma ćelija, koje sintetišu najveći deo proteina krvi. Proteini plazme su raznorodna grupa supstanci u odnosu na sastav (vrstu, broj i redosled aminokiselina), fizičke osobine i biološku funkciju. Elektroforezom se grupišu pojedine frakcije proteina odnosno proteini koji imaju slične elektroforetske karakteristike. Tokom elektroforeze proteina plazme na papiru se izdvaja 5 frakcija: albumini, α_1 -globulini, α_2 -globulini, β -globulini i γ -globulini. U osnovne proteine plazme se ubrajaju: albumini, globulini i fibrinogen. Krvni serum sadrži sve proteine plazme sem fibrinogena i faktora koagulacije V i VIII koji se troše tokom formiranja koaguluma.

Albumini i veći deo globulina alfa i beta globulini se sintetišu u jetri. Imunoglobuline ili antitela sekretuju plazma ćelije u mnogim tkivima, posebno u limfatičnim organima. Imunoglobulini su na osnovu karakteristika teških lanaca podeljeni u pet klase: IgA, IgG, IgM, IgD, i IgE. Većina njih je neophodna za odbranu od infekcije mikroorganizmima. Oni čine 35-50% od ukupne koncentracije proteina u serumu kod životinja. Zbog svoje zastupljenosti i relativno male molekulske mase, oni čine 75% koloidosmotske aktivnosti plazme. Služe kao transportni proteini za normalne sastojke krvi, kao što su slobodne masne kiseline i bilirubin i za egzogene supstance, kao što su lekovi i neka jedinjenja koja se koriste u dijagnostičke svrhe (bromsulfalein).

Globulini se po svojoj elektroforetskoj pokretljivosti, dele u 3 glavne frakcije: α , β i γ . Odnos koncentracija albumina i globulina u krvi je albuminsko-globulinski količnik (A/G). Ostaje nepromenjen ako se i koncentracija albumina i koncentracija globulina menjaju u istom pravcu, a menja se ako preovlada promena vrednosti jedne od frakcija. Kod infekcija, se povećava propustljivost krvnih sudova koja dovodi do pada koncentracije alburnina, dok koncentracija globulina ostaje nepromenjena. Kod hroničnih bolesti koncentracija albumina se ne menja, ali se povećava globulinska frakcija koja dovodi do pada koncentracije albumina te se menja i globulinska frakcija što dovodi i do promene vrednosti ovog količnika.

Značajnu grupu proteina krvne plazme čine faktori ili činioци koagulacije, koji su kako smo već naveli, neophodni za obrazovanje stabilnog ugruška. Od svih faktora koagulacije kvantitativno je najzastupljeniji fibrinogen koji čini osnovu krvnog ugruška.

U plazmi ima i drugih proteina, kao što su enzimi i njihovi inhibitori, specifični transportni protomi, kao što su transferini za gvožde i ceruloplazmini za bakar, proteini komplementa i mnogi drugi. Lipidi plazme, trigliceridi, fosfolipidi, holesterol, i masne kiseline se

raznose krvlju kao kompleksi sa proteinima i poznati su pod imenom lipoproteini.

U normalnim fiziološkim uslovima postoje odstupanja od fiziološke vrednosti proteinemije, koja su vezana za starost, ishranu, proizvodne karakteristike jedinki itd. Poremećaji proteina plazme mogu da budu kvantitativni(hiperproteinemije i hipoproteinemije) i kvalitativni (disproteinemije i paraproteinemije), a mogu da zahvate samo pojedine proteine plazme.

Kvantitativni poremećaji proteina plazme

U različitim patološkim stanjima koncentracija proteina u krvi može biti u većoj ili manjoj meri povećana (hiperproteinemija) ili smanjena (hipoproteinemija). Ova dva poremećaja se ubrajaju u kvantitativne poremećaje proteina.

Hiperproteinemija je stanje u kojima je koncentracija plazme veća od 80g/l. Ona može biti relativna i apsolutna.

Relativna hiperproteinemija nastaje u stanjima dehidracije i smanjenog volumena plazme, u kojima se smanjuje količina vode u telu i nastaje hemokoncentracija i relativno povećanje koncentracije pojedinih supstanci u krvi.Zbog toga određivanje koncentracije ukupnih belančevina može pomoći pri oceni stanja telesnih tečnosti.Ekstracelularne belančevine imaju velike molekule i stoga se zadržavaju uglavnom u krvnim sudovima.relativne hiperproteinemije nastaju usled povraćanja, proliva, poliurijskih i krvarenja. Gubitak vode dovodi do proporcionalnog povećanja koncentracije svih plazmatskih proteina, pa odnos A/G ostaje nepromenjen.

Apsolutna hiperproteinemija označava apsolutno povećanje koncentracije proteina u krvi, i predstavljaju retku pojavu.One ne nastaju zbog povećanja količine albumina već do povišene koncentracije ukupnih proteina obično nastaje zbog povećanja koncentracije jedne ili više frakcija imunoglobulina.Sreće se zbog povećane sinteze imunoglobulina, u hroničnim autoimunim bolestima - sistemskom lupusu eritematozusu, hroničnim zapaljenjima, cirozi jetre ili sarkoidozu, a naročito veliku hiperproteinemiju izazivaju paraproteinemije, zbog produkcije paraproteina.Javlja se i kod plazmacitoma a karakteriše ih hipergamaglobulinemija i neznatno smanjena koncentracija albumina.

Hipoproteinemija je stanje u kome je koncentracija proteina u plazmi manja od 60g/l i smanjena je koncentracija ukupnih proteina u plazmi.Kao i hiperproteinemija krvi može biti: relativna, kod povećanja volumena plazme, kada je povećana količina vode u kojoj su belančevine rastvorene i apsolutna, pri smanjenju proteina plazme, kada je znatno snižena količina neke od belančevina.Hipoproteinemije najčešće nastaju zbog gubitka pojedinih frakcija proteina plazme i zato su praćene disproteinemijama.Mogu biti prouzrokovane jednim ili istovremenim postojanjem više poremećaja.

Relativna hipoproteinemija je retka kod životinja, javlja se kada postoji višak vode u plazmi pa su promenjene samo koncentracije, a ne i apsolutne količine belančevina. Ovo stanje se javlja kod prekomerne hidratacije u trudnoći i kod hiperhidracije u oligurijskoj fazi akutne bubrežne insuficijencije.

Apsolutna hipoproteinemija je češća kod životinja, a nastaje zbog smanjenog unošenja proteina hranom , bilo da je u pitanju kvantitativno smanjen unos hrane ili kvalitativno smanjen a

količina proteina u hrani. Može nastati zbog: smanjene sinteze belančevina, povećanog katabolizma belančevina i gubitka proteina izvan organizma ili njihovim prelaskom iz plazme u druga tkiva ili telesne šupljine. Apsolutna hipoproteinemija nastaje u stanju pothranjenosti, smanjenog unošenja proteina hranom, poremećaja varenja i resorpcije, gubitka proteina kod: krvarenja, teških eksudativnih oboljenja kože, opekovina koje zahvataju velike površine kože, oboljenja bubrega, ascitesa, enteropatija praćenih gubitkom proteina itd., kataboličkih gubitaka kod infekcija i malignih procesa, insuficijencije jetre koja dovodi do smanjene sinteze albumina, fibrinogena, protrombina, VII, IX i X faktora koagulacije krvi i insuficijencije pankreasa. Smanjenje koncentracije proteina u krvi se javlja tek kada se izgubi znatna količina telesnih proteina. Sniženje koncentracije krvnih protema od 1 g/L nastaje posle gubitka 30 g tkivnih proteina.

Dugotrajna hipoproteinemija praćena je obrazovanjem edema, poremećajem hemostaze, povećanom osetljivošću na infektivne bolesti, mršavljenjem životinje i poremećajem transporta svih supstanci koje se vezuju za proteine plazme i tako dopremaju ciljnim ćelijama. Nedostatak imunoglobulina dovodi do teških recidivirajućih piogenih infekcija.

Kvalitativni poremećaji proteina plazme

U ovu grupu poremećaja spadaju: disproteinemije, paraproteinemije i selektivne promene proteina plazme.

Disproteinemije su poremećaji metabolizma proteina u kojima je narušen relativni ili absolutni odnos između pojedinih proteinskih frakcija krvne plazme, a ukupna količina proteina u krvi može da ostane u fiziološkim granicama, da bude smanjena ili ređe povećana. Primer disproteinemije je poremećaj odnosa pojedinih frakcija serumskih proteina u toku zapaljenja. Tokom zapaljenja nastaju nespecifične promene u sastavu pojedinih frakcija proteina, a proteini čija se koncentracija u zapaljenju menja nazivaju se reaktanti akutne faze. Promene u koncentraciji reaktanata akutne faze narušavaju odnos između pojedinih proteinskih frakcija, naime narušava se odnod albuminske i globulinske frakcije, što rezultira smanjenim A/G odnosom.

U disproteinemije se ubrajaju: hipoalbuminemija, hiperalbuminemija, hiperglobulinemija, hipogama-globulinemija, hiperfibrinogenemija, hipofibrinogenemija, hipokomplementenemija i paraproteinemija.

Hipoalbuminemija je smanjenje koncentracije albumina u krvi. Uzroci nastanka hipoalbuminemije su identični uzrocima koji su navedeni kao uzroci snižene koncentracije ukupnih belančevina. Javlja se kod kvalitativnog i kvantitativnog smanjenog unosa proteina hranom, kod hroničnih oboljenja jetre, akutne inflamacije, poremećaja resorpcije aminokiselina u digestivnom traktu ili kod insuficijencije egzokrinog parikreasa. Ubrzani gubitak albumina sreće se kod nefrotског sindroma, krvarenja, teških eksudativnih oboljenja kože, opekovina, nastanka ascitesa. Ako se albumini selektivno gube ili im se smanjuje koncentracija usled oboljenja bubrega ili kod hepatične insuficijencije, A/G odnos će biti nizak. Međutim, ukoliko postoji i prateći gubitak globulina (krvarenja, eksudacija, enteropatije) praćene gubitkom proteina,

nefrotski sindrom) ili poremećaj u njihovoј sintezi, može se razviti panhipoproteinemija sa nepromenjenim A/G količnikom.

Hiperalbuminemija je povećanje koncentracije albumina u krvi. Porast može da se javi kod dehidracije organizma, a istovremeno je praćen i porastom koncentracije globulina. Hiperalbuminemija, koja bi nastala usled pojačane sinteze albumina u jetri, nije registrovana kod životinja.

Hiperglobulinemija je povećanje globulinske frakcije krvi. Najčešće se sreću u praksi jer se u ovim frakcijama nalaze proteini čija se količina povećava pri zapaljenskoj reakciji. Imunoglobulini mogu da prouzrokuju značajan porast koncentracije globulina. Kod hroničnih zapaljenja povećana je koncentracija gama globulina. Povećanje nivoa imunoglobulina je povezano sa hroničnom antigenom stimulacijom koja se dešava u toku inflamatornih oboljenja i imunih bolesti. Hipergamaglobulinemija javlja se i kod TBC-e, kala-azara, ciroze jetre, bakterijskih endokarditisa.

Hiperalfaglobulinemija, porast α -globulinske frakcije, je povezan sa akutnom i hroničnom inflamacijom, aseptičnoj nekrozi, nakon operacija, oštećenjem jetre, parazitskim infekcijama, stresnim odgovorom, malignim tumorima i nefrotskim sindromom. Kod akutnih zapaljenskih procesa javlja se smanjenje koncentracije albumina, a povećanje α 1 i α 2 globulinske frakcije, zbog ubrzane sinteze proteina akutne faze, koji se nalaze u α 1 i α 2 elektroforetskoj zoni.

Hiperbetaglobulinemija, porast koncentracije β -globulina ograničen je samo na nekoliko stanja: može da se javi kod akutnog oštećenja jetre i hronične sideropenijske anemije, usled hipertransferinemije. Kod hiperglobulinemije A/G odnos je smanjen zato što koncentracija albumina ostaje normalna ili blago smanjena.

Hipogamaglobulinemija spada u grupu imunih poremećaja. Može biti primarna (nasledna), kao što je kombinovana T i B ćelijska imunodeficijencija kod ždrebadi arapskih konja i crnih danskih goveda ili sekundarna (stečena), kao posledica loše ishrane. Kod mладunaca, kao posledica neuzimanja kolostruma, može da se javi prolazna agamaglobulinemija. Pod navedenim uslovima, koncentracija globulina se selektivno snižava, a A/G količnik se povećava. Druge bolesti, koje karakteriše deficijencija imunoglobulina su: selektivni deficit IgM, opisan kod pasa i pilića, i selektivna IgA deficijencija, opisana kod pasa. Kako su koncentracije IgA i IgM i normalno veoma niske, njihovo odsustvo retko uzrokuje hipoglobulinemiju. Kada se globulini izgube sa albuminima u toku krvarenja, eksudativnih procesa i enteropatija praćenih gubitkom proteina ili ako im se koncentracija smanji istovremeno sa albuminskom zbog loše ishrane, lošeg varenja ili poremećene apsorpcije, AlG odnos će ostati nepromenjen. Kod mijeloma praćenih hiperprodukциjom imunoglobulina A i M klase velike molekulske mase javlja se sindrom hiperviskoznosti krvi. Povećanje viskoznosti krvi dovodi do povećanog otpora u cirkulaciji, hipoksije, insuficijencije organa, lezija u retini i često zbog vazokonstrikcije u plućnom krvotoku dolazi do hipertrofije desnog srca.

Hiperfibrinogenemija je povećanje koncentracije fibrinogena u krvi do koga obično dolazi kod inflamatornih ili neoplastičnih oboljenja. Javlja se i u bolestima raznih sistema i organa koje karakteriše zapaljenski i nekrotični proces, jer je fibrinogen jedan od najvažnijih pozitivnih

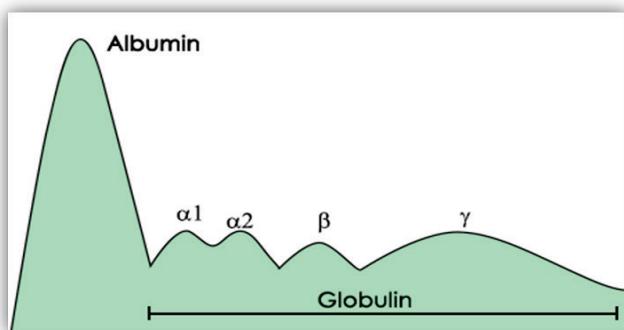
reaktanata akutne faze zapaljenske reakcije.

Hipofibrinogenemija je smanjena koncentracija fibrinogena u krvi. Nastaje zbog smanjenja sinteze ili brže potrošnje, odnosno povećane razgradnje ove belančevine. Ona je opisana kao nasledni poremećaj kod pasa Svetog Bernarda i kao stečeni poremećaj kod oboljenja jetre, a javlja se i kod diseminovanih intravaskularnih koagulacija (DIK). Može biti urođena ili stečena a urođene uvek nastaju mehanizmom smanjene sinteze.

Hipokomplementemija je smanjenje nivoa komplementa u krvi i opisana je u slučajevima formiranja velikog broja imunih kompleksa, a kao nasledni poremećaj javlja se kod finskih landras ovaca.

Paraproteinemija

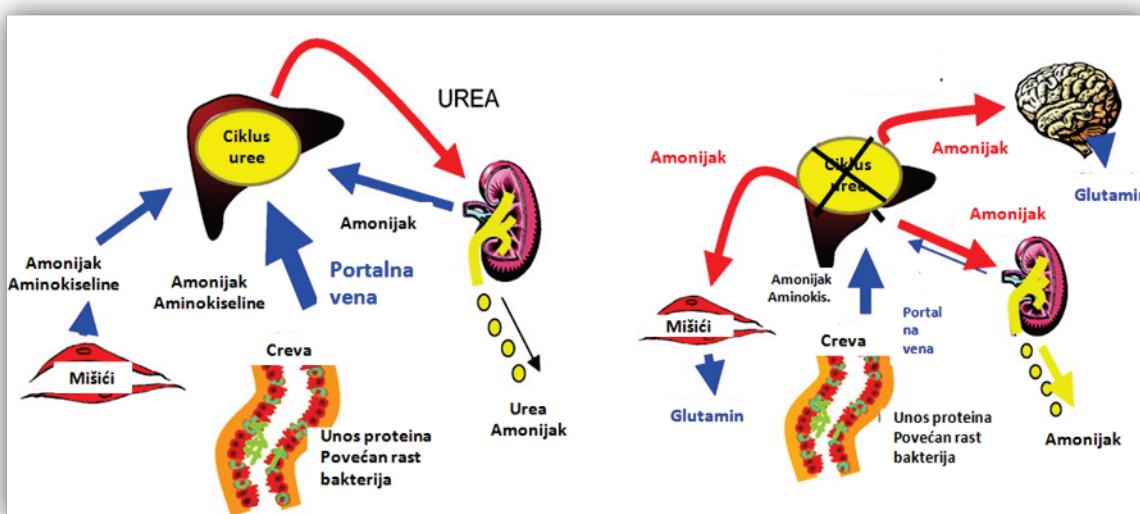
Paraproteinemija je pojava prisustva paraproteina u krvi. Paraproteini su monoklonski imunoglobulin ili slobodni, laki lanci imunoglobulina, koji nastaju klonskom proliferacijom plazma ćelija. Paraproteini se javljaju kod multiplih mijeloma, B ćelijskih limfoma, B ćelijske hronične limfocitne leukemije, kod monoklonskih i poliklonskih gamapatija i kod bolesti lakih lanaca. U krvi se pojavljaju u velikim količinama. Prvobitno se smatralo da paraproteine proizvode samo maligne ćelije, ali danas je utvrđeno da proliferacija klena plazmocita ne mora uvek da bude maligne prirode. Često se kod mijeloma ili plazmocitoma u krvi i mokraći mogu naći i paraproteini koji se zovu Bens-Džonsovi proteini. Čine ih slobodni laki lanci imunoglobulina, κ i λ ili pak njihovi fragmenti. Oni se javljaju u cirkulaciji u slučajevima kada se laki lanci sintetišu u većoj količini u odnosu na teške lance. Molekulska masa im je od 20 - 40 kD, tako da lako prolaze kroz glomerulsку membranu i izlučuju se mokraćom. Talože se i u tkivima i dovode do amiloidoze. U grupu paraproteinemija se ubraja i krioglobulinemija. Relativno je čest poremećaj sinteze imunoglobulina koji prati razne bolesti u kojima se sintetišu patološki imunoglobulini koji se talože na temperaturama nižim od 37°C pa se nazivaju krioglobulini. Krioglobulinemija obično ne uzrokuje poremećaje a ponekad se ispoljava kao hiperviskozni sindrom. Paraproteini proizvedeni u limfoproliferativnim poremećajima mogu, teorijski, da prekriju cirkulišuće trombocite i da tako maskiraju njihove receptore, remeteći njihovu adhezivnost i sposobnost agregacije, što sve vodi u trombopatiju.



Slika 57. Denzitogram kod elektroforeze proteina

Poremećaji metabolizma ostalih protida

Ciklus sinteze ureje i njegovi poremećaji - Omitinski ciklus sinteze ureje odigrava se u jetri i u njemu se toksični amonijak pretvara u manje toksičnu ureju. Tako nastala ureja izlučuje se bubrežima. Amonijak se stvara prvenstveno u debelom crevu bakterijskim razgrađivanjem amina, aminokiselina i purinskih baza, a u rumenu nastaje bakterijskim razlaganjem proteina, neproteinskog azota i endogene ureje. U tkivima se amonijak stvara dezaminacijom aminokiselina. Deo oslobođenog amonijaka u rumenu se ponovo koristi za sintezu bakterijskih proteina a neiskorišćeni amonijak se transportuje portalnom krvlju do hepatocita u kojima se detoksikuje u manje toksičnu ureju. Amonijak, stvoren u digestivnom traktu lako difunduje kroz crevnu sluznicu i dospeva u portalni krvotok odlazeći u jetru. U hepatocitima, jedan deo amonijaka izbegne hepatični metabolizam i ulazi u sistemsku cirkulaciju, gde ga druga tkiva, uključujući bubrege, mišice, mozak i crevo, detoksikuju obrazujući glutamin. Poremećaj detoksifikacije amonijaka može da se javi kod oštećenja funkcije jetre, smanjene aktivnosti enzima omnitinskog ciklusa sinteze ureje ili nedostatka njegovih supstrata, tako da je priliv amonijaka u jetru poremećen. Povećanje koncentracije amonijaka u krvi opisano je kod pasa sa deficitom argininosukcinat sintetaze, enzima omnitinskog ciklusa sinteze ureje i kod mačaka sa ishranom koja je deficitama u argininu, koji je jedan od osnovnih supstrata u ciklusu sinteze ureje. Povećanje koncentracije amonijaka u cirkulaciji može da izazove metaboličku alkalozu ili hepatičku encefalopatiju, a u slučajevima kada koncentracija amonijaka postane visoka, može da bude i potencijalno fatalna dovodeći do kome i uginuća životinje, usled razvoja edema mozga.



Slika 58. Producija amonijaka i ciklus uree kod zdrave (levo) i bolesne jetre (desno)

Poremećaji metabolizma aminokiselina

Biohemski poremećaji u metabolizmu aminokiselina nastaju usled deficit kofaktora i enzima potrebnih za njihovo razlaganje. Karakterišu se povećanom koncentracijom pojedinih aminokiselina ili njihovih metabolita u krvi i u mokraći.

Fenilketonurija (PKU) je urođeni poremećaj metabolizma, autozomno recesivno nasledna mutacija na 12. hromozomu, koji nastaje kao posledica deficit hidroksilaze fenilalanina, odnosno nemogućnost organizma da u jetri enzymski prevede fenilalanin u tirozin.

Tirozin se u organizmu koristi u procesu sinteze proteina, melanina i tiroksina, kao i kateholamina u mozgu i srži nadbubrežne žlezde. Nedostatak hidroksilaze fenilalanina dovodi do akumulacije fenilalanina u serumu i kao posledica toga, urinom se izlučuju nefiziološki metaboliti, označeni kao fenilne kiseline (fenilacetat, fenillaktat, fenilpiruvat). Fenilpiruvat (fenilketon) daje urinu karakteristični ustajali miris i po njoj je poremećaj dobio ime. Zbog visokih koncentracija fenilalanina u krvi ova aminokiselina dospeva u mozak, što doprinosi neuropatološkom procesu koji se razvija u fenilketonuriji. Dolazi do poremećaja u razvoju CNS-a, sa poremećenom mijelinizacijom, cističnom degeneracijom sive i bele mase, i poremećaja u kortikalnim slojevima. Nažalost, oštećenja mozga se dešavaju pre nego što se metaboliti mogu detektovati u urinu i traju se sve dok je nivo fenilalanina visok.

Kliničke manifestacije povezane sa oštećenjem CNS-a idu od blagih do ozbiljnih poremećaja ponašanja, sklonosti prema samopovredovanju i neurološkim napada. Deficit fenilalanin hidroksilaze, doprinosi još jednom zajedničkom simptomu kod fenilketonurije: sve obolele jedinke imaju svetlu dlaku i oči. To se javlja zato što je hidroksilacija tirozina, prva reakcija u metaboličkom putu sinteze pigmenta melanina, blokirana visokim koncentracijama fenilalanina.

Lečenje fenilketonurije sastoji se u ograničenju unosa fenilalanina hranom da bi se održao njegov netoksični nivo.

Tirozinemije su retke autozomno recesivne bolesti, koje nastaju usled nedostatka ili smanjene aktivnosti enzima koji su uključeni u metabolizam tirozina, a praćene su akumulacijom ekskrecijom tirozina i njegovih metabolita. Nedostatak tirozin aminotransferaze dovodi do tzv. okulokutane ili tirozinemije tipa II, koja se karakteriše očnim i kožnim lezijama imentalnim zaostajanjem. Tip I ili hepatorenalna tirozinemija, je teži poremećaj, praćen degenerativnim promenama u jetri, rahitisom, renotubularnom disfunkcijom i polineuropatijom, a izazvana je deficitom hidrolaze fumarilacetooacetata. Akumulacija fumarilacetooacetata i maleilacetata, koji su prenosioci alkil grupe, može da dovede do alkilacije molekula DNK, njegovih promena i nastanka tumora.

Albinizam je nasledni poremećaj metabolizma koji se karakteriše smanjenom proizvodnjom melanina. To je često difuzan poremećaj i uključuje čitavu kožu, oči i dlaku. Pojava albinizma je povezana sa metabolizmom fenilalanina. U klasičnim slučajevima albinosi ne mogu da konvertuju tirozin u 3,4-dihidroksifenilalanin (DOPA), koji je bitan prekursor u biosintezi melanina, usled nedostatka tirozinaze. Ćelije koje proizvode melanin su prisutne u normalnom broju, ali ne mogu da proizvode melanin. Nedostatak pigmenta u koži čini da su albinosi osjetljivi

na sunčevu svetlo, sa većim rizikom od karcinoma kože i razvoja opeketina, dok nedostatak pigmenta u očima može dovesti do straha od svetlosti (fotofobije).

Alkaptonurija je prva bolest koja je prva opisana kao urođena greška metabolizma aminokiselina u kojoj se zbog enzimskog defekta u metabolizmu tirozina stvara alkapton od koga mokraća dobija crnu boju, kod skoro i ne postoji. Jedinke sa nedostatkom oksidaze homogentizinske kiseline izbacuju urinom skoro sav, hranom uneti tirozin, kao bezbojnu homogentizinsku kiselinsku. Ona autooksidiše u odgovarajuće hinone, koji se polimerizuju dajući intenzivnu tamnu boju mokraći. U ranim godinama života taman urin je jedini pokazatelj ovog stanja. Homogentizinska kiselina lagano oksiduje u pigmente koji se deponuju u kostima, vezivnom tkivu i drugim organima (okronoza). Smatra se da je ovaj proces odgovoran i za nastanak artritisa, posebno kod muškaraca.

Bolest javorovog sirupa ili nedostatak dehidrogenaze razgranatih α-ketokiselina Nedostatak enzima dehidrogenaze razgranatih α-ketokiselina (engi. branched chain ketoacid dehydrogenase, BCKDH, poznata i kao α - ketoizovalerijat dehidrogenaza) je nasledna autozomno recesivna bolest. Dehidrogenaza razgranatih α -ketokiselina je multienzimski kompleks, koji jako podseća na kompleks piruvat dehidrogenaze i α -ketoglutarat dehidrogenaze. U pitanju je redak genetski deficit koji se naziva i bolešću javorovog sirupa, jer se razgrane α -ketokiseline izlučuju mokraćom, dajući joj miris javorovog sirupa (engi. maple syrup urine disease).

Telad sa ovom bolešću mogu biti mrtvorođena. Živoroden telad je normalna pri rođenju i razvija znake bolesti u uzrastu od 1 - 3 dana. Bolest se javlja prvenstveno kod polhereford, hereford i pol šorthorn goveda, ali je moguće da se javi i kod drugih rasa. Usled nedostatka dehidrogenaze razgranatih α-ketokiselina dolazi do njihove akumulacije (valina, leucina i izoleucina).

Klinički znaci ovog metaboličkog poremećaja su bezvoljnosc, ležanje, tremor, tetanični grčevi i opistotonus, olinjala dlaka, slepilo i hipertermija. Kod neke teladi koja se drže u stojećem položaju dolazi do razvoja tetanične paralize, dok se kod druge javlja facijalna paraliza. Posle toga sledi komatozno stanje i smrt koja nastupa posle 48 - 72 časa. Urin ovih životinja miri še na izgoreli šećer Javorov sirup). Bolest je fatalna ukoliko se brzo ne prede na ishranu koja je siromašna razgranatim amino kiselinama.

Nasledna citrulinemija Nasledna citrulinemija je autozomno recesivna bolest goveda. Bolesna telad je normalna pri rođenju, ali razvija znake bolesti u prvoj nedelji života i uginjava za 6 - 12 časova posle prvih znakova bolesti. Klinički znaci bolesti su depresija, kompulsivno kretanje, slepilo, tremor, hipertermija, ležanje, opistotonus i grčevi. Najverovatniji uzrok nastanka poremećaja je deficit argininosukcinat sintetaze. Nivo citrulina u krvi je 40 - 1.200 puta viši od fiziološkog, a njegovo odredivanje se može koristiti za otkrivanje heterozigota. Prenatalna dijagnoza se ostvaruje pregledom ćelijskih kultura dobijenih iz amnionske tečnosti.

PATOFIJOLOGIJA POREMEĆAJA METABOLIZMA UGLJENIH HIDRATA I MASTI KOD PREŽIVARA

Kod krava u peripartalnom periodu, tj. periodu oko teljenja dolazi do značajnih promena u metabolizmu ugljenih hidrata masti i proteina kako bi se krave prilagodile na laktaciju koja im predstoji. Ove adaptacije nastaju kao posledica delovanja negativnog energetskog bilansa, porođajnog stresa i povećanja proizvodnje mleka. Ove promene mogu dovesti do značajnog poremećaja zdravlja. Zbog toga je potrebno sagledati mehanizme adaptacije kod preživara, čiji se patofiziološki model može primeniti i na ostale vrste.

Adaptacija u metabolizmu masti – Metabolizam masti kod preživara se razlikuje od metabolizma kod nepreživara. Naime, prirodna hrana preživara sadrži manji procenat masti, ali zbog unete velike mase, količina masti nije zanemarljiva. Zatim, zahvaljujući specifičnim aktivnostima mikroorganizama buraga dolazi do hidrogenizacije nezasićenih masnih kiselina, tako da je masno tkivo preživara uglavnom sastavljeno od zasićenih masnih kiselina. Takođe, sasvim malo masnih kiselina se resorbuje preko creva u obliku hilomikrona putem limfe, dok se najveći deo resorbuje u obliku nižih masnih kiselina kroz sluzokožu buraga. Sirćetna kiselina, a u manjem stepenu i buterna su primarni supstrati za sintezu masnih kiselina kod preživara, odnosno da ulogu koju ima glukoza u lipogenezi kod nepreživara pripada acetatu kod preživara. Kod preživara postoje dva važna puta za ulazak slobodnih masnih kiselina u cirkulaciju. Jedan je preko hilomikrona kao rezultat resorpcije triglicerida iz hrane, a drugi razgradnjom triglicerida u jetri i masnom tkivu.

Masne kiseline koje se koriste za sintezu jetrenih triglicerida potiču u manjoj meri iz endogene sinteze u jetri iz acetil-Co-A, a u većem delu iz preuzetih slobodnih masnih kiselina iz cirkulacije koje uglavnom nastaju lipolizom iz masnog tkiva. U periodu zasušenja kod krava acetat se koristi za sintezu masnih kiselina u masnom tkivu, a u toku laktacije najveći potrošač acetata je mlečna žlezda u kojoj on predstavlja osnovni supstrat za sintezu mlečne masti.

Slobodne masne kiseline su u cirkulaciji u kompleksu sa albuminima i predstavljaju alfa-lipoproteinsku frakciju. U krvnoj plazmi goveda postoji 12 slobodnih masnih kiselina od kojih su palmitinska, stearinska, oleinska i linoleinska zastupljene u najvećem procentu. Osim toga, ustanovljeno je kod preživara, koji daleko češće uzimaju hranu u toku dana, da hranljive supstance stalno pritiču iz digestivnog trakta pa je zbog toga koncentracija slobodnih masnih kiselina u krvi relativno niska i na konstantnom nivou. Slobodne masne kiseline su vrlo važan sastojak krvne plazme u procesu lipomobilizacije u peripartalnom periodu kod krava. Razlog velike varijabilnosti njihove koncentracije u krvi su njihov vrlo kratak poluživot od svega 2 - 3 minuta. Stoga se smatra da su slobodne masne kiseline metabolički najaktivniji sastojak masti u organizmu. Utvrđeno je da je koncentracija slobodnih masnih kiselina u krvi skoro dvostruko veća kod krava u laktaciji nego u toku zasušenja, dok je koncentracija triglicerida u krvi obrnuta.

Kod mlečnih krava dolazi do značajnog porasta koncentracija ukupnih lipida i slobodnih masnih kiselina u krvi u poslednjoj nedelji graviditeta, a naročito u prvim nedeljama laktacije.

Kasnije tokom laktacije njihova koncentracija postepeno opada kako laktacija napreduje. Kod visoko-mlečnih krava u periodu posle teljenja nastaje negativni bilans energije pa dolazi do generalizovane mobilizacije masti iz telesnih depoa usled povećane proizvodnje mleka i smanjenog apetita. Zbog toga se telesne rezerve masti koriste da se nadomesti nastali energetski deficit u tom periodu. Utvrđeno je da je stepen mobilizacije slobodnih masnih kiselina značajno veći kod gojaznih krava, odnosno kod onih životinja koje su se tokom graviditeta hranile velikim količinama koncentrovanih hraniva, pogotovo ako im period zasušenja traje duže od dva meseca.

Mobilizacija slobodnih masnih kiselina otpočinje na nekoliko dana pre teljenja, kada životinje slabije konzumiraju hranu ili na početku laktacije kada konzumiranje hrane ne zadovoljava narašle energetske potrebe organizma zbog proizvodnje velikih količina mleka. U periodu oko teljenja u metabolizmu masti kod mlečnih krava dešavaju se najburnije promene. U poslednjim danima graviditeta povećava se stepen lipolize koji dostiže maksimum posle teljenja (2 do 3 dana) i na tom visokom nivou se održava tokom prvih nekoliko nedelja laktacije. Međutim, utvrđeno je da porast mobilizacije masnih kiselina iz depoa može da nastane i na 2 - 3 nedelje pre partusa, pogotovo ako se kravama ne daje dovoljno hrane u poslednjim danima graviditeta. Smatra se da je pojačana lipoliza indukovana ne samo energetskim deficitom u tom periodu nego i promenama u hormonalnom statusu pre teljenja. U osnovi ovog procesa se nalazi hidroliza triglicerida u masnom tkivu. Ovaj složen proces se odvija pod kontrolom lipolitičkih hormona, pri čemu se aktivira c-AMP, a potom i enzim senzitivna lipoprotein-lipaza. Na osnovu merenja protoka palmitinske kiseline u venskoj krvi krava neposredno posle porođaja utvrđeno je da se iz telesnih rezervi dnevno mobiliše i do 2,9 kg masti. Najbolji pokazatelj povećane mobilizacije masti iz depoa su povišeni nivoi slobodnih masnih kiselina koje se kao neesterifikovane prenose vezane za albumine krvi do drugih tkiva.

Neesterifikovane masne kiseline mogu da se metabolišu u svim tkivima osim u mozgu i testisima kod mužjaka. Najveći deo metabolizma masnih kiselina se odvija u jetri, gde one mogu učestvovati u sledećim metaboličkim procesima: potpuna oksidacija masnih kiselina do CO₂ i H₂O; delimična oksidacija masnih kiselina do acetil-Co-A i sinteza ketonskih tela; resinteza (reesterifikacija) masnih kiselina u triglyceride i njihov transport iz jetre sa VLDL-frakcijom lipoproteina; resinteza triglycerida i njihovo zadržavanje u jetri sa mogućnošću nastanka masne infiltracije ćelija jetre. Jetra, kako za vreme gladovanja tako i u stanju normalne ishrane životinja, ima sposobnost da iz krvi ekstrahuje oko 30 posto slobodnih masnih kiselina. Pri tome se najveća količina zadržanih masnih kiselina u jetri esterifikuje u triglyceride i fosfolipide, ili se razlaže procesom β-oksidacije do acetil-Co-A. Masne kiseline se dalje oksidišu u jetri do CO₂ i H₂O ili ketonskih tela, a mogu da budu transportovane iz jetre krvlju preko vene hepatis u obliku lipoproteina vrlo male gustine (VLDL) i drugih frakcija lipoproteina. Zbog toga se može smatrati da koncentracija slobodnih masnih kiselina u krvi istovremeno predstavlja pokazatelj intenziteta lipolize u masnom tkivu i korišćenja masnih kiselina od strane jetre i ostalih tkiva. Kod mlečnih krava često dolazi do nagle i pojačane mobilizacije masti iz telesnih depoa u peripartalnom periodu, što može da dovede do narušavanja energetske ravnoteže i metaboličke aktivnosti jetre. Kao posledica toga nastaje povećana sinteza triglycerida kao i njihovo zadržavanje u hepatocitima. Uporedo sa tim intenzivira se proces ketogeneze, pošto su slobodne masne kiseline

osnovni supstrat od kojih se stvaraju ketonska tela i trigliceridi jetre. Zbog toga se kod visoko-mlečnih krava u periodu posle teljenja, vrlo često pojavljuju metabolička oboljenja kao što su masna jetra i ketoza. Sama činjenica da su pojava ketoze i masne infiltracije i degeneracije ćelija jetre usko povezane sa povećanom koncentracijom slobodnih masnih kiselina u krvi, ukazuje na veliku ulogu ovih kiselina u nastanku metaboličkih poremećaja u peripartalnom periodu kod mlečnih krava. U organizmu preživara jetra i masno tkivo imaju najvažniju ulogu u metabolizmu triglicerida. Smatra se da jetra ima centralnu ulogu u metabolizmu masti, pošto je direktno povezana sa resorpcijom masti (portalni krvotok) i u njoj se sintetišu osnovne frakcije masti: masne kiseline, holesterol, fosfolipidi, triglyceridi i lipoproteini.

Subkutano masno tkivo predstavlja najznačajniji depo triglicerida u organizmu i utvrđeno je da je ono metabolički veoma aktivno. Naime, deponovani triglyceridi u masnom tkivu stalno podležu procesu lipolize i reesterifikacije (lipogeneze). Mnogi od nutricionih, metaboličkih i hormonalnih faktora regulišu metabolizam masnog tkiva i deluju kako na proces lipolize, tako i lipogeneze. Od balansa ova dva procesa, zavise količine triglycerida u masnom tkivu, odnosno koncentracija slobodnih masnih kiselina u krvnoj plazmi. Pošto nivoi slobodnih masnih kiselina u krvi imaju najveći uticaj na metabolizam drugih tkiva, a naročito jetre i mišića, faktori koji utiču na masno tkivo i regulišu koncentraciju slobodnih masnih kiselina u krvi deluju indirektno i na ostala tkiva. Pošto se masti ne rastvaraju u krvi one se transportuju do drugih tkiva vezane za proteine krvne plazme (ipoproteini). Da bi se metabolizam masti odvijao neosmetano potrebno je da u krvi postoji odgovarajući "pool" transportnih lipoproteinskih sistema koji omogućavaju transport hidrofobnih molekula masti kroz vodenu sredinu krvne plazme. Lipoproteini se sintetišu od apoproteina i lipida u cisternama agranulisanog i granulisanog retikuluma i Goldžijevoj zoni hepatocita. Zbog male zastupljenosti hilomikrona u krvnoj plazmi kod preživara, glavni transportni sistem za triglyceride od enterocita do jetre, kao i od jetre do ekstrahepatičkih tkiva, predstavlja VLDL frakcija lipoproteina. Triglyceridi su najviše procentualno zastupljeni u VLDL frakciji, pa je uloga jetre u sintezi ove frakcije od velike važnosti za metabolizam triglycerida. Ukupni lipidi normalno čine oko 5 % od ukupne mase jetre krava. U zdravoj jetri 75 % masti čine fosfolipidi, a ostatak su najčešće triglyceridi.

Iako je sinteza triglycerida u jetri vrlo aktivna procesom esterifikacije slobodnih masnih kiselina, koje potiču iz masnog tkiva, količina triglycerida u jetri je mala, pošto VLDL frakcijom lipoproteina vrlo efikasno mogu da se transportuju novosintetizovani triglyceridi iz jetre, a koji se koriste u metaboličke svrhe drugih tkiva. Smatra se da se triglyceridi u normalnim uslovima ne akumuliraju u jetri pošto se iz jetre transportuju istom brzinom kojom se i sintetišu. Zbog toga je uloga jetre u sintezi lipoproteina odlučujuća za normalno funkcionisanje metabolizma masti u organizmu.

Prema nekim podacima kod krava je ograničena sposobnost ćelija jetre da sintetiše VLDL frakciju lipoproteina, pa zbog toga postoji velika opasnost da se kod njih nakupe triglyceridi u jetri i tako nastane masna infiltracija i degeneracija hepatocita. Takođe je kod goveda utvrđeno, da je za vreme gladovanja sposobnost sekrecije VLDL frakcije lipoproteina jetre značajno smanjena. Kod krava kod kojih je nastala jetrina lipidoza, smanjeno je otpuštanje triglycerida iz jetre i zbog toga je koncentracija lipoproteina bogatih triglyceridima u krvnom serumu veoma

niska. Do smanjenja sinteze lipoproteinskih frakcija u jetri može doći i usled nedostatka metionina, donatora metil grupa, koji je jedan od osnovnih prekurzora u sintezi lipoproteina. To može da bude jedan od razloga nakupljanja triglicerida u hepatocitima, čak i pri normalnoj sintezi i prilivu masnih kiselina u jetri.

Kod krava pri optimalnoj telesnoj kondiciji mast je prisutna u jetri približno oko dve nedelje pre teljenja, raste na približno 20% na jednu nedelju posle teljenja i opada polako na normalni nivo, manje od 5%, 26 nedelja posle teljenja. Ove promene u jetri krava su funkcionalne i reverzibilne i odnose se na metaboličke zahteve organizma za vreme kasnog graviditeta i rane laktacije. Veliki zahtevi u energiji kod visoko-mlečnih krava pojavljuju se odmah nakon teljenja, što rezultira značajnim rastom mobilizacije masti iz telesnih rezervi, uglavnom iz potkožnog tkiva u cirkulaciju, a odatle masti se uglavnom transportuju u jetru, mišiće i bubrege. Osnovna karakteristika mobilizacije masti u organizmu je povećana koncentracija slobodnih masnih kiselina u krvi. To rezultira rastom jetrine lipogeneze, opadanjem sadržaja glikogena u jetri i neadekvatnim transportom lipoproteina iz jetre. Najveći procenat masti u jetri tada je u obliku triglicerida (95%), što je posledica ograničenog kapaciteta jetre preživara da sintetiše lipoproteine male gustine. Suprotno tome koncentracije fosfolipida u jetri se naglo smanjuju, što još više ograničava sintezu lipoproteina, a rezultat toga je nastanak masne infiltracije i degeneracije hepatocita.

Slobodne više masne kiseline krvi su glavni izvor masnih kiselina koje se koriste za sintezu triglicerida u jetri i lipoproteinske komplekse krvne plazme. U periodima mobilizacije masti, jetra preuzima i esterifikuje povećane količine slobodnih masnih kiselina. Međutim, sinteza lipoproteina nije srazmerna priliku slobodnih masnih kiselina i zbog toga dolazi do nagomilavanja novosintetisanih triglicerida u hepatocitima, pa tako nastaje masna jetra. To znači, da pri velikom priliku slobodnih masnih kiselina u jetru u vreme pojačane lipomobilizacije, jetra nije u stanju da izmetaboliše slobodne masne kiseline do krajnjih produkata metabolizma (CO_2 i H_2O) ili da ih reesterifikovane transportuje iz jetre pomoću VLDL frakcije lipoproteina, tako da se novosintetisani trigliceridi zadržavaju u jetri. Zbog toga se velike količine stvorenog acetil-Co-A, procesom β -oksidacije upotrebljavaju za intenzivnu produkciju ketonskih tela. To su osnovni razlozi zbog kojih kod visoko-produktivnih mlečnih krava posle partusa nastaju poremećaji u metabolizmu masti u jetri i kao posledica toga masna jetra i ketoza.

Od dinamičke ravnoteže metabolizma triglycerida u masnom tkivu, odnosno od procesa razgradnje do glicerola i masnih kiselina, kao i njihove ponovne reesterifikacije i uske povezanosti sa njihovim metabolizmom u jetri i otklanjanje iz jetre pomoću VLDL frakcije lipoproteina, u mnogome zavisi pravilno odvijanje metabolizma masti.

Gotovo sve ćelije koje sadrže jedro sposobne su da sintetišu holesterol. To se naročito odnosi na ćelije jetre, kore nadbubrega, creva, kože, testisa i aorte. Za razliku od čoveka, kod koga je sinteza holesterola u crevima vrlo značajna, kod životinja se najveće količine holesterola sintetišu u jetri. Holesterol je tipičan proizvod životinjskog metabolizma, a kod biljojeda koji hranom unose vrlo malo holesterola, jetra predstavlja centralni organ sinteze ovog jedinjenja. Acetil -CoA je izvor svih ugljenikovih atoma u holesterolu, a utvrđeno je da kod preživara u najvećem procentu potiče od acetata nastalog razlaganjem hrane u buragu.

Holesterol je osnovni prekurzor žučnih kiselina, ali od holesterola se sintetiše 5 klasa steroidnih hormona: progesteron, hormoni kore nadbubrežne žlezde, hormoni folikula jajnika i hormoni testisa. Nakon sinteze u hepatocitima holesterol se prenosi u krv u obliku lipoproteina. Najveći deo holesterola nalazi se u LDL frakciji (β -lipoproteini) koji nastaju iz VLDL frakcije. Međutim, u uslovima u kojima je VLDL frakcija više zastupljena, proporcija holesterola u ovoj frakciji se povećava. Koncentracija LDL frakcije holesterola je u krvnom serumu krava niska. Takođe, u uslovima kada dolazi do povećanja koncentracije slobodnih masnih kiselina u krvi dolazi i do povećane sinteze i oslobođanja VLDL frakcije iz jetre.

Smatra se da je 80 - 90% holesterola u obliku estara sa višim masnim kiselinama, a ostali manji deo je u obliku slobodnog holesterola. Eliminacija holesterola se vrši posle njegove konverzije u žučne kiseline i preko žuči izlučuje se fecesom, a samo mali deo je u obliku neutralnih steroida. Utvrđeno je da kada se sadržaj holesterola u hrani povećava za 2%, endogena produkcija u jetri opadne za 10 - 30%. Pošto se osnovna sinteza holesterola odvija u jetri, do poremećaja u sintezi nastaje kod krava sa oštećenom funkcijom jetre. Opadanje koncentracije holesterola u krvi u peripartalnom periodu kod visoko-mlečnih krava koje imaju izražen energetski deficit. Tako su utvrđene značajno niže koncentracije holesterola u krvi kod krava sa masnom jetrom odmah nakon porođaja, što jasno ukazuje da pri oštećenju hepatocita opada i njihova sposobnost da sintetišu holesterol. Kod visoko-mlečnih krava dolazi do značajnog smanjenja koncentracije holesterola u krvi u peripartalnom periodu u odnosu na vrednosti utvrđene 2 - 3 meseca pre partusa, odnosno 1 - 2 meseca posle partusa. Ove promene su naročito izražene kod životinja gde je utvrđena masna infiltracija i degeneracija ćelija jetre. Smatra se da kod krava sa visokom koncentracijom ukupnog holesterola u krvi pre teljenja, postoji mala verovatnoća da u periodu posle teljenja obole od ketoze ili drugih poremećaja metabolizma masti. Uloga holesterola u metabolizmu kod preživara je vrlo važna, pošto životinje hranom unose male količine holesterola. Zbog toga se svaka promena u funkciji jetre direktno odražava na sintezu i metabolizam holesterola, kao i njegovih derivata, a naročito steroidnih hormona (glukokortikosteroidi i polni hormoni).

Adaptacija u metabolizmu ugljenih hidrata – Metabolizam ugljenih hidrata kod preživara je specifičan u odnosu na metabolizam ugljenih hidrata kod monogastričnih životinja. Centralno mesto u metabolizmu ugljenih hidrata ima glukoza, kao i glikogen koji se nalazi deponovan u jetri i skeletnoj muskulaturi. U ranoj laktaciji potrebe mlečne žlezde za glukozom su uvek veće nego što ima raspoložive glukoze. Ovaj disbalans dovodi do negativnog energetskog i ugljeno-hidratnog bilansa, smanjivanja rezervi glikogena u jetri, odnosno povećanja mobilizacije masti iz telesnih depoa i ketogeneze u jetri.

Iako preživari putem hrane uzimaju velike količine ugljenih hidrata, koncentracija glukoze u krvi je uvek niža u odnosu na monogastrične životinje. Kod preživara se neznatna količina ugljenih hidrata resorbuje iz digestivnog trakta u obliku glukoze. Po nekim autorima, količina resorbovane glukoze iznosi oko 12% i može da zadovolji do 10% ukupnih potreba organizma za glukozom. Preostali, veći deo potreba u glukozi, preživari nadoknađuju procesom glukoneogeneze u jetri, a delimično i u bubrežima. Otuda, održavanje glikemije procesom

glukoneogeneze u jetri ima prvenstven fiziološki značaj kod preživara. Naime, hepatociti su specijalizovane ćelije u kojima su razvijeni specifični enzimski sistemi koji su sposobni da konvertuju mnogobrojna jedinjenja koja nisu ugljeni hidrati, u glukozi, odnosno da ih koriste za potrebe glukoneogeneze. Ovaj proces je veoma važan, obzirom da se najveći deo potreba za glukozom (90%) kod preživara obezbeđuje iz glukogenoplastičnih jedinjenja. Smatra se da su propionat, glukogenoplastične amino-kiseline, glicerol, laktat i piruvat najznačajniji prekurzori za sintezu glukoze, odnosno glikogena u jetri.

U jetri se odvijaju glavni putevi glukoneogeneze, a u suštini predstavljaju obrnuti put glukolize. Na to ukazuje i činjenica da je glukolitička aktivnost vrlo niska u jetri, kada je proces glukoneogeneze veoma aktivan. Smatra se da sinteza glukoze u jetri pokriva najveći deo potreba u glukozi kod preživara i da je pri tom najveći stepen korišćenja utvrđen kod krava u visokom graviditetu i tokom laktacije, kada su potrebe za glukozom i najizraženije. U literaturi se navodi da je kod krava u ranom periodu zasušenja količina proizvedene glukoze u jetri 0,8 kg na dan, a u vreme obilne laktacije i do 3 kg na dan.

Pri dovoljnoj količini glukogenoplastičnih prekurzora i pri maksimalnoj glukoneogenetskoj sposobnosti ćelija jetre mogu da se obezbede optimalne količine glukoze za potrebe mlečne žlezde. Međutim, pri intenzivnoj mobilizaciji masti iz telesnih depoa i njihovog povećanog priliva u jetru, naročito na početku laktacije, dolazi do poremećaja funkcije jetre, što vrlo često dovodi do poremećaja u metabolizmu ugljenih hidrata i masti. Posledica takvog stanja je nakupljanje masti u parenhimu jetre i razvoj masne infiltracije i degeneracije hepatocita, što se nepovoljno odražava na funkcije jetre, a naročito njenu glukoneogenetsku sposobnost. Ovi podaci jasno ukazuju da je kod preživara uloga jetre vrlo značajna u regulaciji metabolizma ugljenih hidrata, naročito u periodima kada su zahtevi za glukozom najizraženiji. To je osnovni razlog, što su za ispitivanje sposobnosti jetre da zadovolji potrebe metabolizma uvedeni testovi, koji treba da pokažu njenu sposobnost da koristi glukogenoplastične prekurzore za sintezu glukoze. Test opterećenja propionatom je uveden na osnovu poznate činjenice da je propionat osnovni prekursor za sintezu glukoze kod preživara, a da je jetra glavni organ glukoneogeneze i metabolizma propionata. Prilikom i.v. aplikacije rastvora natrijum-propionata kod zdravih krava u jetri dolazi do brze konverzije propionata u glukozu, što se manifestuje značajnim povećanjem koncentracije glukoze u krvi. Ovi podaci jasno ukazuju da je funkcija jetre kod zdravih krava očuvana u pogledu njene sposobnosti za sintezu glukoze. Nasuprot ovome, kod krava koje su obolele od ketoze i masne jetre ili su podvrgnute gladovanju, posle i.v. aplikacije rastvora propionata utvrđene su značajno niže koncentracije glukoze u krvi u odnosu na zdrave životinje, pa postoji opravdano mišljenje da je kod ovih životinja smanjena glukoneogenetska sposobnost ćelija jetre.

Proces glukoneogeneze u jetri regulišu mnogobrojni faktori u organizmu. Utvrđeno je da kvalitet i kvantitet ishrane predstavlja važan faktor u regulaciji procesa glukoneogeneze u jetri. Ipak, smatra se da hormoni koji regulišu proces glukoneogeneze mogu da imaju odlučujuću ulogu, kako za vreme gladovanja, tako i u uslovima normalnog hranjenja životinja. Glukagon i kortizol su najvažniji hormoni koji mogu da ubrzaju proces glukoneogeneze, jer povećavaju aktivnost i količinu jetrinih enzima odgovornih za sintezu glukoze. Kada deluju zajedno njihovi

uticaji u procesu glukoneogeneze se sumiraju. Njihova uloga je u obezbeđivanju prekurzora iz endogenih izvora, kao i uticaj na enzime glukoneogeneze, da bi se u što većoj meri iskoristili prekurzori, kako iz hrane, tako i iz telesnih rezervi. Takođe je stanovljeno da pri infuziji insulina i glukoze dolazi do neznatnog pada konverzije propionata u glukozu (5 - 10%), ali pri tome se smanjuje korišćenje drugih prekurzora za potrebe glukoneogeneze, naročito amino-kiselina (30 - 50%).

Pored uloge koju ima u sintezi glukoze, u jetri se sintetiše i glikogen (glikogen-sinteza), koji predstavlja jedini depo ugljenih hidrata u organizmu. Zapravo, osnovna uloga glikogena deponovanog u jetri jeste da prema potrebama održava optimalan nivo glukoze u krvi. U hepatocitima se nalazi u obliku granula, koje se sastoje od pojedinačnih zrnaca (beta-ćelije) i zrnaca u obliku grozdova ili rozeta (alfa-ćelije). Količina glikogena u jetri zavisi pre svega od ishrane i u fiziološkim uslovima često je podvrgnuta promenama. Naime, kada se goveda obilno hrane, jetra može da sadrži glikogen i do 6% svoje mase, a u uslovima gladovanja, jetrine ćelije ostaju skoro potpuno bez glikogena. Takođe, utvrđeno je kod mlečnih krava koje su na početku laktacije, a naročito kod onih koje su obolele od ketoze ili masne jetre, da dolazi veoma brzo do nestanka glikogena iz hepatocita, a da se u isto vreme povećava količina masti, kao i broj lizozoma. Smatra se da je naglo opadanje količine glikogena u hepatocitima kod visoko-mlečnih krava u peripartalnom periodu posledica povećanog nakupljanja masti u hepatocitima, kao i povećanih potreba organizma krava za glukozom od strane mlečne žlezde.

Uloga metabolizma ugljenih hidrata (glukoneogeneza i glikogeneza) u očuvanju zdravlja kod mlečnih krava je izuzetno velika, naročito u periodima visokog graviditeta i maksimalne laktacije, kada dolazi do povećanih metaboličkih opterećenja u organizmu i kada su potrebe za glukozom najveće. Naime, ukoliko se glukoneogenom ne mogu da zadovolje potrebe za glukozom, kao i kada su ispražnjene rezerve glikogena u jetri, vrlo često dolazi do poremećaja metabolizma ugljenih hidrata u organizmu, što dovodi do hipoglikemije, ketonemije i ketonurije.

Ketoza - Ketoza krava je kompleksan poremećaj metabolizma masti i ugljenih hidrata koja se odlikuje negativnim energetskim bilansom, padom koncentracije glukoze u krvi i glikogena u jetri, intenziviranjem metabolizma masti i procesa ketogeneze u jetri. Ketoza se obično pojavljuje kod visoko-mlečnih krava u periodu odmah nakon teljenja i u vezi je sa masnom jetrom i gijaznošću krava (ketoza tipa 2), kao i za vreme maksimalne laktacije, kada se ne unosi dovoljno hrane prema proizvodnji melka (ketoza tipa 1). Stanje slično ketozi se javlja kod ovaca pred kraj graviditeta i početkom laktacije kod ovaca i naziva se graviditetna toksemija sa apatijom i nervnom slabošću. Postoji i ketoza tipa III kada se u organizam unosi silaža koja je puna butirata.

Pojava ketoze najčešća je u puerperijumu i za vreme maksimalne laktacije, odnosno kada su povećane potrebe organizma za glukozom zbog sinteze lakoze u mlečnoj žlezdi. Najveće potrebe mlečne žlezde za glukozom zabeležene su kod sveže oteljenih krava i kod krava u laktaciji sa proizvodnjom od 30 litara mleka dnevno. Pored ovoga, treba napomenuti da mlečna žlezda koristi glukozu iz krvi u istom obimu i kad postoji stanje hipoglikemije.

Organizam pokušava da održi glikemiju u fiziološkim granicama intenziviranjem metaboličkih procesa, u nastojanju da potrebe u glukozi zadovolji procesom glukoneogeneze u

jetri. Ovaj proces zahteva dovoljnu količinu raspoloživih glukogenoplastičnih prekurzora, sačuvanu funkciju jetre i besprekornu aktivnost neuroendokrinog sistema. Pošto jetra ima centralnu ulogu u metaboličkim procesima, a posebno u metabolizmu ugljenih hidrata i masti, disfunkcija jetre u tom pogledu dovodi do pojave kliničkih simptoma bolesti.

Tabela 19. Uporedne karakteristike ketoze tipa I i II

	Ketoza tipa I	Ketoza tipa II
Opis	Spontano, Gladovanje	Gojazne krave, Masna jetra
BHB	Vrlo visok	Visok
NEFA	Visok	Visok
Glukoza	Nizak	Nizak (na početku visok)
Insulin	Nizak	Nizak (na početku visok)
Telesna kondicija	Najčešće niska	Visoka ili nagli gubitak masti
Masti iz NEFA	Ketonska tela	Trigliceridi u jetri više nego ketoni
Glukoneogeneza u jetri	Visoka	Niska
Promene na jetri	Nema	Masna infiltracija hepatocita
Najveći rizik nastajanja	3-6 nedelja posle teljenja	1-2 nedelje posle teljenja
Prognoza	Dobra	Loša
Dijagnostika	BHB posle teljenja	NEFA pre teljenja
Preventiva	Ishrana posle teljenja	Ishrana pre teljenja

Dobro je poznato da za pravilno odvijanje metabolizma u ćelijama jetre mora da postoji raspoloživa glukoza, da bi se obezbedila dovoljna količina oksalacetata, koji omogućava potpunu razgradnju acetil-CoA, zatim aktiviranje sircetne kiseline, što kod preživara dosta zavisi od procesa glukoneogeneze u jetri. Oksalacetat ima dvojnu ulogu u intermedijalnom metabolizmu i predstavlja raskršće puteva nekih metaboličkih procesa. U sintezi glukoze, oksalacetat je uključen u metabolizmu svih prekurzora, osim glicerola. U metabolizmu masti utiče u definitivnoj razgradnji acetil-CoA nastalog iz slobodnih masnih kiselina. Ukoliko nema dovoljno oksalacetata, višak acetil-CoA se pretvara u ketonska tela. Činjenica da koncentracija oksalacetata opada u ketozi, sigurno je jedno od objašnjenja povećane ketogeneze u jetri. Smatra se da je relativno nizak nivo oksalacetata u jetri, uslovljen njegovom nedovoljnog proizvodnjom iz propionata, amino-kiselina i laktata, vrlo značajan faktor u nastanku hipoglikemije i ketoze krava. Dakle, interakcija između glukogenoplastičnih i energetskih prekurzora ima ključnu ulogu u očuvanju metaboličke ravnoteže u poslednjoj fazi graviditeta i na početku laktacije. Ćelije jetre u kontinuitetu treba da se snabdevaju optimalnim količinama glukogenoplastičnim jedinjenjima. To obezbeđuje pravilan promet masti i energije, bez nakupljanja triglicerida u hepatocitima i stvaranje ketonskih tela.

Na početku laktacije kod mlečnih krava usled aktivnosti mlečne žlezde nastaje negativan energetski bilans, što za posledicu ima naglu i nekontrolisanu lipomobilizaciju iz telesnih depoa. Ćelije jetre ne mogu da izmetabolišu ogromne količine prispevki slobodnih masnih kiselina usled smanjene sinteze glukoze (oksalacetat) iz glukogenoplastičnih jedinjenja, što dovodi do

usmeravanje metaboličkih puteva ka nekontrolisanoj sintezi ketonskih tela.

Utvrđeno je da za vreme kliničke ketoze glukoneogenetski kapacitet jetre opada značajno u odnosu na zdrave životinje, a takođe sadržaj glikogena u jetri opada do najnižih vrednosti, nekada i na dve nedelje pre nego što će se pojaviti klinički simptomi ketoze.

Neosporno je da hormoni koji regulišu metaboličke procese, a naročito oni koji regulišu proces glukoneogeneze u jetri i koji na početku laktacije obezbeđuju mlečnu žlezdu sa dovoljnom količinom prekurzora za sintezu sastojaka mleka imaju značajnu ulogu u etiopatogenezi ketoze krava. Naime, potrebe mlečne žlezde u ovom fiziološkom periodu imaju prioritet, čak i u slučaju manifestne ketoze. Ove činjenice jasno ukazuju na značaj mehanizama koji su odgovorni za regulaciju metabolizma u vreme njegovog najvećeg opterećenja. Smatra se da u ovom pogledu prvo stepenu ulogu imaju glukokortikosteroidi, odnosno adrenokortikalni sistem, na šta ukazuje činjenica da je kod krava sa nižom proizvodnjom mleka odnos između kortizola i kortikosterona 1.5:1, dok je kod krava sa vrhunskom proizvodnjom taj odnos 4:1, pa i više. Osim toga, u uslovima visoke proizvodnje mleka dnevne varijacije kortizola prate promene koncentracija glukoze i aceto-acetata u krvi. Stoga je sasvim opravdano gledište da neadekvatna aktivnost ovog regulativnog mehanizma u uslovima visokog metaboličkog opterećenja predstavlja jedan od primarnih činilaca u patogenezi ketoze mlečnih krava. Međutim, ostaje otvoreno pitanje da li je slabost funkcija nadbubrežnih žlezda neposredan uzrok ovog poremećaja ili je njena aktivnost posledica nedovoljne stimulacije ACTH.

Ovo saznanje jasno ističe činjenicu da je nivo aktivnosti osovine hipotalamus-adenohipofiza-kora nadbubrega u periodu rane laktacije pod izuzetnim naporima kako bi se zadovoljile potrebe mlečne žlezde. Pretpostavlja se da nivo ACTH nije uvek adekvatan metaboličkim potrebama životinja. Ovaj nesklad je najvišen ispoljen u puererijumu, odnosno kada nivo glukoze u krvi pokazuje najveću varijabilnost i kada je pojavljivanje ketoze najučestalije. To je i period kada se nalaze najniže vrednosti kortizola u krvi. Pri niskom nivou kortizola u krvi, koncentracija aceto-acetata raste, a glikemija dostiže najniže vrednosti. Ova zavisnost se javlja i posle puererijuma, s tim što koncentracija kortizola u krvi postepeno raste, a uporedno sa tim se povećava glikemija, dok se koncentracija ketonskih tela snižava. Ovi podaci jasno ukazuju da promene koncentracije kortizola značajno utiču na metabolizam masti i ugljenih hidrata, odnosno intenzitet glukoneogeneze i ketogeneze u jetri. To znači da odvijanje procesa glukoneogeneze, kao i ostalih tokova metabolizma, zavise od nivoa aktivnosti kore nadbubrežnih žlezda, odnosno količine glukogeneoplastičnih prekurzora koja je neophodna da bi se zadovoljive metaboličke potrebe mlečne žlezde.

Veliki broj autora je dokazao da privremeni hipokorticizam ima značajnu ulogu u etiologiji ketoze, i srodnih metaboličkih poremećaja (masna jetra) kod krava. Razlozi za to su visoki resorptivni kapacitet alveolarnih epitelnih ćelija mlečne žlezde za glukokortikosteroide (Schwalm i Tucker, 1978), centralna uloga ovih hormona u stvaranju mleka, kao i njihova uloga u glukoneogenezi i podizanju koncentracije glukoze u krvi.

Obzirom da u laktaciji najveće potrebe u glukozi nameće mlečna žlezda, jasno je da to predstavlja značajan činilac u nastanku hipoglikemije i hiperketonemije. Utrošak glukoze prati neadekvatno snabdevanje glukogeneoplastičnim prekurzorima i odgovoran je za ceo niz događaja

u ketozinom stanju. Očigledno je da je u puerperijumu izražena homeoretska aktivnost hormona u odnosu na homeostatsku. Ovo saznanje jasno ističe činjenicu da je nivo aktivnosti osovine adenohipofiza-hipotalamus-kora nadbubrega u periodu rane laktacije pod izuzetnim naporom kako bi se zadovoljile potrebe mlečne žlezde. Pretpostavlja se da nivo ACTH nije uvek adekvatan metaboličkim potrebama organizma životinja. Ovaj nesklad je najviše izražen u puerperijumu, odnosno u vreme kada nivo kortizola u krvi pokazuje najveću varijabilnost i kada je pojavljivanje ketoze najučestalije. To je i period kada se nalaze i najniže vrednosti kortizola u krvi.

Usled niskih vrednosti kortizola u krvi ketozih krava i smanjenog stepena glukoneogeneze u jetri, preparati kortikosteroida se sa velikim uspehom koriste u terapiji ketoze. U tretmanu ketoze, glukokortikosteroidi imaju najveći efekat na metabolizam ugljenih hidrata, posebno na glukoneogenezu. Njihova je uloga u obezbeđenju prekurzora iz endogenih izvora i uticaju na aktivnost enzima glukoneogeneze, kako bi se u što većoj meri koristili prekurzori, kako iz hrane tako i iz telesnih rezervi. Pored toga glukokortikosteroidi pojačavaju dejstvo nekih hormona na metaboličke procese u ciljnim tkivima (permisivno dejstvo), a pre svega na glukoneogenezu (primarni hormon glukagon).

Glukokortikosteroidi utiču i na povećanje rezervi glikogena u jetri (primarni hormon insulin), koje su inače kod krava obolelih od ketoze značajno istrošene. Za deksametazon je ustanovljeno da najbolje rezultate u lečenju ketoze daje kada se kombinuje sa infuzijom rastvora glukoze. Tako se postižu najbolji rezultati, i retko kada posle završene terapije nastaju recidivi.

Slobodne masne kiseline iz krvi i to uglavnom one sa 16 do 18 ugljenikovih atoma glavni su izvori za sintezu ketonskih tela u jetri kod preživara. Utvrđeno je da se najveće količine viših masnih kiselina mobilišu iz telesnih depoa kod mlečnih krava u peripartalnom periodu, odnosno kada je prisutan negativni energetski bilans usled povećanih potreba za energijom od strane ploda i mlečne žlezde. To bi moglo ukazati na odlučujuću ulogu ovih kiselina u etiopatogenezi ketoze na samom početku laktacije.

Kod krava metabolizam masnih kiselina treba da se odvija bez nakupljanja intermedijalnih produkata u jetri i u takvim uslovima ona ne predstavlja značajniji izvor ketonskih tela. Tada je koncentracija ketonskih tela u krvi niska i ona potiču uglavnom od metabolizma buterne kiseline. U organizmu se ketonska tela oksidišu ili koriste u mlečnoj žlezdi za sintezu masnih kiselina. Naime, ketonska tela mogu da imaju i prednost u korišćenju kao izvor energije u ekstrahepatičnim tkivima, u odnosu na glukozu i slobodne masne kiseline. Međutim, na početku laktacije pri stanju hipoglikemije i kod povećane mobilizacije masnih kiselina, koncentracija ketonskih tela se povećava preko fiziološke granice i životinje pokazuju kliničke znake bolesti. Tada se najveći deo prispelih masnih kiselina u jetri preživara pretvara u ketonska tela. Ostali deo masnih kiselina koji ne podleže procesu ketogeneze, akumulira se u hepatocitima u obliku triglicerida, što u kasnijoj fazi bolesti uslovljava ireverzibilne promene u ćelijama ovog organa. U nastajanju ovih poremećaja u metabolizmu slobodnih masnih kiselina u jetri, značajnu ulogu mogu da imaju intenzitet mobilizacije masnih kiselina iz masnog tkiva (primarni faktor) i količina raspoloživih ugljenih hidrata odnosno glukogenoplastičnih prekurzora u jetri (jetreni faktor). Iscrpljene rezerve glikogena u jetri smanjuju kapacitet ovih organa da esterifikuju prispele masne kiseline ili da sintetišu nove iz nastalog acetil-CoA. Ako ovome dodamo i

uslovjen deficit oksalacetata u jetrinim ćelijama, a sa tim u vezi i mogućnost nedovoljne oksidacije slobodnih masnih kiselina u Krebsovom ciklusu, tada je veza između povećane mobilizacije masnih kiselina i smanjene količine ugljenih hidrata i njihovih prekurzora u jetri u etiopatogenezi ketoze vrlo jasna.

Kod krava obolelih od ketoze utvrđena je visoko značajna negativna korelacija između koncentracije glukoze u krvi i koncentracija slobodnih masnih kiselina, ukupnih lipida i ketonskih tela. To praktično znači da se pri hipoglikemiji povećava koncentracija slobodnih masnih kiselina proporcionalno smanjenju koncentracije glukoze u krvi. Sama činjenica da je mobilizacija slobodnih masnih kiselina u puerperalnom periodu intenzivna kod krava, intenzivira se i sinteza ketonskih tela kao posledica nepotpunog sagorevanja masnih kiselina u ćelijama jetre. Na osnovu iznetog, može se reći da ketoza kod visoko-mlečnih krava predstavlja složen poremećaj metabolizma ugljenih hidrata i masti, koga odlikuje povećana mobilizacija slobodnih masnih kiselina iz telesnih depoa, hipoglikemija, pražnjenje rezervi glikogena u hepatocitima, smanjena glukoneogenetska aktivnost i intenziviranje procesa ketogeneze u jetri.

Očito je da u peripartalnom periodu, a naročito na početku laktacije, regulatorni mehanizmi tako usmeravaju metaboličke procese da dominiraju lipoliza u masnom tkivu i glukoneogeneza, ketogeneza i lipogeneza u jetri. Neposredno pre, a naročito posle teljenja, u uslovima negativnog energetskog bilansa i nagle i nekontrolisane lipomobilizacije, veoma su niske koncentracije insulina u krvi, pa samim tim izostaje lipogeni uticaj insulina na masno tkivo, a primarnu ulogu preuzimaju lipolitički hormoni (cateholamini, hormoni rasta, glukagon) koji stimulišu lipomobilizaciju iz telesnih depoa i ketogenezu u jetri. Naime, kod visoko-mlečnih krava početkom i tokom maksimalne laktacije u cirkulaciji se nalaze visoke koncentracije hormona rasta i relativno niske koncentracije insulina, IGF-I, leptina, kortizola i tireoidnih hormona. Na taj način se omogućava korišćenje telesnih rezervi i stavlja organizmu na raspolaganje velika količina energetskih prekurzora. Izmenjeni hormonalni status na početku laktacije ujedno predstavlja i predispoziciju za nastajanje metaboličkih oboljenja, naročito ketoze i masne jetre, pošto homeoretski mehanizmi postaju dominantniji u odnosu na homeostatske mehanizme kod mlečnih krava na početku laktacije.

U peripartalnom periodu u krvi krava nastaju značajne promene u koncentraciji insulina. Insulin je jedan od najvažnijih anaboličkih hormona. Pored njegove uloge u regulisanju metabolizma ugljenih hidrata, u masnom tkivu stimuliše procese lipogeneze. Koncentracije insulina u krvi se snižavaju u toku teljenja i u ranoj fazi laktacije. Pošto se insulinemija smanjuje pri kraju graviditeta i dostiže najniži nivo u prvim danima laktacije, smanjuje se i inhibitorni uticaj na proces lipolize. Kao posledica niske koncentracije insulina u krvi naglo se povećava koncentracija slobodnih masnih kiselina u krvi, odnosno intenzivira se lipoliza u masnom tkivu, odnosno mobilizacija masti i ketogeneza u jetri. Takođe, u peripartalnom periodu kod preživara je izmenjen lipolitički odgovor masnog tkiva na delovanje adrenergičnih medijatora i prirodnih cateholamina. Naime, stepen lipolize se povećava u peripartalnom periodu kod krava usled veće osetljivosti adipocita na dejstvo specifičnih β -adrenergičnih sredstava. To potvrđuje i nalaz izraženog povećanja broja β -adrenergičnih receptora na adipocitima goveda u peripartalnom periodu. Naime, u peripartalnom periodu kod mlečnih krava se povećavaju aktivnosti lipolitičkih

hormona, odnosno koncentracije hormona rasta i prolaktina se povećavaju, insulinemija se smanjuje, dok se koncentracija glukagona bitno ne menja. Prolaktin deluje direktno na mlečnu žlezdu i jetru, ali ne utiče na metabolizam u masnom tkivu. Hormon rasta deluje direktno na masno tkivo i jetru, i preko IGF-I, čiju sintezu stimuliše, deluje i na mlečnu žlezdu. B-ćelije endokrinog pankreasa postaju manje osetljive na insulotropno dejstvo mnogobrojnih jedinjenja, zbog čega se insulinemija značajno smanjuje na početku laktacije, pa se tako stvaraju povoljni uslovi za intenziviranje glukoneogeneze u jetri. U masnom tkivu, pod dejstvom hormona rasta povećava se broj β -adrenergičnih receptora, što omogućava veći lipolitički uticaj kateholamina na masno tkivo.

Pri širokom rasponu odnosa između koncentracija hormona rasta i insulina u krvi, koji se vrlo često javlja kod mlečnih krava na početku laktacije, nastaje intenzivna mobilizacija masti iz telesnih depoa i ne retko ketoza i masna infiltracija i degeneracija hepatocita različitog stepena. Dobro je poznato da hormon rasta stimuliše lipolitičke procese u telesnim depoima kod mlečnih krava i povećava količinu energetskih prekurzora za produkciju mleka. Visoka koncentracije hormona rasta i vrlo niske vrednosti koncentracije insulina u krvi vrlo su često utvrđene u puerperijumu kod krava sa visokom proizvodnjom mleka, odnosno kod krava kod kojih je dijagnostikovana ketoza.

Patološku fiziologiju ketoze mlečnih krava treba razmatrati u kontekstu kompleksnih neuroendokrinih mehanizama koji su odgovorni za nastajanje masne jetre, pogotovo što se danas smatra da se ova patološka stanja pojavljuju udruženo u peripartalnom periodu, najčešće kao posledica stanja negativnog bilansa energije i nekontrolisane lipomobilizacije u ranoj fazi laktacije.

Masna jetra - U peripartalnom periodu kod mlečnih krava se često pojavljuje masna infiltracija i degeneracija ćelija jetre (slika 35). Naime, prisustvo prekomerne količine masti u jetri je čest nalaz kod preživara za vreme kasnog graviditeta i na početku laktacije. Kod mlečnih rasa krava u periodu oko teljenja, umerena masna infiltracija jetre se smatra skoro normalnim stanjem. Poslednjih godina klinički značaj masne jetre u peripartalnom periodu krava je dobio na značaju zbog veze između umanjene funkcije jetre i povećane sklonosti za nastajanje mnogobrojnih bolesti u tom periodu. Tu se pre svega misli na puerperalnu parezu, ketozu, poremećaj fertiliteta, puerperalnu jetrinu komu, povećanu osetljivost na infekcije, endometritis, mastitis i zadržavanje posteljice. Postoje tri različita naziva koja se koriste u literaturi u vezi sa masnom infiltracijom i degeneracijom ćelija jetre i peripartalnih bolesti: masna jetra, porođajni sindrom i sindrom debelih (masnih) krava. Kod pojedinih životinja nastaje težak oblik zamašćenja jetre (Steatosis hepatic gravis), komatozno stanje i uginuće (Coma hepaticum). U stručnoj literaturi ovo patološko stanje je poznato kao sindrom masne jetre ili gravidetna toksemija.

Skoro uvek oboljevaju dobro uhranjene, ugojene krave u poslednjim danima graviditeta ili neposredno pre teljenja. Pre partusa ili neposredno posle, ugojene krave su daleko podložnije nastajanju metaboličkih poremećaja kod kojih centralni i najvažniji problem predstavlja masna infiltracija i degeneracija hepatocita. Kod jetrine kome ovaj proces difuzno zahvata sve hepatocite, pa kao posledica toga potpuno otkazuju funkcije jetre, nastaje koma i životinja

uginjava.

U poslednje vreme, od strane velikog broja naučnih radnika sve više se ističe značaj hormona u nastanku masne jetre krava. Hormoni koji su uključeni u regulisanje prometa energije, a to znači i prometa masti, mogu da imaju značaj u etiopatogenezi ovog veoma kompleksnog poremećaja metabolizma organskih materija. Poznato je da na početku laktacije, kod krava sa visokom proizvodnjom mleka, postoji negativan bilans energije, jer iz alimentarnih izvora ne mogu da se obezbede neophodne količine energije. Naime, dobro je poznato da u etiopatogenezi masne jetre i ketoze kod mlečnih krava, veliki značaj imaju slobodne masne kiseline koje se mobilisu u velikim količinama za vreme rane laktacije pri negativnom bilansu energije i dospevaju u jetru gde se katabolišu ili esterifikuju i koriste za sintezu triglicerida.

Neposredno pre partusa, kod krava dolazi do promena hormonalnog statusa koga karakteriše porast koncentracija hormona u krvi koji ispoljavaju lipolitičko delovanje (cateholamini, kortizol i hormon rasta) i koji mogu da iniciraju lipomobilizaciju i porast slobodnih masnih kiselina u krvi i pre pojave energetskog deficita.

Hormon rasta se suprostavlja delovanju insulina na metabolizam glukoze. Kod krava na početku laktacije koncentracija ovog hormona se povećava, a najviše kod krava koje proizvode najviše mleka. Upravo zbog naglašenog delovanja ovog hormona na metabolizam masti, on može da uzrokuje zamašćene jetre. Zbog toga se aktivnost hormona rasta često procenjuje uporedno sa kretanjem nivoa insulinemije, jer se pretpostavlja da od odnosa koncentracije insulina i hormona rasta u krvi u velikoj meri zavisi kontrola korišćenja energetskih prekursora.

Pouzdano je utvrđeno da hormon rasta, pored toga što stimuliše lipolizu, istovremeno smanjuje i ekstramarno korišćenje glukoze i amino-kiselina na račun povećanog korišćenja masnih kiselina iz telesnih depoa. To bi moglo da znači da se velike količine slobodnih masnih kiselina preusmeravaju za energetske svrhe drugih tkiva, a naročito jetre, što bi moglo da utiče na nastanak masne jetre.

Koncentracija kortizola raste naglo neposredno pre i za vreme partusa, što se smatra posledicom stresa usled teljenja kod mlečnih krava i prilagođavanja neuro-endokrinog sistema uslovima povećanih metaboličkih opterećenja. S druge strane visoke koncentracije kortizola u periodu pre teljenja pospešuju lipomobilizaciju i pojačavaju fiziološke efekte svih lipolitičkih hormona. Nakon teljenja koncentracije glukokortikosteroida u krvi naglo opadaju, što je naročito izraženo kod krava koje su obolele od ketoze. Postoji opravdano gledište da je neadekvatna aktivnost kore nadbubrežne žlezde u uslovima visokih metaboličkih opterećenja u peripartalnom periodu jedan od uzroka nastanka ketoze i masne jetre. Sama činjenica da glukokortikosteroidi utiču na procese glukoneogeneze u jetri, kao i na sintezu glikogena ukazuje, da u uslovima povećane mobilizacije masti i niske aktivnosti kortizola u krvi u periodu rane laktacije, zbog nedostatka glukoze-oksacetata, jetra nije u mogućnosti da obezbedi optimalni metabolizam prispelih slobodnih masnih kiselina iz telesnih depoa. Kao posledica toga, dolazi do intenziviranja ketogeneze i nagomilavanja velikih količina triglicerida u hepatocitima.

Kod ugojenih krava aktivnost kore nadbubrežnih žlezda ne ispoljava u potrebnoj meri, obzirom da se koncentracije kortizola u krvi ovih životinja značajno ne menjaju u periodu oko teljenja. Podaci ovog autora potvrđuju ranije izneto gledište da je težak oblik steatoze jetre čest

nalaz kod hipofunkcije kore nadbubrežnih žlezda. U skladu sa ovim su i podaci drugih autora koji su ukazali da hipofunkcija kore nadbubrežne žlezde ima primarnu ulogu u etiopatogenezi ketoze i masne jetre kod krava na samom početku laktacije. Kod krava sa izraženom hipofunkcijom kore nadbubrežne žlezde u prvim nedeljama laktacije je u velikom broju slučajeva utvrđena ketoza i masna infiltracija i degeneracija ćelija jetre. Kod ovih životinja je utvrđeno značajno povećanje koncentracije aceto-acetata u krvi, kao i smanjenje koncentracije glukoze u krvi, značajno više gube u telesnoj masi i kod njih je izražena mobilizacija masti iz telesnih depoa u odnosu na životinje kod kojih su utvrđene optimalne koncentracije glukokortikosteroidea u krvi na početku laktacije. Autori smatraju da hipofunkcija kore nadbubrežne žlezde kod mlečnih krava na samom početku laktacije predstavlja značajan predisponirajući faktor u nastanku ketoze i masne infiltracije i degeneracije ćelija jetre.

Metabolizam slobodnih masnih kiselina mobilisanih iz telesnih depoa je pod kontrolom sistema insulin-glukagon. Neposredno posle teljenja dešava se pad bazalnih vrednosti insulina u krvnoj plazmi, bez značajnih promena koncentracija glukagona. Insulin stimuliše sintezu triglicerida u hepatocitima, ali isto tako sprečava proces lipolize u masnom tkivu i sintezu glukoze u ćelijama jetre, što su značajni preduslovi za normalno odvijanje lipogeneze u hepatocitima. Kod nekih životinja postoji neosetljivost prema insulinu, pa je stoga više naglašen uticaj glukagona za koga je poznato da stimuliše glukoneogenezu, ali istovremeno ima stimulativni uticaj na procese ketogeneze. Glukagon stimuliše mobilizaciju glukoze iz depoa glikogena. Zbog neosetljivosti prema insulinu, proces lipolize se odvija daleko intenzivnije nego što su stvarne potrebe organizma i što je kapacitet hepatocita za metabolizam slobodnih masnih kiselina. To može biti neposredni povod za nastanak masne infiltracije i degeneracije hepatocita, odnosno zamašćenje jetre, uz smanjenje inteziteta glukoneogeneze.

Vrlo značajna je uloga i insulina u patogenezi metaboličkih oboljenja u postpartalnom periodu. Naime insulin je hormon koji ima izrazito anabolično delovanje i visoke koncentracije insulina u krvi u periodu zasušenja mogu da prouzrokuju povećanje telesne mase krava odnosno da one budu gojazne u vreme partusa, što je jedan od predisponirajućih faktora u patogenezi masne jetre. To se naročito dešava kada se krave u zasušenju hrane velikim količinama koncentrovane hrane i kada im se u predželucima povećava sinteza propionske kiseline. Mnoga ispitivanja su pokazala da propionska kiselina stimuliše lučenje insulina iz B-ćelija endokrinog pankreasa i da je u tome uloga propionata znatno veća nego glukoze i amino-kiselina. To bi značilo da pri povećanoj koncentraciji propionske kiseline u sistemskoj cirkulaciji dolazi i do povećanog oslobađanja insulina iz B-ćelija pankreasa, što za posledicu može imati uspostavljanje visoke insulinemije, koja se pozitivno odražava na povećanje telesne mase, a negativno na produkciju mleka. Posle teljenja, kod gojaznih krava nastupa mobilizacija masti u mnogo većem stepenu nego što su potrebe mlečne žlezde za proizvodnjom mleka i kod tih životinja nastaje masna jetra teškog stepena (više od 40 posto masti) sa vrlo čestim uginućima.

Nakon teljenja dolazi do značajnog pada u koncentraciji insulina u krvi mlečnih krava, a naročito je izražen pad insulina u krvi kod krava koje su obolele od ketoze ili kod kojih je utvrđena masna jetra. Naime, niske koncentracije insulina u vreme posle partusa mogu da budu uzrok pojačane lipolize u masnom tkivu, odnosno dovode do povećane mobilizacije masnih

kiselina, što ima za posledicu nastanak masne infiltracije i degeneracije hepatocita. Niske koncentracije insulina u krvi, pri niskoj koncentraciji glukoze u krvi, imaju za posledicu pojačanu lipolizu u masnom tkivu, ketogenezu u jetri i zadržavanje triglicerida u jetri. Posebno je u ovom procesu važan odnos između hormona rasta i insulina. Kod širokog raspona odnosa između koncentracija hormona rasta i insulina, koji se vrlo često događa na početku laktacije, postoje sve pogodnosti da nastupi izražena mobilizacija masti i da kod krava nastane masna jetra. Ovakav odnos, visoke koncentracije hormona rasta i vrlo niske koncentracije insulina u krvi, pojavljuje se vrlo često kod krava sa visokom proizvodnjom mleka, odnosno kod krava kod kojih je u puerperijumu naročito izražen energetski deficit.

S druge strane, u jetri se pri jako niskoj insulinemiji i visokim nivoima hormona rasta smanjuje stvaranje IGF-I (insulinu sličan faktor rasta I). Na taj način skoro prestaje anabolička aktivnost hormona rasta, ali se u punoj meri ispoljava njegovo kataboličko delovanje na masno tkivo. Smanjivanje koncentracije insulina i povećanje koncentracije lipolitičkih hormona u krvi, kao što su kortizol, kateholamini, hormon rasta, placentarni laktogen i prolaktin u peripartalnom periodu mogu biti uključeni u nastanku masne jetre.

U poslednje vreme posebno mesto u nastanku metaboličkih oboljenja kod krava u peripartalnom periodu daje se hormonima tireoideje (T_3 i T_4). Naime utvrđene su značajno niže koncentracije hormona tireoideje u krvi krava u periodu oko teljenja. Naročito je izražen pad koncentracije trijodtironina i to neposredno pre partusa. Smatra se da relativno niži nivoi trijodtironina i tiroksina u krvi mogu biti posledica ispoljavanja razlika u energetskom metabolizmu između visoko-prodiktivnih i nisko-prodiktivnih krava. Niže vrednosti trijodtironina i tiroksina u krvi visoko-prodiktivnih krava omogućavaju korišćenje telesnih rezervi i njihovo preusmeravanje za visoku proizvodnju mleka. Činjenica da visoko-prodiktivne krave češće oboljevaju od ketoze i masne jetre ukazuje da bi tireoidni hormoni imali važnu ulogu u etiopatogenezi ovih metaboličkih oboljenja. Smatra se da masna jetra nastaje kao posledica inhibicije tipa I jetrine 5-dejodinaza aktivnosti od strane pojedinih slobodnih masnih kiselina koje se mobilisu iz telesnih depoa na početku laktacije. Hipotireoidni status je utvrđen kod mlečnih krava sa masnom jetrom na početku laktacije koju uzrokuje ili je posledica smanjene jetrine 5-dejodinaza aktivnosti ili sekrecije tireoidnih hormona u mleku. Naime, utvrđeno je da postoji obrnuta proporcija između koncentracija tireoidnih hormona u krvi i u mleku, odnosno najniže vrednosti trijodtironina i tiroksina u krvi su utvrđene kada su njihove vrednosti povećane u kolostrumu krava. Povećani nivoi tireoidnih hormona u cirkulaciji, odnosno povećana aktivnost štitaste žlezde su nepovoljne u periodima nesigurnog snabdevanja krava energijom, kao što je slučaj na početku laktacije. U skladu sa tim je i činjenica, da su vrlo niske vrednosti tireoidnih hormona u krvi utvrđene kod krava koje su obolele od postpartalne jetrine kome koju karakteriše difuzna masna degeneracija ćelija jetre.

Izgleda da i visoke koncentracije estrogena u krvi krava uoči partusa mogu da imaju značajnu ulogu u nastanku masne jetre. Dokazano je da ovi hormoni kod krava stimulišu proces reesterifikacije slobodnih masnih kiselina u ćelijama jetre i na taj način doprinose da se sintetišu mnogo veće količine triglicerida, nego što su "transportne" aktivnosti ćelija jetre. Kao posledica toga u hepatocitima se nakupljaju triglyceridi i dovode do njihove masne infiltracije i

degeneracije. U početku ove promene zahvataju samo ćelije u centralnim delovima režnjića, a kasnije proces može da se širi i zahvata skoro sve hepatocite. Zbog otkazivanja njihovih funkcija nastaje komatozno stanje i uginuće životinje.

Na osnovu koncentracija hormona u krvi kod krava sa vrlo teškim stepenom masne jetre, odnosno sa difuznim zamašćenjem jetre u poređenju sa vrednostima dobijenih kod zdravih krava, može da se tvrdi da hormonalni status krava kod masne jetre karakteriše veoma nizak nivo trijodtironina, tiroksina, insulina, leptina, IGF-I i kortizola u krvi.

Insulinska rezistencija - Rezistencija na insulin u peripartalnom periodu je neophodna kako bi vime, kao organ u kom upotreba glukoze nije zavisna od insulina, do bilo dovoljno hranljivih materija i energije za započinjanje laktacije. Fenomen insulinske rezistencije najjače je izražen posle partusa. Odgovor insulinu na glukozu je snižen, dok je klirens glukoze veći u postpartalnom periodu, u odnosu na prepartalni. Tokom laktacije mlečna žlezda krava vrši ekspresiju insulin nezavisnih transportera za glukozu, koja je tri puta veća u odnosu na zasušene krave. Ovi receptori su nađeni u masnom tkivu kod krava u kasnoj laktaciji i zasušenju, ali ne i kod krava u piku laktacije. Pobuđivanje insulin senzitivnih receptora u skeletnim mišićima i masnom tkivu ne menja se sa napredovanjem laktacije ili zasušenog perioda. Iako je odgovor insulinu na glukozu redukovani, senzitivnost perifernog tkiva na insulin je nepromenjena, ali je nađen veći klirens insulina u sredini laktacije u odnosu na zasušene krave. Pored navedenog redukovana je i senzitivnost tkiva na insulin, kako je nađeno u jednoj studiji gde je korišćen hiperinsulinemični-euglikemijski model. Malnutricija i smanjen unos hrane redukuju sekreciju insulinu i njegov odgovor posle aplikacije glukoze. Krave koje su redukovano hranjene pokazuju niži odgovor insulinu posle aplikacije glukoze čak dve nedelje posle partusa u odnosu na krave hranjene ad libidum. Hranljivi sastojci, posebno masti mogu uticati na stepen insulinske rezistencije. Tako kratkotrajna hiperlipidemija izazvana intravenskom aplikacijom sterilnog loja povećava bazalnu koncentraciju glukoze i insulinu uz umanjen klirens glukoze posle testa opterećenja. Međutim, određene masne kiseline (iz ulja lanenog semena) mogu biti od koristi u poboljšanju osjetljivosti na insulin i poboljšanju antilipolitičkog efekta insulinu u masnom tkivu. Visokoenergetska hrana u periodu pre teljenja kod krava smanjuje eksresiju gena za insulinske receptore u masnom tkivu tokom postpartalnog perioda. Genska predispozicija i produktivnost krava su značajan faktor koji utiče na nastanak insulinske rezistencije. Visoko selekcionisane krave i krave koje proizvode veće količine mleka pokazuju značajno veću insulinsku rezistenciju, sa sporijim vraćanjem glukoze na početni nivo posle intravenskog opterećenja glukozom. Efekti insulinske rezistencije zavise od toga da li je jedno ili više tkiva rezistentno na insulin u datom momentu, pri tome se misli pre svega na masno tkivo, mišićno tkivo i tkivo jetre. Kada se radi o masnom tkivu insulinska rezistencija dovodi do smanjenja lipogeneze i povećanja lipolize. U peripartalnom periodu značajno raste koncentracija NEFA u krvi kao posledica lipidne mobilizacije. Povišena koncentracija

NEFA je u vezi sa sniženom osetljivošću masnog tkiva na insulin kod krava koje nisu u laktaciji ili sa smanjenim klirensom glukoze i insulina posle opterećenja glukozom kod mlečnih krava. Visok nivo koncentracije NEFA inhibira insulinom stimulisanu upotrbu glukoze u skeletnim mišićima i vrši supresiju glukogenolize u jetri. Na modelu laboratorijskih miševa pokazan je direktni štetan uticaj NEFA na beta ćelije pankreasa. Kada se radi o mišićnom tkivu poznato je da insulin vrši supresiju proteinskog katabolizma, dok deficit insulina dovodi upravo do proteinskog katabolizma kako bi se aminokiseline koristile za glukoneogenezu. U insulinskoj rezistenciji sinteza glikogena u mišićima je smanjena zbog smanjene intracellularne translokacije glukoze. Doza insulina potrebna da poveća anabolizam proteina mnogo je veća od doze koja štiti od katabolizma postojećih proteina, te možemo reći da insulin prevashodno ima protektivni efekat. U jetri se glukoza iskorišćava preko insulin nezavisnih receptora, ali je prisustvo insulina potrebno da omogući ključne metaboličke procese. Pod uticajem insulina stimuliše se proces sinteze glikogena, inhibira se glukoneogeneza i stvaranje ketonskih tela, a mitogeni efekat insulina (i hormona rasta) se oslikava u produkciji IGF-I. U uslovima kada postoji deficit insulina, kao što je gladovanje, navedeni procesi mogu biti ravnomerno pogodeni. Međutim, kada postoji insulinska rezistencija te promene nisu uvek ujednačene. Na primer: rezistencija na insulin kod gladovanja dovodi do povećanja intenziteta glukoneogeneze usled deficijencije insulina, ali kod klasične rezistencije kada kompenzatorno raste koncentracija insulina potencira se njegovo mitogeno dejstvo na hepatocite i tada raste koncentracija IGF-I. Poremećaj metabolizma lipoproteina je značajan pokazatelj insulinske rezistencije hepatocita. Povećan dotok NEFA uz redukovani katabolizam VLDL u adipocitima dovodi do porasta akumulacije triglicerida u hepatocitima. Dotok proinflamatornih citokina iz liziranog masnog tkiva tokom insulinske rezistencije stimuliše hepatocite na proizvodnju proteina akutne faze. Telesna građa krava je značajan faktor u nastajanju insulinske rezistencije. Krave sa većom telesnom kondicijom kao i gojazne krave razvijaju izraženiju insulinsku rezistenciju u peripartalnom periodu. Ovo se može objasniti činjenicom da gojazne krave oslobođaju veću koncentraciju NEFA iz masnih depoa u periodu posle teljenja, što korelira sa oslobođanje TNF- α .

PATOFIZIOLOGIJA POREMEĆAJA ENERGETSKOG METABOLIZMA

Metabolizam je pojam koji podrazumeva sve biohemijske reakcije pomoću kojih se energija uneta hranom iskorištava u organizmu za životne potrebe. Metabolizam podrazumeva *sve biohemijske procese* od momenta kada životinja uzme hranu, preko razgradnje, apsorpcije i sinteze odnosno ekskrecije produkata. To je aktivnost koja je visokokoordinisana u kojoj učestvuju mnogi regulatorni faktori. Uopšteno govoreći cilj metabolizma je da obezbedi izmenu materije i energije između spoljašnje i unutrašnje sredine. Metaboličkim procesima se dobija preko potrebna energija za sve životine procese, zatim se iz hranljivih materija koje su unete dobija gradivna materija za organizam, proizvedene materije se pravilno povezuju u prepoznatljive strukture i na kraju metabolizmom se sintetišu ili razgrađuju biomolekuli.

Sa aspekta proučavanja metabolizam može biti: *kvantitativni* – koji proučava odnos hranljivih materija i potreba organizma za različite funkcije, *energetski* – koji proučava oslobođanje energije u organizmu tokom različitih fizioloških i patofizioloških uslova i *intermedijerni metabolismus* – koji sve biohemijske reakcije u organizmu od razlaganja hrane do sinteze sastojaka organizma.

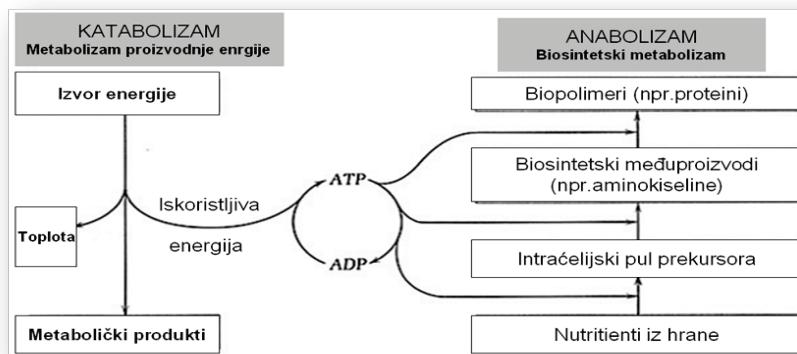
Intermedijerni metabolismus, koji se bavi svim biohemijskim procesima u organizmu ima nekoliko osnovnih karakteristika, od kojih je najvažnija karakteristika *fleksibilnosti i ekonomičnosti*. To znači da ćelije organizma uvek koristiti one izvore hranljivih materija koje omogućuju najekonomičnije iskorišćavanje energije u hrani. Fleksibilnost i ekonomičnost se postižu na taj način što su svi biohemijski procesi regulisani nizom biohemijskih reakcija koje su kontrolisane od strane većeg broja enzima, jer da postoji samo jedna reakcija koja omogućuje metabolizam neke materije moglo bi lako da dođe do njenog narušavanja i inhibicije.

Metabolizam predstavlja izuzetno veliki broj hemijskih reakcija koje su uzastopne i regulisane različitim enzimima, a međuproizvodi i proizvodi tih reakcija se nazivaju *metaboliti*. On se deli na dve osnovne glavne faze, a to su anabolizam i katabolizam. Anabolizam je faza u kojoj se dešava izgradnja odnosno biosinteza sastojaka ćelija od prostih prekursora, kada se vrši utrošak energije koja se dobija iz procesa katabolizma. Katabolizam je proces biorazgradnje materija kada se dobija energija potrebna za procese anabolizma. Obe ove faze se odigravaju

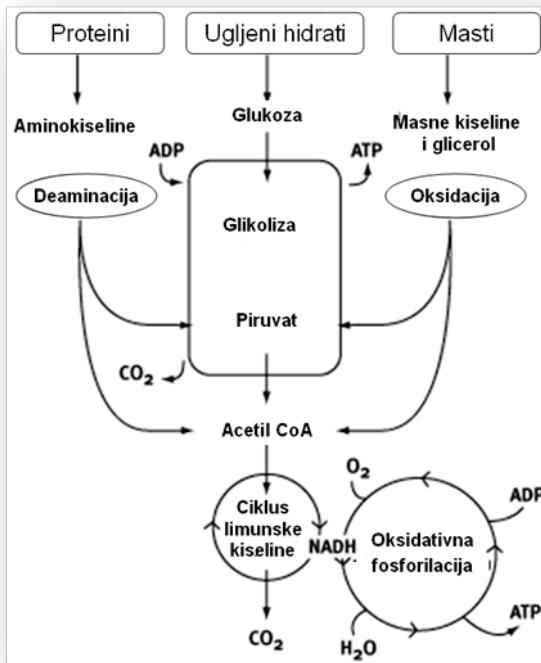
istovremeno u ćeliji, tako da se nagomilana energija u vidu ATP-a (adenozin-tri fosfata) koja se dobija u anaboličkim putevima troši u anaboličkim putevima ćelije (Slika 1).

Katabolizam i anabolizam imaju tri faze. Katabolizam podrazumeva: 1) katabolizam velikih molekula hranljivih materija do osnovnih gradivnih elemenata, 2) dalji katabolizma proizvoda prve faze i 3) završni zajednički katabolički put u kome se materije oksidišu do ugljjenioksida i vode. Primer je unos masti koja se razlaže na glicerol masne kiseline, što se dalje razlaže do acetil koenzima A (acetil-KoA), a acetil KoA se oksidiše do ugljjenioksida i vode uz olobađanje energije. Anabolizam takođe protiče u tri faze, od malih molekula, preko gradivnih blokova do makromolekula. Prosta šema metabolizma sa metaboličkim putevima predstavljena je na slici 2.

Anabolički i katabolički putevi nisu putevi istog pravca a suprotnog smera, jer se za anaboličke procese često koriste zaobilazni putevi. Ovo je neophodno jer su mnoge reakcije katabolizma ireverzibilne. U nezavisnosti anaboličkih i kataboličkih puteva se takođe ogleda fleksibilnost metaboličkih procesa, obzirom da ovakvi putevi bivaju nezavisno regulisani. Razdvajanje kataboličkih i anaboličkih puteva se ogleda i u mestu gde se pojedine reakcije odvijaju. Tako na primer oksidacija masnih kiselina se vrši u mitohondrijama, a biosinteza u citoplazmi i regulisano su potpuno različitim paketom enzima.

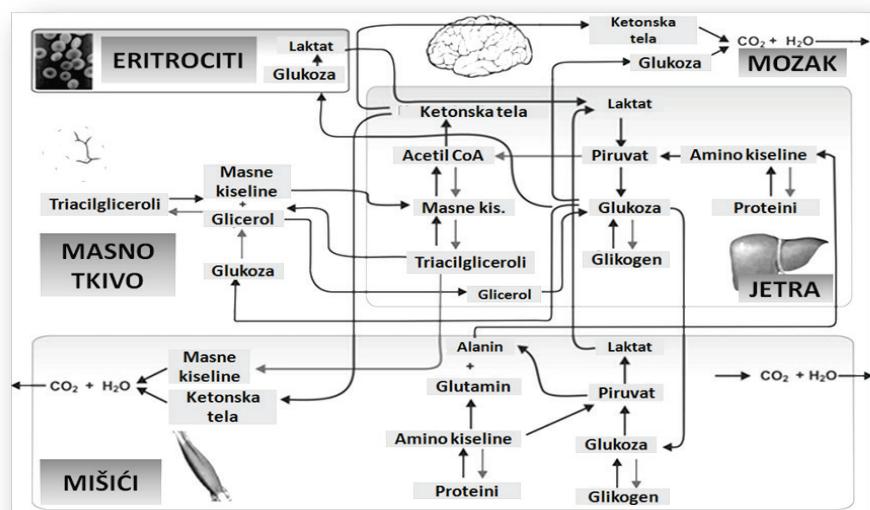


Slika 59. Anabolizam i katabolizam u metaboličkim procesima u organizmu

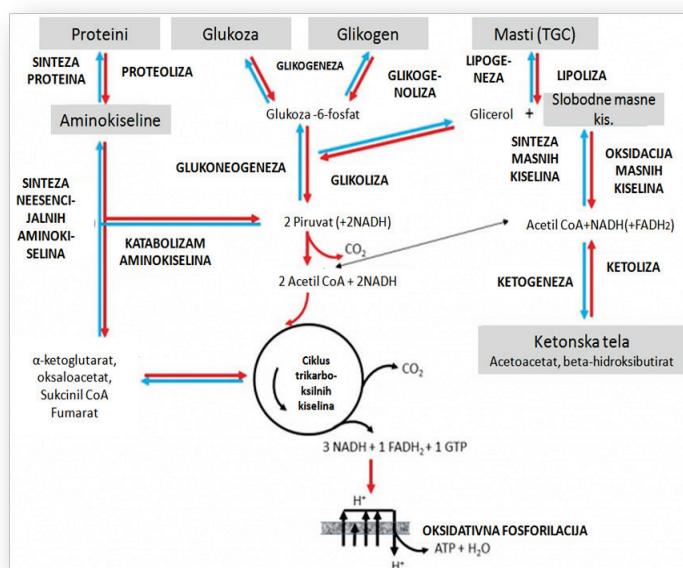


Slika 60. Metabolički putevi metabolizma

Energija se u organizmu obezbeđuje unosom hrane, međutim kod stresnih reakcija potrebne su dodatne količine energije koje se obezbeđuju iz materija koje cirkulišu unutar организма, a koji se koriste za stvaranje ATPa. Glavna metabolička goriva su: glukoza, laktat, masne kiseline, ketonska tela,triglyceride i aminokiseline. Glikogen je način deponovanja molekula goriva. Centralni metabolički tokovi gde se energeti mogu međusobno pretvarati i gde se reguliše raspodela resorbovanih hranljivih materija je jetra. Razumevanje energetskog metabolizma je složeno, jer se mnoge metaboličke reakcije odvijaju istovremeno u više organa, često su dvosmerne ali su metabolički putevi različiti, a međusobno su povezani regulatornim peptidima.



Slika 61. Metabolička goriva u glavnim tkivima (izvor Nature Education, 2010)



Slika 62. Glavni metabolički putevi i procesi za dobijenje energije

Tabela 20. Glavni metabolički putevi u organizmu, njihove glavne reakcije i supstrati i tkivo u kom odigravaju navedene reakcije. ADP- adenosin difosfat; ATP- adenosin trifosfat; ACoA- acetil CoA; AA- amino kiseline; GLU- glukoza; G6P, glukoza-6-fosfat; GAP- gliceraldehid-3-fosfat; GLR- glicerol; GRP- glicerol-3-fosfat; GLI- glikogen; FFA-slobodne masne kiseline; PIR-piruvat; TG-trigliceridi.

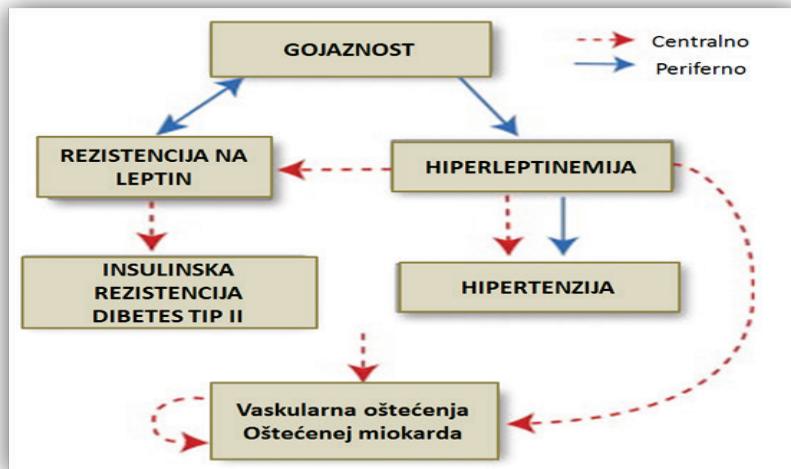
Metabolički put	Mozak	Srce	Skeletni mišići	Digest. trakt	Jetra	Masno tkivo
Glukoneogeneza I,II,III PIR→GAP, GAP→G6P, G6P→GLU						
Sinteza glikogena G6P→GLI						
Glikogenoliza GLI→G6P						

Sinteza masnih kiselina ACoA→FFA						
Oksidacija masnih kiselina FFA→ACoA						
Lipoliza TG→ FFA+GRP						
Sinteza triglicerida FFA+GRP→TG						
Fosforilacija glicerola GLR→GRP						
Redukcija gliceraldehid-3-fosfata GAP→GRP						
Oksidacija glicerol-3-fosfata GRP→GAP						
Katabolizam alanina ALA→PIR						
Sinteza alanina PIR→ALA						
Katabolizam proteina Protein→ALA						

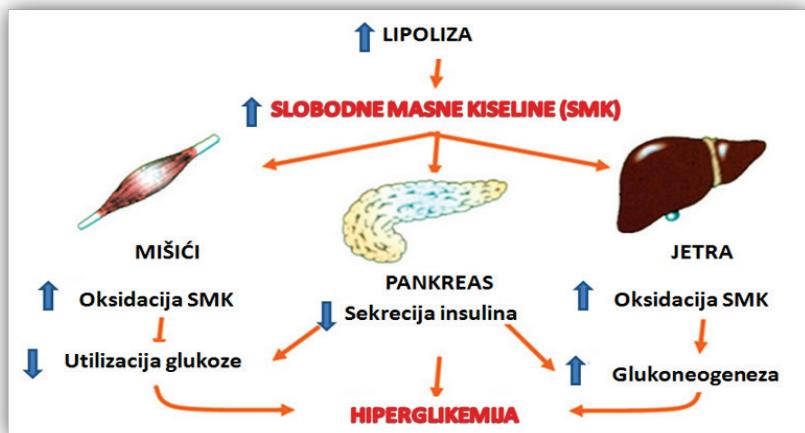
Gojaznost – nastaje kao posledica pozitivnog energetskog bilansa, kada se višak energije taloži u vidu masnog tkiva, pa posledično dolazi do promena u telesnoj građi, biohemijskim poremećajima i raznim simptomima i znacima. U osnovi nastanka gojaznosti leži povećan unos hrane i smanjeno trošenje energenata. Međutim, kako se ovi procesi kod nekih jedinki javljaju intenzivnije, a kod nekih sporije, potražen je zajednički mehanizma za nastanak gojaznosti. Tako su sa otkrićem leptina, grelin i adipokina počela izučavanja o patofiziološkim mehanizmima nastanka gojaznosti. Za leptin i grelin se smatralo da su komplementarni po tome kako utiču na apetit, pri čemu se grelin proizvodi tako što se putem želuca prilagođava kratkoročna kontrola apetita (npr. jesti kada je želudac prazan i prestati kada je želudac pun). Masno tkivo proizvodi leptin kako bi signaliziralo skladištenje masti u telu, a posrednik je i za dugoročnu kontrolu apetita (npr. jesti više kada su zalihe masti niske i jesti manje kada su zalihe masti visoke). Iako davanje leptina može da bude delotvorno za malu podgrupu gojaznih pojedinaca kojima nedostaje leptin, za većinu gojaznih pojedinaca se smatra da imaju leptinsku rezistenciju i kod njih su pronađeni visoki nivoi leptina. Za ovu rezistenciju se smatralo da delimično objašnjava zašto se davanje leptina nije pokazalo efikasnim pri smanjivanju apetita kod većine gojaznih ljudi. Leptin i grelin koji se proizvode periferno, svojim delovanjem na centralni nervni sistem kontrolišu apetit. Oni konkretno, kao i drugi hormoni koji su vezani za apetit deluju na hipotalamus, područje mozga koje je od suštinske važnosti za regulisanje unosa hrane i trošenja energije. Postoji nekoliko krugova u okviru hipotalamusa koji doprinose njegovoj ulozi u integriranju apetita, putanja melanokortina je jedna od najbolje shvaćenih. Krug počinje sa područjem hipotalamusa, arkuatnim jezgrom, koje vodi do lateralnog hipotalamusa (LH) i ventromedijalnog hipotalamusa (VMH), centara mozga za glad i sitost. Arkuatno jezgro sadrži

dve različite grupe neurona. Prva grupa svrstava zajedno neuropeptid Y (NPY) i peptid vezan za aguti (AgRP) i ima stimulativni uticaj na LH i inhibitorni uticaj na VMH. Druga grupa grupa svrstava zajedno pro-opiomelanokortin (POMC) i transkript koji reguliše kokain i amfetamin (CART) i ima stimulativni uticaj na VMH, a inhibitorni na LH. Shodno tome, NPY/AgRP neuroni stimulišu glad i sprečavaju sitost, dok POMC/CART neuroni podstiču sitost i sprečavaju glad. Leptin delimično reguliše obe grupe neurona arkuatnog jezgra. Leptin sprečava grupu NPY/AgRP dok podstiče grupu POMC/CART. Dakle, nedostatak signaliziranja leptina, ili putem nedostatka leptina ili putem leptinske rezistencije, vodi do preteranog unošenja hrane i može da bude odgovoran za neke genetske kao i stečene oblike gojaznosti.

Posledice gojaznosti su različite, a najčešće su diplipidemije, hiperlipidemije, šećerna bolest, oštećenje krvnih sudova, povećano opterećenje zglobova i papaka/kopita, kao i brojne bihevioralne promene. U poslednje vreme se ispituje direktno delovanje masnih kiselina na različite biološke procese, pa je dokazano da visoka koncentracija masnih kiselina koje se oslobađaju dovodi do imunosupresije, oksidativnog opterećenja i inflamacije, što su znaci lipotoksičnosti. Poznato je da povećanje koncentracije masnih kiselina u različitim tkivima dovodi do njihove povećane oksidacije što za posledicu ima smanjen proliferativni kapacitet tkiva, povećanu mutagenezu, steatozu tkiva i smanju osetljivost na insulin, što dodatno ugrožava tkivo, a sve navedeno su znaci lipotoksičnosti. Zbog razvoja insulinske rezistencije dolazi do razvoja hiperglikemije, koja dalje ispoljava slične toksične efekte kao lipidi, pa se govori o glukotoksičnosti.



Slika 63. Patofiziologija gojaznosti



Slika 64. Razvoj lipotoksičnosti i glikotoksičnosti

Promene u metabolizmu masti kod negativnog energetskog bilansa i gladovanja – Prilikom gladovanja dolazi do procesa koji je sprat lipogenezi i gojasnosti, a to je proces lipolize. Tokom negativnog energetskog bilansa dolazi do povećanog odavanja lipida iz depoa kako bi se zadovoljile energetske potrebe organizma. Ovom procesu pomaže porast koncentracije glukagona i kortizola, a pad insulina koji je jedini pravi lipogeni hormon. Masne kiseline odlaze u krvotok, a iz krvotoka u jetru, gde se formiraju ketonska tela koja se koriste za energetske potrebe organizma. Tokom gladovanja kortizol pomaže procese glukoneogeneze u jetri. Opšta metabolička adaptacija krava u periodu oko teljenja je izuzetno dobar model za razumevanje negativnog energetskog bilansa i gladovanja, što je opisano u posebnom poglavljju ovog udžbenika.

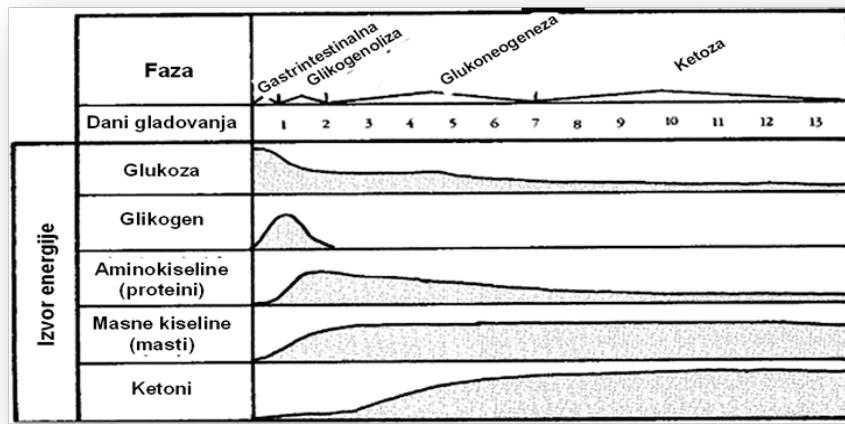
Kod krava u ranoj laktaciji postoji metabolički stres koji je izazvan smanjenjem unosa hrane i povećanjem proizvodnje mleka. Rezultati istraživanja pokazuju da je smanjen unos hrane mnogo značajniji u procesu nastanka negativnog energetskog bilansa nego količina proizvedenog mleka. Energija se u organizmu obezbeđuje u kataboličkim procesima, pa se katabolizmom ugljenih hidrata (glikogenoliza), masti (lipoliza) i proteina (lipoliza) ta energija obezbeđuje. U peripartalnom periodu poseban problem je smanjen unos hrane kod krava sa jedne strane i povećane potrebe u hrani i energiji sa druge strane zbog započinjanja laktacije. U okviru metaboličkog stresa kod krava dešavaju se sledeće najvažnije metaboličke promene: hipoglikemija, povećana koncentracija NEFA, povećana koncentracija ketonskih tela i povećana akumulacija triglicerida u jetri (tabela 3). Svi ovi procesi su u svojoj osnovi katabolički procesi. Treba napomenuti da kod mlečnih krava anaboličko delovanje STH postoji samo ukoliko postoji pozitivan bilans energije i adekvatna koncentracija insulina. Kako je kod mlečnih krava prirodno povećana koncentracija STH i kortizola, a snižena koncentracija insulina možemo zaključiti da su mlečne krave predisponirane prema kataboličkom odgovoru jer imaju naglašenu kataboličku osu u organizmu.

Pošto je glukoza glavni emergent u organizmu, a smanjen unos hrane je osnova metaboličkog stresa, neophodno je razmotriti faze homeostaze glukoze u ciklusu unosa hrane i gladovanja. Prilikom unosa hrane 2-4 časa koristi se egzogena glukoza, a kada se ona potroši životinja ulazi u drugu odnosno postresorptivnu fazu. U drugoj fazi organizam mobiliše glikogen iz jetre kako bi održao glikemiju. Posle 24 časa potroše se sve rezerve glikogena i jedini izvor glukoze postaje glukoneogeneza u jetri (rana faza gladovanja). Glukoneogeneza traje nekoliko dana i potom opada (što se naziva srednja faza gladovanja), koja vremenom opada kada životinja ulazi u kasnu fazu gladovanja i može doći do letalnog ishoda.

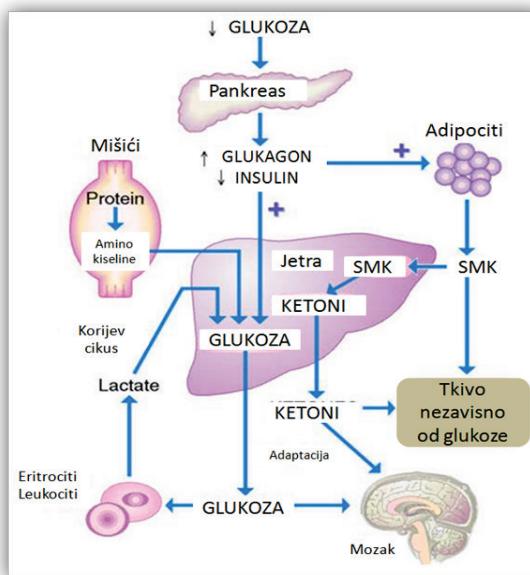
Tabela 21. Metaboličke promene kod gladovanja i laktacije kod mlečnih krava

METABOLITI	STANJE		
	Ishrana	Gladovanje	Laktacija
Metaboliti u krvi i jetri	NEFA	Normalno	Raste
	Glukoza	Normalno	Opada
	BHB	Normalno	Raste
	Trigliceridi jetre	Normalno	Raste
	Glikogen jetre	Normalno	Opada
Hormoni u krvi	Leptin	Normalno	Opada
	Insulin	Normalno	Opada

Metaboličke promene tokom gladovanja prikazane su na šemici 7. Sa slike se jasno vidi da tokom gladovanja opada koncentracija glukoze. Organizam pokušava da zadovolji potrebe u glukozi razgradnjom glikogena, ali su ove rezerve male i brzo se troše. Tada glukoneogeneza postaje mehanizam kojim se obezbeđuje glukoza kao glavni izvor energije. U tim procesima se koriste glukogene aminokiseline, pa koncentracija proteina počinje da opada, a počinju da se troše i masni depoi kada raste koncentracija masnih kiselina i ketonskih tela, a organizam ulazi u stadijum ketoze. Ketoza je jedan od najznačajnijih poremećaja metabolizma kod krava u peripartalnom periodu. Razumevanje energetskog metabolizma sa aspekta ocene telesne kondicije i izvora energije neophodan je za razumevanje fiziologije i patofiziologije celokupnog metabolizma krava u peripartalnom periodu. Na šemici 8 do 10 predstavljena je metabolička integracija organizma prilikom unosa hrane i gladovanja.



Slika 65. Kretanje metabolita i metabolički procesi tokom gladovanja



Slika 66. Metabolički tokovi u gladovanju

Energetski metabolizam zavisi od konzumiranja hrane. Konzumiranje hrane je od velikog značaja u svinjarstvu i govedarstvu i zbog toga je posebno izučavano kod ovih jedinki. Konzumiranje hrane podrazumeva konzumiranje suve materije hrane. Konzumacija hrane kod krava varira tokom laktacije. U ranoj laktaciji konzumacija suve materije hrane je značajno niža u odnosu na potrebe za proizvodnju mleka, tako da se krava nalazi u negativnom energetskom bilansu. Zbog toga je potrebno znati koji su faktori koji utiču na unos hrane i kako predvideti unos suve materije hrane kod krava, čime bi se postigla maksimalan produktivnost krava u ranoj i srednjoj laktaciji, a sprečila gojaznost u završnom periodu laktacije i zasušenju.

Tokom drana krave konzumiraju uzimaju u proseku 15 obeda (ako je interval imedju obeda od 7 minuta), bez obzira da li je hranivo bogato u skrobu ili visoko-svarljivim vlaknima. Brzina uzimanja hrane lineano raste od 50 g/min u toku prvih nekoliko dana laktacije pa do 90

g/min tokom 9. nedelje laktacije. Što je obed veći to je brzina uzimanja hrana manja. Visok nivo hranidbene aktivnosti postoji prilikom davanja sveže hrane životnjama. Životinja dnevno provede od 90-120 minuta u uimanju hrane. A najveća aktivnost je u periodu u posle muže. Period od ponoći do 6 časova ujutru je miran period kada životinje konzumiraju oko 10% obeda, ali ukoliko postoje visoke ambijentalne temperature uz produženi fotoperiod krave će konzumirati hranu i noću kada visoke temperature prođu.

Voljno konzumiranje hrane je pod uticajem više faktora. Postoji nekoliko teorija kojima se pokušava objasniti voljno konzumiranje hrane i to su: fizička teorija – nivo voljnog konzumiranja je u pozitivnoj relaciji sa brzinom i obimom varenja kabastog hraniva u crevima, glikostatska teorija – životinja hranom pokušava da održi konstantan nivo glikemije u krvi, lipostatska teorija – teorija prema kojoj životinji unosi hranu kako bi održala stalno rezerve telesne energije u vidu masti i termostatska teorija – prema kojoj životinja unosi hranu kako bi održala stalnost telesne temperature. Svi navedeni mehanizmi deluju podjednako tačni i povezani su sa brojnim drugim metaboličkim putevima u organizmu.

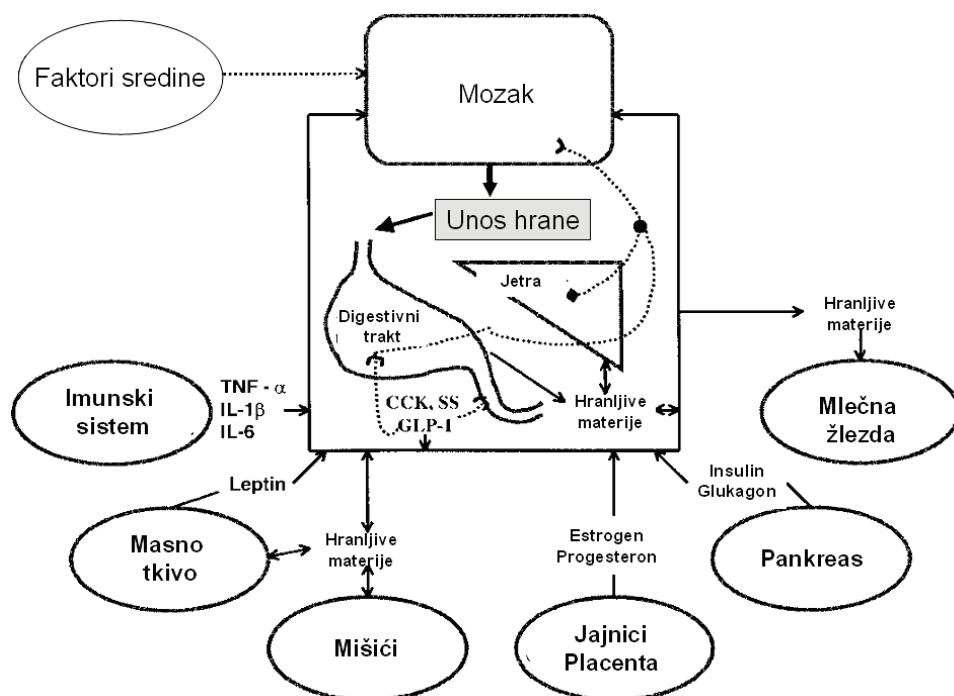
Brojni metabolički i endokrini faktori kod krava mogu uticati na konzumaciju hrane. Njihovo delovanje može biti na metaboličkom nivou ili putem delovanja na centar za sitost u centralnom nervnom sistemu. Upotreba neesterifikovanih masnih kiselina i ketonskih tela u energetske svrhe i njihova aplikacija u hipotalamus u centre za sitost negativno utiče na unos hrane. Ovo je potvrđeno u ogledu u kom je izvršena aplikacija natrijum merkaptacetata (sredstvo za inhibiciju beta oksidacije masnih kiselina) kod krava, čime je blokiran pad u unosu hrane. Aplikacija estrogena kod malih preživara može dovesti do dozno zavisnog pada u uzimanju hrane. Progesteron pozitivno utiče na unos hrane, ali se smatra da on ovaj uticaj ispoljava indirektno inhibirajući delovanje estrogena. Izlaganje stresu i povećanje konrtikotropnog rilizing hormona može dovesti do pada unosa hrane kod krava. Aplikacija insulina može dovesti do hipoglikemije i pada unosa hrane, mada on ima bitnu ulogu u padu konzumacije hrane u peripartalnom periodu, kada su njegove vrednosti najniže. Glukagon kod krava dovodi do pada koncentracije neesterifikovanih masnih kiselina i može pozitivno uticati na unos hrane. Međutim, aplikacija glukagona kod ovaca može redukovati unos hrane. Glukagonu sličan peptid 1 je peptid creva koji ima inhibitorno dejstvo na unos hrane, tako što preko vagusa deluje na centralni nervni sistem. Leptin je hormon koji proizvodi masno tkivo, koji deluju na neuropeptide u hipotalamusu i vrši inhibiciju apetita. Zato krave veće telesne kondicije imaju veći razmak između postizanja maksimalne mlečnosti i maksimalnog konzumiranja suve materije hrane za 1,5-2%. Defekt u proizvodnji leptina dovodi do hiperfagije i gojaznosti. Holecistokinin je hormon gastrointestinalnih organa. Unos hrane stimuliše lučenje holecistokinina, koji preko vagusa da je informacije mozgu o punjenosti creva hranom, kada opada unos hrane. Davanje antiseruma na holecistokinin povećava unos hrane. Somatostatin je peptid koji proizvodi hipotalamus, a ima ulogu da inhibira lučenje somatotroptnog hormona. Krave koje dobijaju serum protiv somatostatina unose više suve materije i imaju bolji telesni prirast. Delovanje leptina i insulina smatra se dugotrajnim regulacijama, dok je delovanje crevnih peptida i drugih metabolita kratkotrajna regulacija unosa hrane.

Za konzumiranje hane značajan je i efekat međusobne zamene hraniva. Kod mlečnih kava se najčešće daje voluminozno hranivo ad libitum, dok se koncentrat daje obročno i oganičeno. Tom prilikom će za svaju jedinicu suve mateije iz koncentrovanih dela obroka doći do opadanja konzumacije suve materije iz kabastog dela oboka, a ovaj fenomen se naziva obim supstoitucije i iznosi 0,4-0,8 kod mlečnih krava. Povećanje unosa kabastih hraniva dovodi do opadanjasvarljivosti kabastih hraniva kod krava. Značajan je uticaj bihevioralnih i zdravstvenih faktora. Ukoliko prostor za hranjenje krava nije dovoljan, veće količine hrane će uzeti jače krave i one koje su dominantnije u grupi, pa treba držati pravatelke odvojene od starijih krava. Različite bolesti kod krave, naročito inflamatornog tipa vrlo brzo dovode do smanjenog unosa hrane, zbog negativnog delovanja poinflamatornih citokina i promena u ponašanu krave. Pored navedenih osobina, kod krava je značajno poznavati i mrtabolički status koji utiče na konzumaciju obroka.

Karakteristike oboka mogu značajno uticati na konzumaciju suve materije kod krava. Krave pojedu oko 20% više obroka kada kabasti deo čine leguminoze, nego kada je on sastavljen od trave, verovatno zbog visokog sadržaja neutralnih deterdžentskih vlakana u travama, ali i prisustva organskih kiselina i amonijačnog azota. Veliki broj istraživanja je pokazao da povećan udio neutralnih deterdžentskih vlakana smanjuje unos suve mateije hrane, pa je preporučeno da se formira model za procenu unosa suve materije na osnovu prisutne količine neutralnih vlakana. Smanjen unos suve materije hrane postojaće kada unos koncentrata u obroku pređe 60-70% suve materije, ali i mnogo pre ukoliko su vlakna kabastih hraniva lošeg kvaliteta. Sa povećanjem vlage u obroku opada konzumiranje suve materije hrane. Postojanje mehaničke kontrole uzimanja hrane kod kava ogleda se u činjenici da je unos hrane limiritan zapreminom digestivnih organa. Zbog toga mlevenje i peletiranje hrane može pozitivno uticati na konzumiranje suve materije. Dodavanje masti može izvršiti depresiju varenja vlakana u buragu i dovesti do smanjenja unosa suvem aterije hrane, dok davanje masti koje se varte u tankim crevima nije uticalo na konzumiranje suve mateije hane. Smatra se da ukoliko se doda onoliko masti koliko se izluči putem mleka neće doći do depresije u uzimanju suve mateije hrane. Nedostatak, višak ili neizbalansiranost minerala takođe nepovoljno utiče na unos suve materije hrane. Višak proteina u hrani može negativno uticati na konzumiranje suve mateije hrane zbog kalorigenog efekta proteina. Manjak proteina kod krava dovodi do depresije uzimanja hrane, kada se povećano troši urea iz pljuvačke mikobiološku sintezu poteina u buagu. Kada se radi o aditivima, korišćenje kvasaca, probiotika i drugih aditiva može pozitivno uticati na konzumaciju suve materije hrane. Prisustvo antinutritivnih materija u hrani smanjuje konzumiranje hrane.

Faktori spoljašnje sredine, tehnologije ishrane i nege imaju veliki značaj u konzumiranju hrane. Ishrana krava kompletno mešanim obrocima povećava konzumiranje suve materije hrane za 15-20%. Redosled i frekvencija davanja hrane nije pokazala značajan uticaj na konzumiranje suve mateije hrane. Temperatura ambijenta značajno utiče na konzumaciju suve materije hrane, tako da povišene ambientalne temperatue smanjuju konzumaciju suve materije hrane. Povišene temperature značajno utiču na pad suve materije hane u sredini laktacije (zabeležen pad od preko 20%), dok je uticaj na period rane laktacije manje izražen (zabeležen pad od oko 5%). Producetak fotoperioda pozitivno utiče na konzumaciju suve materije hrane i prinos mleka, verovatno zbog delovanja fotopeiota na lučenje prolaktina, hormona rasta i glukokortikoida.

Na osnovu naučnih analiza formirani su veliki broj modela za predviđanje konzumacije suve materije hrane kod krava. Ovi modeli predstavljaju jednačine koje uključuju veliki broj faktora: telesnu masu, konzumiranje koncentrata, proizvodnju mleka, količinu mlečne masti, nedelju laktacije, dane stenosti i brojne korektivne faktore. Uporednom analizom različitih modela pokazano je da imaju relativnu grešku predviđanja od 12 do preko 20% i da većina modela predviđa manji unos suve materije hrane od ostvarenog, pa je kontrola unosa suve materije neophodna na svakodnevnom nivou.



Slika 67. Faktori koji utiču na unos hrane kod krava (humoralni signali su prikazani punom linijom, dok je delovanje preko specifičnih receptora ili vagusa obeleženo isprekidanim linijama)

PATOFIZIOLOGIJA POREMEĆAJA IMUNOLOŠKOG SISTEMA I MALIGNA TRANSFORMACIJA ĆELIJA

PATOFIJOLOGIJA POREMEĆAJA IMUNOLOŠKOG SISTEMA

Uloga imunog sistema je zaštita organizma od delovanja različitih noksi, a to su pre svega različiti mikroorganizmi i makromolekuli koji mogu ući organizam. Krajnji cilj delovanja imunog sistema je prepoznavanje, neutralisanje i uništenje stranih agenasa.

Imunitet može biti urođeni- nespecifični (koža i sluznica kao fizičke barijere, proizvodnja protein medijatora inflamacije i posedovanje ćelija fagocota) ili stečeni-specifični (koji se sastoji od limfocita i antitela, a ima za cilj da prilikom ponovljenog susreta organizam brzo prepozna antigen i neutrališe ga). Specifični i nespecifični sistem se zajednički dopunjaju i čine jedinstven sistem odbrane organizma.

Poremećaji imunog sistema se dele u dve velike grupe: imunodeficijencije – to su poremećaji koji dovode do smanjena nespecifičnog ili specifičnog imunog odgovora i reakcije preosetljivosti odnosno hipersenzitivne reakcije – koje nastaju kao posledica prenaglašenog imunološkog odgovora na neku noksu.

Imunodeficijencije

Imunodeficijencije mogu biti primarne i sekundarne. Primarne imunodeficijencije nastaju u vidu imunodeficijentnih bolesti, koje mogu biti specifične i nespecifične. Specifične bolesti imunodeficijencije javljaju se usled poremećaja funkcije T i B ćelija, dok su nespecifične imunodeficijentne bolesti posledica poremećaja u sintezi komplementa ili promena u funkciji fagocita. Primarne imunodeficijencije su najčešće naslednog karaktera, dok su sekundarne imunodeficijencije posledica jakog delovanja spoljašnje nokse (npr. recidivirajućih i jakih infekcija) koji nepovoljno deluju na imunološki sistem.

Primarne imunodeficijencije

Nedostatak komplementa – ogleda se u sklonosti ka nastanku različitih infekcija životinja, koje su recidivirajuće, jer izostaju biološki efekti komplementa. Životinje mogu postati osjetljive na različite sojeve *E.coli* ili *Salmonella spp.* koji se kao saprofiti mogu naći u okolini ili organizmu. Ovaj poremećaj može imati i genetsku-naslednu osnovu i opisan je deficit C3 komponente kod koker španjела i nedostatak faktora H koji inaktivise C3B komponentu što je opisano kod svinja jorkšir rase. Kod pasa se javljaju recidivirajuće infekcije, sklonost ka piometri, infekcijama rana i pneumoniji. Kod prasadi se javlja zaostajanje u porastu. Uginuća se dešavaju kao posledica zastoja bubrega jer se C3 komponenta ili imuni kompleksi talože u kapilarima bubrega.

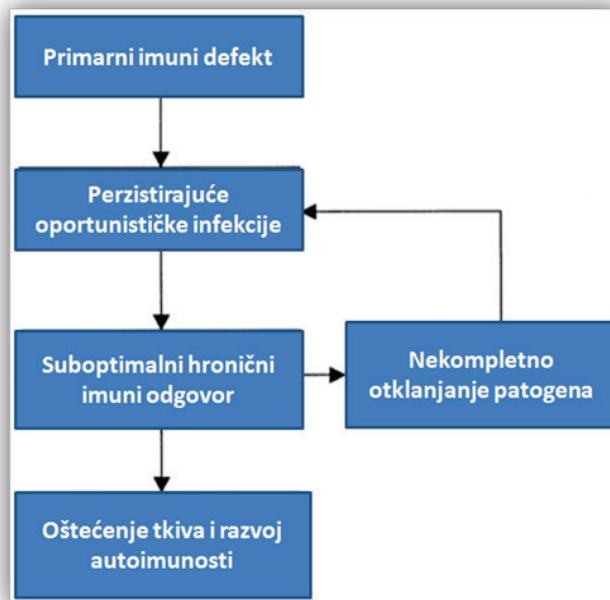
Promene u morfologiji i funkciji leukocita i makrofaga – Ovde razlikujemo nekoliko osnovnih poremećaja. Čedijak-higaši sindrom je opisan kod goveda i persijskih mačaka, a javlja se i kod ljudi. Odlikuje se stvaranjem velike količine krupnih granula u krvnim ćelijama sa jedrom, a membrane su mnogo tečnije. Drugi poremećaj je deficit leukocitnih adhezivnih molekula, kada je onemogućeno vezivanje neutrofila i monocita za adhezivne molekule

endotelnih ćelija, pa dolazi do poremećaja u procesu dijapedeze. Ovaj poremećaj je opisan kod irskih setera i holštajn goveda. Oboljenje se karakteriše postojanjem recidivirajućih infekcija, trajnom neutrofilijom, eozinofilijom, sporijim zarastanjem rana itd.

Poremećaj funkcije B ćelija i stvaranja antitela – U ovoj grupi bolesti nalazi se nekoliko oboljenja životinja. Agamaglobulinemija ždrebadi odlikuje se nedostatkom B ćelija u krvi i ekstremno niskom koncentracijom imunoglobulina. Posle razgradnje majčinih imunoglobulina, razvija se oboljenje kada postoji velika sklonost ka piogenim infekcijama, a životinja veoma brzo, najkasnije za godinu dana uginjava. Drugi poremećaj je nedostatak IgG2 kod goveda, koji je značajan za razvoj opsonizacije. Da bi se razvila klinička slika potrebno je potpuno odsustvo IgG2, kada nastaju penumonije i gangrenozni mastitisi. Kod pasa je opisan nedostatak IgM sa razvoje mukopurulentnog iscetka i bronhopenumonije i nedostatak IgA koji je kod nemačkog ovčara opisan sa simptomima upornog kašla, iscetka iz nosa, pneumonije i drugi poremećaji na sluznicama, koje IgA prirodno štiti.

Kombinovane imunodeficijencije – Opisane su kod goveda (kod kojih se razvija dijareja i pneumonija posle prestanka delovanja majčinih antitela) i mačaka (kada se javlja odsustvo dlake kod novorođenčadi, nerazvijen timus i nedostatak limfocita u krvi i limfnom tkivu).

Sekundarne imunodeficijencije – Sekundarne imunodeficijencije nastaju kao posledica delovanja spoljašnjih faktora na imuni sistem organizma. Različiti spoljašnji činoci mogu da dovedu do imunodeficijencija. Infekcija mačaka sa virusom mačje leukemije, ili virus infektivnog burzita kod pilića direktno napada ćelije imunog sistema ovih životinja, kao što to čini i HIV kod ljudi. Pored navedenog poznato je da gojaznost i dijabetes mogu dovesti do imunodeficijentnih stanja. Kod mlečnih krava posebno je napomenuti da porodaj i metabolički stres u periodu oko teljenja dovode do promena u imunološkom odgovoru krava.



Slika 68. Različiti defekti imunog sistema i njigova povezanost

Hipersenzitivne reakcije – reakcije imune preosetljivosti

Ovo su intenzivne i prenaglašene reakcije imunog sistema koje nastaju kada je odgovor na patogene, uslovno patogene ili potpuno nepatogene materije nekontrolisan i jak toliko da izaziva inflamaciju i obimno oštećenje tkiva.

Postoji 4 tipa imunske preosetljivosti, koje se obeležavaju rimskom brojevima od I do IV. Njihove opšta svojstva su sledeća: tip I - poremećaji nastaju kada se IgE vežu za membranu mastocita, bazofila i eozinofila; tip II - oštecenja se javljaju kada se IgG i IgM antitela vežu za membranu ćelija ili tkiva, aktivirajući komplement ili efektorske ćelije, tip III - bolesti imunih kompleksa, koji se talože u tkivima, tip IV - reakcije kasne preosetljivosti, izazvane senzibilisanim limfocitima koje nastaju 24-72h posle kontakta antigen-antitela.

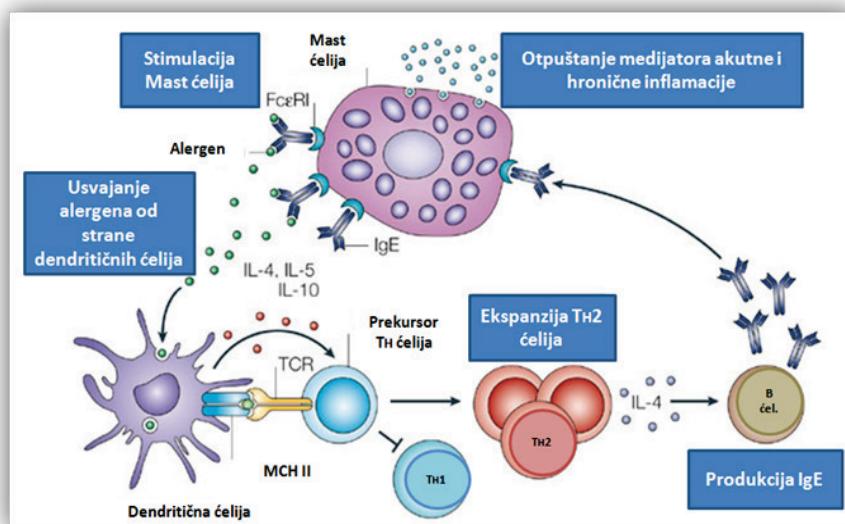
Reakcija preosetljivosti tipa I

Antigeni koji iazazivaju tip I hipersenzitivne reakcije se nazivaju alergeni. Po svojoj strukturi oni mogu biti polipeptidne molekule ali i druge molekule koje mogu biti proste građe i kao takvi nemaju imunogena svojstva i nazivaju se haptenci. Vezivanjem za neki protein haptenu stiču imunogena svojstva i pokreću imunološku reakciju. Alergeni se vezuju za B-limfocit koji se transformiše bilo u plazma ćeliju ili memoriju ćeliju. Plazma ćelija će pod uticajem alergena za razliku od ostalih antigena početi da luči imonoglobulne klase E – IgE. Stvoreni alergen specifični IgE se sa velikim afinitetom vezuju za Fc receptore na površini mastocita i bazofilnih lekocita što usavljava oslobođanje sadržaja iz citoplazmatskih granula ovih ćelija – degranulacija. Na taj način se oslobođaju farmakološki aktivni medijatori koji izazivaju vazodilataciju i kontrakciju glatkomišićnih ćelija. Medijatori, koji se oslobođaju degranulacijom mastocita, mogu se klasifikovati u tri velike grupe: hemotaksini (IL-5, IL-8, LTB4, PAF), vazodilatatori (histamin, kinini, prostaglandini) i spazmogeni (prostaglandini (PGD₂), histamin i leukotrijeni (LTC₄, LTD₄), koji deluju na glatke mišiće krvnih sudova i bronhija). Degranulacija mastocita i bazofila nastaje kada alergen poveže dva molekula IgE koji se nalaze vezani za Fc receptor koji se nalazi na površini ovih ćelija. Prisustvo molekula IgE na površini mastocita i bazofila nije dovoljno da izazove degranulaciju sve do momenta kada se dva ovakva molekula međusobno ne spoje preko molekula alergena. Ovaj fenomen se naziva “IgE crosslinkage”.

Reakcije preosetljivosti koje su sistemske nazivaju se anafilaktičke reakcije. Ova reakcija najčešće nastaje kod davanja lekova na koje su životinje alergične ili kod ujeda insekata. Ovo su veoma dramatične akute reakcije organizma, koje se u punoj formi mogu razviti za svega nekoliko minuta. Kod različitih životinjskih vrsta postoji različit stepen osjetljivosti organa kod sistemske anafilaktičke reakcije i najosetljiviji organi se nazivaju šok-organi. Kod preživara i svinja šok organi su pluća, kod kojih se javlja bronhokonstrikcija i plućna hipertenzija sa znacima dispnoje. Mogući su i problemi sa defekacijom i uriniranjem. Kod konja su pluća i digestivni organi tkivo šoka, kada se razvija kašljivanje kao simptom, a u plućima se razvijaju edem i emfizem, dok u crevima postoji hemoragični kolitis. Kod pasa je jetra organ šoka, posebno hepatične vene.

Lokalne reakcije tipa I najčešće se razvijaju u vidu alergiju na hranu, kada veoma retko javljaju digestivni problemi, ali se javljaju kožne promene u vidu alergijskih dermatitisa, sa inkrustacijom i gubitkom dlake. Pored navedenog lokalna reakcija je moguća u respiratornim organima, kada se razvija rinitis, urtikarija nosne sluznice, bronhitis ili bronhijalna astma. Lokalne reakcije se često nazivaju atopijske reakcije.

Atopija je imuni poremećaj koji se odlikuje preosetljivošću na uobičajene, neškodljive antigene okoline. Manifestuje se kao rekurentni ili hronični inflamaciji proces mukoze respiratornog trakta (bronhijalna astma ili rinitis) ili kože (ekcemi). U mnogo ređim slučajevima se javlja kao akutna sistemska bolesti. U ovim poremećajima dolazi do obilne produkcije IgE, koji se veže za mast ćelije i bazofile i daje loklani inflamatori proces, koji je perzistentan. Smatra se da u atopijama T helper limofciti tipa 2 obezbeđuju pomoć B limfocitima u produkciji velike količine IgE. Takođe se pokazalo da antigen-prezentirajuće ćelije do kojih dolaze odrešeni antigeni imaju ulogu u ovakvoj polarizacij T-helper limfocita.



Slika 69. Imunološki mehanizmi atopije

Reakcija preosetljivosti tipa II

Tip II hipersenzitivne reakcije predstavlja antitelima uslovljenu destrukciju ćelija. Antigeni koji se nalaze na ćelijama ili u ekstracelularnom matriksu stimulišu proizvodnju antitela klase IgG i IgM. Po vezivanju antitela i antiga obrazuju se kompleksi koji aktiviraju complement i druge efektorske ćelije izazivajući oštećenje ciljnih ćelija. Antitela mogu aktivisati sistem komplementa čiji aktivacioni produkti mogu dovesti do stvaranja defekata na ćelijskoj membrani ili mogu pokrenuti ćelijsku destrukciju reakcijom ćelijki posredovanu citotoksičnost zavisnu od antitela (ADCC).

Po reakciji Ag-At dolazi do: uklanjanja ćelija putem olakšane fagocitoze (IgG i C3b opsonizuju ćelije); inflamacije (Inflamacija se indukuje na mestu taloženja antitela (vezuju se za Ag u tkivu; inflamacija je izazvana komplementom i Fc-receptorom, C3a i C5a: hemotaksa neutrofila, i vezuju se za neutrofile, mastocite, i bazofile, i aktiviraju ih; angažovanje Fc receptora takođe dovodi do aktivacije neutrofila; Aktivirani neutrofili oslobađaju enzime i reaktivne medijatore kiseonika koji oštećuju tkivo); ometanja fiziološke funkcije ćelija (npr: signalizacije hormonskih receptora).

Bolesti izazvane antitelima prikazani su u tabeli koja sledi.

Opisano je da neki antibiotici kao što su: penicili, cefalosporini i streptomycin se mogu vezati za neke proteine na površini eritrocita formirajući kompleks sličan kompleksu haptensosač. Takvi kompleksi mogu pokrenuti stvaranje antitela koja se vezuju za eritrocite, indukuju aktivaciju komplementa lizu ćelija i anemiju. Sa uklanjanjem leka nestaje i anemija.

Tabela 22. Bolesti izazvane antitelima (Abbas i Lichtman)

Bolest	Ciljni antigen	Mehanizmi bolesti	Kliničke i patološke manifestacije
Autoimunska hemolitička anemija	Membranski proteini eritrocita (Rh, antigeni krvnih grupa, I antigen)	Opsonizacija i fagocitoza eritrocita	Hemoliza, anemija
Autoimunska (idiopatska) trombocitopenijska purpura	Membranski proteini trombocita (gpIIb:IIIa integrin)	Opsonizacija i fagocitoza trombocita	Kravljenje
Pemfigus vulgaris	Proteini međućelijskih spojnica ćelija epiderma (epidermalni kadherin)	Aktivacija proteaza antitelima, poremećaj adhezije između ćelija	Vezikule (bule) na koži
Goodpastureov sindrom	Nekolageni protein u bazalnoj membrani glomerula bubregaa i alveola pluća	Zapaljenje izazvano aktivacijom komplementa i Fc receptorima	Nefritis, plućne hemoragije
Akutna reumatska groznica	Antigen ćelijskog zida streptokoka: antitela unakrsno reaguju sa antigenom miokarda	Zapaljenje, aktivacija makrofaga	Miokarditis, artritis
Mijastenija gravis	Acetilholinski receptor	Antitela inhibiraju vezivanje acetilholina, smanjuju ekspresiju receptora	Mišićna slabost, paralize
Gravesova bolest (hipertireoidizam)	Receptor tireostimulirajućeg hormona (TSH)	Stimulacija TSH receptora izazvana antitelima	Hipertireoidizam
Perniciozna anemija	Unutrašnji faktor parijsetalnih ćelija želuca	Neutralizacija unutrašnjeg faktora, smanjena apsorpcija vitamina B12	Poremećaj eritropoeze, anemija

Reakcija preosetljivosti tipa III

Hipersenzitivne reakcije tipa III su reakcije izazvane imunim kompleksima koji, kada su antigeni vezani u kompleks antigen-antitelo slobodni u cirkulaciji i nisu povezani sa ćelijama i tkivima. Ovi imuni kompleksi bivaju fagocitovani od strane monocitno-makrofagnog sistema, ali kod prodora velike količine antiga, formiraju se kompleksi koji ostaju slobodni u krvotoku i talože se u sitnim krvnim sudovima organa.

Imuni kompleksi tom prilikom mogu započeti inflamatornu reakciju na više načina: aktivacijom fiksnih makrofaga koji oslobađaju proinflamatorne citokine, aktivacija bazofila i trombocita preko Fc receptora, nakupljanje imunokompleksa na endotel ili u zidove krvnih sudova uz delovanje vazoaktivnih amina, imunikompleksi u krvnim sudovima aktiviraju neutrofile koji oslobađaju proteaze i oštećuju okolno tkivo.

Imuni kompleksi teže da se talože u krvnim sudovima na mestima turbulencije (granjanja krvnih sudova) ili visokog pritiska (glomeruli bubrega i sinovija). Bolesti izazvane imunim kompleksima obično su sistemske i često se manifestuju kao široko rasprostranjeni vaskulitis, artritis i glomerulonefritis. Sistemske reakcije III tipa preosetljivost se javljaju: posle davanja heterologih (životinjskih) seruma (serumska bolest), tokom hroničnih perzistentnih infekcija i nekih autoimunskih bolesti (Sistemski eritemski lupus). Pored navedenog moguće je da se razvije i lokalna reakcija i oštećenje usled delovanja spoljašnjeg agensa. Primer za ovo je Artusova reakcija, koja se koristi kao model za izučavanje vaskulitisa, a odlikuje se vazodilatacijom, vaskulitisom i trombozom. Moguće su i lokalne reakcije u respiratornim organima.

Tabela 23. Imunokompleksne bolesti (Abbas i Lichtman)

Imunokompleksna bolest	Specifičnost antitela	Kliničke i patološke manifestacije
Sistemski eritemski lupus	DNK, nukleoproteini, drugo	Nefritis, artritis, vaskulitis
Poliarteritis nodoza	Površinski antigen Hepatitis B virusa	Vaskulitis
Poststreptokokni glomerulonefritis	Antigen(i) ćelijskog zida streptokoka	Nefritis
Serumska bolest (klinička i eksperimentalna)	Razni proteinski antigeni	Sistemski vaskulitis, nefritis, artritis
Arthusova reakcija (eksperimentalna)	Razni proteinski antigeni	Kutani vaskulitis

Lupus najverovatnije nastaje kao posledica gubitka imunske kontrole funkcije B ćelija, što izaziva nekontrolisanu proizvodnju imunoglobulina, koja imaju osobine autoantitela. Antitela

mogu biti veoma različita i izazivati poremećaje u vidu glomerulonefritisa, poliartritisa, miokarditisa, miozitisa, pneumonije ili limfadenopatija.

Kod konja se najčešće javlja u formi generalizovane kožne bolesti da alopecijom, razvojom ulcera i krasti. Lupus kod pasa se javlja kao simetrični poliartritis praćen febrom, a u velikom procentu se javlja insuficijencija bubrega i kožne bolesti.

Reumatoidni artritis je tip erozivnog artritisa koji napada najčešće pse. U ovom oboljenju se razvijaju autoantitela na IgG, a ova anutoantitela se nazivaju reumatoidni faktor. Kod ove bolesti se razvijaju i autoantitela na kolagen iz zglobne hrskavice.

Reakcija preosetljivosti tipa IV

Ovo je reakcija kasne preosetljivosti, gde su efektorske ćelije T limfociti. Uglavnom su u pitanju T helper limfociti koje u odgovoru sekretuju veliki broj citokina i na taj način prouzrokuju lokalizovani inflamatorni odgovor koji se karakteriše prisustvom velikog broja nespecifičnih inflamatornih ćelija uglavnom makrofaga.

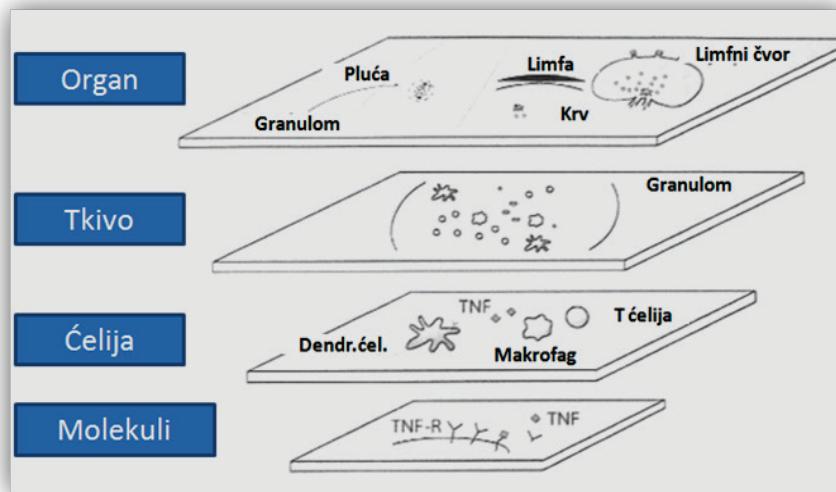
Kada antigen prodre u organizam senzibilisane životinje, preko kože, kao što je to slučaj kod kontaktnog dermatitisa ili intradermalno, kod tuberkulinske reakcije, prihvataju ga makrofagi - Langerhanske i dendritske ćelije, koje zatim migriraju u regionalne limfne čvorove. Antigen se putem fagocitoze unosi u citoplazmu prezentujućih ćelija gde se vrši njegova obrada a zatim se zajedno sa molekulom klase II histokompatibilitetnih antiga prezentuje na površini ćelije. Potom T limfociti prepoznaju antigene i započinju lučenje citokina i hemokina. Tako posle 12 časova dolazi do razvoja otoka sa dominacijom mononuklearnih ćelija – monocita i limfocita, a slobodni radikalni kiseonika ošteteju endotel krvnih sudaova pa izlazi tečnost i fibrin. Najčešće se patogen vrlo brzo uklanja iz organizma a samo izuzetno je ova reakcija prolongirana i praćena je destrukcijom ćelija domaćina koja je uslovljena većom koncentracijom proteolitičkih enzima i reaktivnih kiseoničkih metabolita izlučenih od strane makrofaga koji vrše fagocitozu. Tom prilikom se formira karakteristična histološka promena koja se naziva granulom a zapaljenje koje tom prilikom nastaje se naziva granulomatozno zapaljenje.

Reakcija je prvi put opisana od strane Roberta Koha koji je ustanovio da osobe koje su inficirane bakterijom *Mycobacterium tuberculosis* burno reaguju otokom i crvenilom a nekada i nekrozom ako im se intradermalno ubruzga filtrat koji je izdvojen iz kulture ovih bakterija. Iz tih razloga je ovaj fenomen nazvan tuberkulinska reakcija. Kasnije se došlo do saznanja da i neki drugi antigeni mogu dovesti do ovakve reakcije koja obično nastaje posle izvesnog vremena od ubrizgavanja (24-48 časova), pa je zato ova reakcija nazvana odgođena hipersenzitivna reakcija odnosno preosetljivost tipa IV.

Tuberkulinska reakcija je značajna reakcija preosetljivosti jer se koristi u dijagnostičke svrhe. Kontrola tuberkuloze kao veoma značajne zoonoze je zakonska obaveza. Reakcija ili proba se izvodi tako što se tuberkulin dobijen iz *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* ili *Mycobacterium avium*, aplikuje intradermalno u ošišanu kožu vrata životinje. Aplikacija preparata životinji bolesnoj od tuberkuloze, doći će do lokalne inflamacije koja započinje posle

12 - 24 časa, a maksimum dostiže nakon 24-72 časa i može da perzistira nekoliko dana, jer su bolesne životinje senzibilisane.

Primeri IV tipa preosetljivosti su i kontaktni dermatitis i granulomatozna bolest, koja nastaje kao posledica aktivacije T limfocita. Ostale poremećaje možete naći u tabelama koje slede.



Slika 70. Obrazovanje granuloma u preosetljivosti tipa IV

Tabela 24. Bolesti izazvane T limfocitima (Abbas i Lichtman)

Bolest	Specifičnost patogenih T-ćelija	Genetska udruženost	Kliničke i patološke manifestacije
Insulin-zavisni diabetes melitus (tip 1)	Antigeni pankreasnih ostrvaca	Insulin, PTPN22	Poremećen metabolizam glukoze, vaskularna bole
Reumatoidni artritis	Nepoznati antigeni u zglobovima	PTPN22	Zapaljenje sinovije i erozije hrskavice i kostiju u zglobovima
Multipla skleroza	Proteini mijelinina	CD25	Demijelinizacija neurona centralnog nervnog sistema, senzomotorna disfunkcija
Zapaljenska bolest creva	Nepoznata, moguća uloga crevnih mikroorganizama	NOD2	Zapaljenje zida creva; bol u trbuhi, dijareja, krvarenja
Kontaktna preosetljivost (npr. reakcija na otrov bršljena)	Modifikovani proteini kože		DTH u koži, ospa
Hronične infekcije (npr. tuberkuloza)	Proteini mikroorganizama		Hronično (npr. granulomatozno) zapaljenje
Virusni hepatitis (HBV, HCV)	Proteini kodirani virusima (npr. EBNA)		Smrt hepatocita posredovana CTL, disfunkcija jetre; fibroza
Bolesti posredovane superantigenima (toksični šok sindrom)	Poliklonska (superantigeni mikroorganizama aktivisu T-ćelije raznih specifičnosti)		Groznica, šok povezan sa sistemskim oslobođanjem inflamatornih citokina

PATOFIZIOLOGIJA KANCEROGENEZE

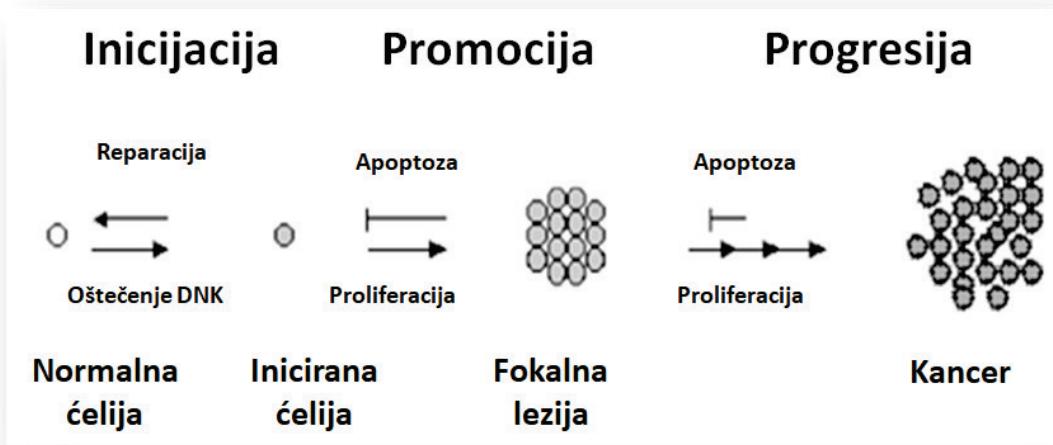
Kancerogeneza je proces stvaranja malignih ćelija koja u osnovi ima stvaranje genskih grešaka koje remete normalne mehanizme proliferacije, reparacije grešaka u građi DNK ili remete ćelijsku smrt. Kod patofiziologije maligniteta potrebno je razmotriti njegove glavne aspekte: molekulska osnova kancerogeneze, etiološki i predisponirajući faktori, odgovor imunog sistema, karakteristike malignih ćelija i rast tumora i klinički aspekt.

Geni i nastanak tumora – Geni koji uzrokuju kancer nazivaju se onkogeni. Ovi transformišući geni prosutni su u normalnim ćelijama i nazivaju se proto-onkogeni. Proto-onkogeni bivaju aktivirani tačkastim mutacijama, posle translokacije blizu nekog aktivnog gena i nakon rearanžiranja onkogena. Postoje i antionkogeni, to su tumor supresorski geni koji zaustavljaju ćelijski ciklusa i omogućuju da se popravi molekul DNK. Još se nazivaju i recessivni onkogeni jer njihova ekspresina nastaje tek posle oštećenja oba gena u određenom alelu. Ćelijska proliferacija se u normalnim okolnostima stimuliše na sledeći način: -Faktor rasta se vezuje za odgovarajući receptor na ćelijskoj membrani, -Dolazi do prolazne i ograničene aktivacije tog receptora koja je praćena aktivacijom nekoliko proteina koji preno se signal od membrane do unutrašnjosti ćelije, - Signal se posredstvom sekundarnih glasnika prenosi kroz citoplazmu do jedra, - U jedru se aktivisu faktori koji regulišu ćelijski ciklus i prepisivanje DNK molekula, - Dolazi do progresije ćelijskog ciklusa kroz G₁, S i G₂ fazu do M faze, čiji je konačan efekat deoba ćelije. Izostanak kontrole ćelijskog ciklusa je u osnovi za nastanak tumora.

Mutacije na protoonkogenima u kojima nastaju onkogeni mogu prouzrokovati nastanak poremećaja: 1) Na ćelijskoj membrani i u prenosu signala od ćelijske membrane do jedra. Ove promene uključuju: Promene u sintezi faktora rasta ćelija (PDGF-trombocitni faktori rasta, transformišući faktor rasta alfa, epidermalni i fibroblasni faktori rasta); Promene u građi receptora za faktore rasta (povećan broj receptora, pojava receptora sa izmenjenom građom); Promene u građi molekula koji prenose aktivišuće signale od membrane do jedra zbog mutacije gena i Promene u odgovoru jedra na stimulaciju; 2) U aktivnosti regulatornih proteina u jedru; 3) U regulaciji ćelijskog ciklusa – ciklini su proteini koji omogućuju progresiju ćelijskog ciklusa, a mutacije gena za ove proteine dovodi do nastanka tumora. Mutacija i gubitak tumor supresor gena koji direktno koontrolišu ćelijski ciklus. P53 gen je najčešće mutirani gen, a njegova zadak je zaustavljanje ćelijskog ciklusa. Najveći deo TP53 mutacija predstavljaju tačkaste mutacije sa izmenom samo jedne baze u segmentu gena koji kodira DNK-vezujući domen p53. Mutantni TP53 na taj način ne samo da gubi funkciju tumor supresorskog gena, već stiče onkogeni potencijal i postaje aktivni učesnik u neoplastičnoj transformaciji ćelije. Do sada je opisano više desetina hiljada mutacija ovog gena kod izlaganja različitim kancerogenima. Smatra se da su slonovi vrsta koja značajno manje oboljenja od kancera u odnosu na ljude jer je u genomu slona nađeno 40 kopija gena za p53, dok kod čoveka postoje samo dve.

Maligna transformacija predstavlja postepen proces i odvija se kroz tri stadijuma. 1. Stadijum inicijacije – nastaje kao posledica irreverzibilne promene genetskog materijala (DNK) ćelije usled interakcije sa nekom kancerogenom materijom. 2. Stadijum promocije – u ovom

stadijmu kao posledica dejstva nekog drugog kancerogena (ne onog koji je izazvao promenu u genetskom materijalu) tz. promotera, dolazi do stimulacije razvoja primarno izmenjene ćelije. Promocija dakle nije rezultat vezivanja ili promene DNK. 3. Stadijum proliferacije – karakteriše ubrzani rast, invazivnost i nastanak metastaza.



Slika 71. Faze maligne transformacije

Etiološki faktori koji mogu dovesti do nastanka maligne transformacije ćelije nazivaju se kancerogeni. Oni mogu biti hemijski, fizički i biološki. Hemijska sredstva mogu direktno da utiču na DNK ili RNK, mogu remetiti strukturu ćelije oslobađanjem sadržaja lizozoma ili dovode do promena u proteinskoj strukturi ćeljske membrane. Lista materija koja mogu imati kancerogene efekte stalno se prati i dopunjaje i otkrivaju se različiti mehanizmi delovanja. Poznata su kancerogena dejstva materija kao što su policklični aromatični ugljovodonici, aromatični amidi i amini, karbamati, aflatoksin, azbest, kadmijum, nikl itd. Razlikujemo inicijatore i promotore hemijske kancerogeneze. Inicijatori hemijske kancerogeneze su sredstva koja mogu da izazovu stvaranje malignih tumora, dok su promotori sredstva koja sama po sebi nisu kancerogena, ali omogućavaju lakšu inicijaciju tumora. Pored nabrojanih materija mnogi hormoni mogu biti promotori kancerogeneze, pa tako delovanje gastrina uz infekciju sa *Helicobacter pylori* dovodi do lokalnog razvoja tumora, dok insulinska rezistencija kao sistemski fenomen može doprineti razvoju tumora u telu. Kada se radi o fizičkim agensima ionizujuće i ultravioletno zračenje predstavljaju poznate kancerogene, prvi zbog uticaja na genski materijal, a drugi zbog poznatog delovanja na kožu, pa mogu izazvati rak kože. Živi agensi kao što su virusi mogu započeti proces onkogeneze, a primer za to su papiloma virusi, herpes virusi, retrovirusi i dr. Kod DNK tumorskih virusa transformišući geni ovih virusa kodiraju funkcije neophodne za razmnožavanje virusa i nemaju normalne homologne gene u ćeliji. RNK tumorski virusi nose transdukovane ćeljske onkogene koji nemaju nikakvu ulogu u replikaciji virusa.

Imunološki odgovor na tumorsku ćeliju – Tumori se češće javljaju i brže napreduju kod jedinki čiji je imunitet na različite načine suprimiran. Imunodeficijencije kod mlađih, odnosno smanjena imunološka reaktivnost kod starijih jedinki mogu biti razlog za češću pojavu tumora.

T ćelije indukuju antitumorski odgovor u telu. Tumorsku ćeliju fagocituje APĆ (antigen prezentirajuća ćelija), koja prezentuje tumorske antigene u sklopu svojih HLA molekula klase I i II na svojoj površini. Potom CD4 limfocit prepozna tumorske antigene u sklopu HLA molekula klase II i izlučuje citokine. Takođe se aktiviraju i CD8 limfociti kroz prepoznavanje tumorskih antigena i kostimulaciju sa APĆ i citokina koje izlučuju CD4 limfociti. Efektorni CD8 limfociti vrše direktno prepoznavanje i uništavanje tumorske ćelije reagujući sa kompleksom tumorskih peptida vezanih za molekule klase I HLA. Većina tumora poseduje antigene klase I HLA kompleksa. Delovanje CD8 je jako stimulisano pomoću IL-2. Većina tumora nema klasu II HLA, pa ne mogu biti prepoznati od CD4 limfocita (Th). CD4 limfocitima tumorske antigene prezentuju antigen prezentujuće ćelije (najčešće monociti – makrofagi) koji obrađuju i prezentuju tumorske antigene u sklopu sopstvenih HLA klase II. CD4 mogu da podstaknu uništavanje tumora i bez prisustva CD8 limfocita i to preko citotoksina. Aktivisani CD4 limfociti luče citokine (npr. IL2) koji aktiviraju CD8, makrofage, Lo limfocite i B limfocite. Aktivisani CD4 luče limfotoksin i TNF (tumor nekrotizirajući faktor). IL-2 ubrzava i stimuliše proliferaciju aktivisanih CD8, podstiče efikasnu i delotvornu reakciju destrukcije tumorskih ćelija pod uticajem efektornih citotoksičnih CD8 T limfocita.

B-limfociti i uloga antitela – Zaštitna uloga antitela pokazana je u početnoj fazi razvoja tumora, a sposobnost da vežu tumorske ćelije u cirkulaciji može smanjiti nastajanje metastaza. Međutim, kod već razvijenih neoplazmi antitela nemaju nikakav zaštitni efekat, čak šta više mogu stimulisati rast tumora jer blokiraju efekat CD8. Mehanizam antitelo-zavisne celularne citotoksičnosti daje bolje efekte destrukcije i lize tumorskih ćelija od reakcije posredovane ćelijama. Specifična antitela IgG klase se vezuju za ciljne tumorske ćelije i oblažu ih, a za Fc fragmente ovih antitela se vezuju makrofagi i limfociti vršeći uništavanje i lizu tumorske ćelije.

NK ćelije mogu da liziraju i ubijaju tumorske ćelije u direktnom dodiru bez prethodne senzibilizacije na njihove antigenske determinante. Interferon i IL-2 mogu da povećaju citotoksičnu aktivnost NK.

Makrofagi u imunološkom prcesu tokom kancerogeneze mogu biti antigen prezentujuće ćelije i efektori koji mogu da dovedu do lize transformisane ćelije nakon aktivacije delovanjem citokina koji su izlučeni od aktivisanih T limfocita specifično stimulisanih antigenom. Smatra se da IFN- γ ima najizraženiju funkciju faktora aktivacije makrofaga. Makrofagi u svojstvu APĆ su važni za aktivisanje CD4 T ćelija. Nakon aktivacije CD4 tj. izlučivanja solubilnih citokina makrofagi postaju tumorocidni. Aktivisani makrofagi izlučuju citotoksin TNF. TNF se vezuje za receptore za TNF na površini ćelija i oslobađa slobode radikale pa tako direktno toksično deluje na maligne ćelije, a može i direktno da uništi proteine citoskeleta. Makrofagi izolovani iz tumora koji se smanjuju pokazuju izrazitu tumorocidnu aktivnost dok makrofagi iz tumora koji progresivno rastu najčešće nemaju citotoksično delovanje.

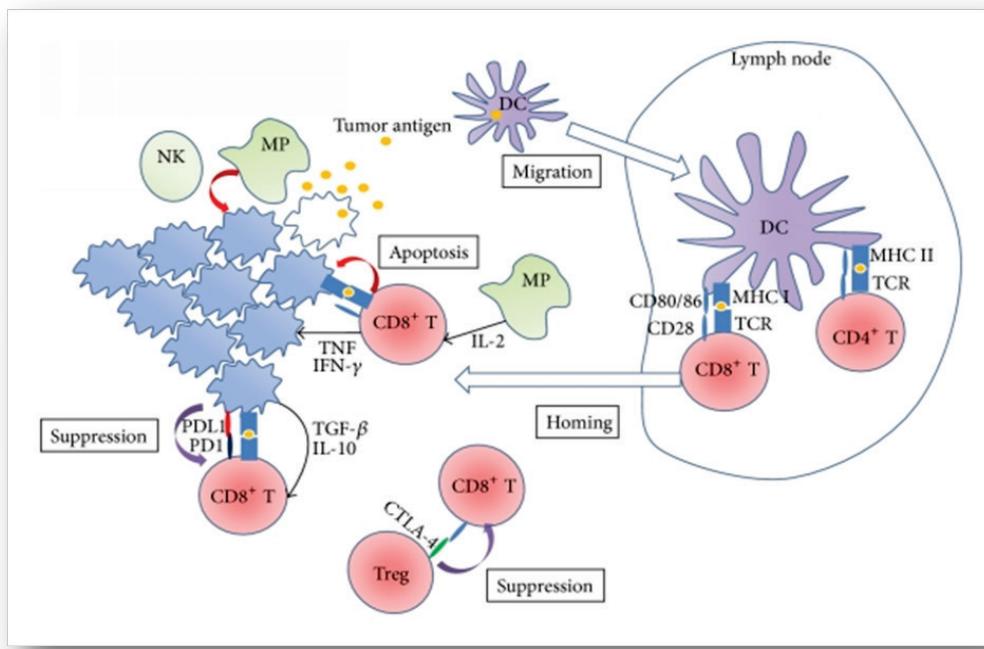
Tumori izmaju izgrađene mehanizme za izbegavanje imunološkog odgovora. Tumor može da izbegne lizu delovanjem CD8 limfocita zbog nemogućnosti HLA molekula klase I da sa

peptidima tumora formira komplekse što je neophodno za delovanje CD8 limfocita. Većina humanih tumorskih ćelija ne ispoljava na površini molekule klase II HLA tako da ne mogu direktno da aktivišu CD4 T helper limfocite. Aktivacija CD4 T helper limfocita zahteva kostimulaciju od površinskih molekula B7 kojih nema na tumorskim ćelijama. Neki tumorski produkti u stanju su da inhibišu razne funkcije limfocita i makrofaga i tako suzbiju antitumorski imuni odgovor. Domaćin može da bude tolerantan na neke tumorske antigene usled izlaganja tih antigena imunom sistemu u neonatalnom periodu. Gubitak površinskih tumorskih antigena ili antigenska modulacija nastaju stvaranjem kape od antiga na ćelijskoj površini a zatim pojavom endocitoze ili odbacivanja. Necitolitička antitela iz seruma se mogu vezati za antigene i sprečiti citolitička antitela ili efektorske T ćelije da prepoznaju tumorske antigene. Antigeni na tumorskim ćelijama mogu da budu skriveni od imunog sistema pomoću glikokaliks molekula.

Karakteristike tumora – Faze preobraćanja normalne ćelije u tumorsku su: prekancerska lezija, carcinoma in situ, mikroskopski invazivni karcinom, makroskopski invazivni karcinom, prenošenje malignih ćelija putem limfe u regionalne limfne čvorove (regionalne metastaze), prenošenje malignih ćelija putem limfe u udaljene limfne čvorove i putem krvi svuda po organizmu (udaljane i generalizovane metastaze). Tumor se naziva i neoplazma ili neoplazija (novi rast). Tumor je abnormalna masa tkiva čiji rast nadmašuje i nije usklađen sa rastom normalnog tkiva i nastavlja rast na isti preomjeran način i poslije prestanka stimulusa koji je izazvao taj rast. Iz ove definicije proističu četiri osnovne karakteristike rasta malignih tumora: 1) Nesvrishodnost (rast tumora je beskoristan), 2) Atipičnost (tumorske ćelije se razlikuju od ćelija od koji su nastale), 3) Autonomnost (tumor je izvan mehanizama kontrole ćelijskog rasta) i 4) Agresivnost (tumorsko tkivo ima tendenciju invazije okolnih krvnih sudova). Maligni tumori se od benignih (dobroćudnih) razlikuju i po drugim osobinama. Benigni tumori su uvek dobro diferentovani (pokazuju sličnost sa tkivom od kog potiču), dok su maligni tumori slabo do dobro diferentovani. Potpuno nediferentovani tumori zovu se i anaplastični tumori (anaplasia – preobraćanje). Kod nediferentovanih tumora tačno porijeklo tumora se ne može odrediti samo na osnovu njegove morfologije. Atipija je iregularnost odnosno odstupanje od karakteristične (normalne) gradi. Može biti tkivna i ćelijska atipija. Tkvna atipija se viđa kod benignih tumora i označava poremećaj normalne arhitektonike tkiva. Maligni tumori pokazuju tkivnu ali i ćelijsku atipiju (promjene u veličini i obliku ćelija i jedara). Kada je u pitanju proliferativna aktivnost tumore karakteriše brži rast od normalnog tkiva što se ogleda u povećanom broju mitoza (ćelijskih dioba). Benigni tumori obično rastu sporije od malignih (postoje i obrnuti slučajevi). Kod većine benignih tumora način rasta je ekspanzivan, okolno tkivo formira kapsulu koja ograničava tumor. Maligni tumori vrše infiltraciju okolnog tkiva i njegovu destrukciju (invazivan rast), nejasno su ograničeni u odnosu na zdravo tkivo. Invazivni rast malignih tumora dovodi do različitih komplikacija koja su posljedica oštećenja krvnih sudova, probijanja zidova šupljih organa i sl. Metastaziranje podrazumijeva proces prenošenja tumorskih ćelija od mesta nastanka na druga, udaljena mesta u organizmu gdje metastatske ćelije počinju rasti i razmnožavati se i odakle se mogu prenositi druga mesta. Kriterijum za definisanje metastaza nije udaljenost od primarnog (izvornog tumora) već odsustvo tkivnog kontakta. Pojava metastaza pouzdan je znak

prisustva malignog tumora jer benigni tumori ne metastaziraju. Postoje tri osnovna načina kojima se maligni tumori šire: limfogeni put, hematogeni put i transcelomsko metastaziranje.

Efekti tumora u organizmu mogu biti lokalni i sistemski. Lokalni efekti podrazumevaju delovanje tumora na mestu na kom je nastao i to su pojave kompresije tkiva, ospstrukcije i obliteracije krvnih sudova, izvodnih kanala ili organa, invazije i destrukcije tkiva. Sistemski efekti su nastajanje metastaza, nastanak raznih funkcionalnih poremećaja zbog lokalnog dejstva tumora, paraneoplastični sindrom, kancerska kaheksija i kancerski bol.



Slika 72. Imunologija tumora. Pregled tumorske imunologije. Tumorske ćelije u početku napada urođeni imunološki sistem. DC hvataju tumorske antigene na mestu tumora i migriraju u limfne čvorove koji odvode tumor. DC predstavljaju tumorski antigen T ćelijama unutar limfnog čvora. CD-ovi stimulišu antigen-specifične CD4 i CD8 T ćelije. Nakon stimulacije, T ćelije se diferenciraju u efektorske ćelije i aktiviraju na mestu tumora. Efektorske CD8 T ćelije ubijaju tumorske ćelije, iako je njihova funkcija regulisana mehanizmom imunološke kontrolne tačke. NK: ćelija prirodne ubice; MP: makrofag; DC: dendritična ćelija. (Uehara i sar., 2015)

INDEKS POJMOVA PO OBLASTIMA

Predmet proučavanja i definicija patološke fiziologije

*Predmet proučavanja i definicija patološke fiziologije
Pekinška deklaracija o mestu patofiziologije u medicinskom kurikulumu*

Opšte reakcije organizma

Definicija i pojam zdravlja bolesti, etiologije i patogeneze

Definicija i pojam zdravlja i bolesti

Etiologija i patogeneza

Etiološki faktori

Delovanje etioloških faktora

Arnd Šulcov zakon

Tok i ishod bolesti

Opšta reakcija ćelija na povredu i ćelijska smrt

Nekroza

Apoptoza

Autofagna smrt

Funkcionalni defekti

Morfološki defekti

Patofiziologija inflamacije

Kardinalni znaci inflamacije

Faze u inflamatornom odgovoru

Promene u hemodinamici

Povećana propustljivost krvnih sudova

Transendotelna migracija i hemotaksa

ZapaljenSKI eksudat

Fagocitoza

Hemijski medijatori inflamacije

Lokalne, tkivne i sistemske promene

Ishodi inflamacije

Patofiziologija groznice

Vrste febre

Metabolicke posledice febre

Toplotni stress krava

Stadijumi groznice

Tipovi groznice i temperaturna kriva

Patofiziologija šoka

Vrste šoka – hipovolemijski, distributivni, opstruktivni

Predkolapsna faza

Distributivna faza

Septični šok

Patofiziologija stresne reakcija

Faze reakcije

Hipotalamo-pituitarno-adrenalna osa

Metabolička adaptacija

Imunološka adaptacija

Poremećaji metabolizma

Patofiziologija poremećaja metabolizma vode i natrijuma

Hemodinamski mehanizmi regulacije

Osmotski mehanizmi regulacije

Dehidratacija

Hiperhidracija

Patofiziologija edema

Sterlingova ravnoteža

Srčani edem

Edem u bolestima bubrega

Plućni edem

Transudat i eksudat

Akutni abromen

Patofiziologija poremećaja acidobazne ravnoteže

Regulacija izohidrije i puferski sistemi

Acidoza metabolička i respiratorna

Alkalozna metabolička i respiratorna

Mešoviti poremećaji acidobazne ravnoteže

Posledice poremećaja acidobazne ravnoteže

Laboratorijski parametri acidobaznih poremećaja

Patofiziologija poremećaja metabolizma minerala
DCAD – hranidbeni katjonsko-anjonski balans
Hipokalcemija
Hipomagnezemija
Tetanija
Puerperalna pareza
Hiponatrmija
Hipernatremija
Hipokalemija
Hipertakalemija
Deficit gvožđa kod novorođenih jedinki
Deficit bakra
Deficit joda
Poremećaj metabolizma selen-a
Poremećaj metabolizma cinka
Poremećaj bilansa kobalta i vitamina B12
Poremećaj bilansa fluora
Poremećaj bilansa hroma

Patofiziologija poremećaja metabolizma ugljenih hidrata
Hipoglikemija
Hiperglykemija
Diabetes mellitus tip I
Diabetes mellitus tip II
Glukozurija
Glukogenoze

Patofiziologija poremećaja metabolizma masti
Sindrom malapsorpcije masti
Transportni oblici lipida u krvi
Poremećaji koncentracije lipoproteina u krvi
Lipogeneza, lipoliza i mobilizacija masti
Gojaznost

Patofiziologija poremećaja metabolizma protein
Hipoproteinemija i hiperproteinemija
Disproteinemije
Ciklus sinteze ureje i njegovi poremećaji
Poremećaji intermedijarnog metabolizma aminokiselina

Patofiziologija poremećaja metabolizma ugljenih hidrata,masti i proteina kod preživara

Adaptacija na negativni energetski bilans

Hipoglikemija

Ketoza

Masna jetra

Insulinska rezistencija

Patofiziologija poremećaja imunskog sistema

Primarne imunodeficijencije

Nedostatak komplementa

Morfološki i funkcionalni poremećaji leukocita i makrofaga

Poremećaji funkcije B ćelija i sinteze antitela

Sekundarne imunodeficijencije

Reakcije imunske preosetljivosti

Reakcija preosetljivosti tipa I

Reakcija preosetljivosti tipa II

Reakcija preosetljivosti tipa III

Reakcija preosetljivosti tipa IV

Anafilaktički šok

Serumska bolest

Tuberkulinizacija

Autoimune bolesti

Sistemski lupus eritematozus

Reumatoidni artritis

Inhalatorne bolesti

Atopija

LITERATURA

1. Abbas A.K., Lichtman A.H.: Osnovna imunologija. DataStatus, 2009.
2. Balint B., Trkuljić M., Todorović M.: osnovni principi hemoterapije. Institut za transfuziologiju VMA i Čigoja štampa, Beograd, 2010.
3. Bata A., Dimitrijević K., Stojanović B.: Odabrana poglavla iz opšte patološke fiziologije. Naučna knjiga, Beograd, 1963.
4. Beleslin B. i sar.: Specijalna patološka fiziologija. DataStatus, 2008.
5. Beleslin B.B., Jovanović B.J., Nedeljkov V.B.: Opšta patološka fiziologija. DataStatus, 2007.
6. Belić B., Cincović M.: Laboratorijske tehnike u patološkoj fiziologiji. Poljoprivredni fakultet Novi Sad-Departman za veterinarsku medicinu, 2019.
7. Belić B., Cincović M.R.: Praktikum iz patološke fiziologije. Departman za veterinarsku medicinu - Poljoprivredni fakultet, Novi Sad, 2012.
8. Belić B., Cincović M.R.: Radna sveska sa priručnikom za polaganje ispita iz patološke fiziologije. Departman za veterinarsku medicinu - Poljoprivredni fakultet, Novi Sad, 2012.
9. Belić B., Cincović M.: Referentne vrednosti laboratorijskih parametara u krvi životinja. Monografija, poljoprivredni fakultet Novi Sad – Departman za veterinarsku medicinu, 2020.
10. Božić T.: Patološka fiziologija domaćih životinja. Fakultet veterinarske medicine, Beograd, 2012.
11. Cincović M.R., Belić B., Lakić I.: Praktikum iz laboratorijskih tehnika u patološkoj fiziologiji. Poljoprivredni fakultet Novi Sad-Departman za veterinarsku medicinu, 2019.
12. Cincović M.R.: Toplotni stres krava – fiziologija i patofiziologija. Zadužbina Andrejević, 2010.
13. Cincović M.: Metabolički stres krava. Monografija. Novi Sad, 2016.
14. Cincović M. i Starić J. (ur.): Laboratorijska istraživanja metaboličkog statusa preživara. Monografija, Novi Sad – Ljubljana, 2017.
15. Dunlop R.H., Malbret C-H.: Veterinary Pathophysiology. Wiley, 2004.
16. Đoković R.D., Cincović M.R., Belić B.M.: Fiziologija i patofiziologija metabolizma krava u peripartalnom periodu. Departman za veterinarSKU medicinu - Poljoprivredni fakultet, Novi Sad, 2014.
17. Đurđević Đ.P.: Patološka fiziologija domaćih životinja. Naučna knjiga, Beograd, 1990.
18. Gamulin S., Marušić M., Kovač Z. i sar: Patofiziologija. Medicinska naklada Zagreb, 2018.
19. Hajsig D., Pinter Lj., Naglić T., Antolović R.: Veterinarska klinička imunologija. Veterinarski fakultet, Hrvatsko mikrobiološko drustvo, Zagreb, 2012.
20. Hodžić A., Hamamđić M.: Endokrinologija domaćih životinja. Veterinarski fakultet, Sarajevo, 2012.
21. Hristov S.V., Bešlin R.M.: Stres domaćih životinja. Poljoprivredni fakultet Zemun, Beograd, 1991.

22. Knežević M., Jovanović M.: Opšta patologija. Fakultet veterinarske medicine, Beograd, 1999.
23. Kulauzov M. (ur.): Specijalna patološka fiziologija. Ortomedics, Novi Sad, 2011.
24. Kulauzov M. (ur.): Opšta patološka fiziologija, Ortomedics, Novi Sad, 2015.
25. Majkić-Singh N.: Medicinska biohemija. Farmaceutski fakultet, Beograd, 1994.
26. Maličević Ž. i sar.: Osnovi opšte patološke fiziologije. Panevropski univerzitet Apeiron, Banja Luka, 2009.
27. McGavin M.D.: Specijalna veterinarska patologija. Data Status, 2008.
28. Mihailović M.B., Jovanović I.B.: Biohemija. Fakultet veterinarske medicine Beograd, 2008.
29. Naglić T., Hajsig D., Veterinarska imunologija. Školska knjiga, Zagreb, 1993.
30. Nemeć Sveti A., Frangež R.: Klinična biokemija v veterinarski medicine. Veterinarska fakulteta, Ljubljana, 2013.
31. Nešović Ostojić J., Radosavljević T.S., Pešić B.Č.: Patofiziologija-mehanizmi poremećaja zdravlja - drugi deo. LibriMedicorum, Beograd, 2020.
32. Pešić B.Č.: Patofiziologija-mehanizmi poremećaja zdravlja-prvi deo. LibriMedicorum, Beograd, 2015.
33. Radić S.B., Pavlović S.V.: Opšta patološka fiziologija. Medicinski fakultet, Niš, 1995.
34. Reece W.O.: Dukes physiology of domestic animals. Cornell University press, 2004.
35. Robinson W.F., Huxtable C.R.R.: Clinicopathologic principles for veterinary medicine. University of Cambridge, 2003.
36. Sirbelnagl S., Lang F.: Color atlas of Pathophysiology. Thieme, Stuttgart-NewYork, 2010.
37. Stefanović S.: Specijalna klinička fiziologija. Medicinska knjiga Beograd-Zagreb, 1980.
38. Stojić V.R.: Veterinarska fiziologija. Fakultet veterinarske medicine, Beograd, 2010.
39. Stosić Z., Borota R.: Osnovi kliničke patofiziologije. Medicinski fakultet, Novi Sad, 2012.
40. Tadžer I. i sar.: Opšta patološka fiziologija. Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1985.
41. Tadžer I. i sar.: Specijalna patološka fiziologija. Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1985.
42. Theml H., Diem H., Haferlach T.: Color atlas of Hematology. Thieme, Stuttgart-NewYork, 2004.
43. Trailović D.R.: Gastroenterologija pasa i mačaka. Fakultet veterinarske medicine, Beograd, 1999.
44. Trbojević B.: Klinička patofiziologija. Zavod za udžbenika i nastavna sredstva, Beograd, 2000.
45. Živančević-Simonović S.: Opšta patološka fiziologija. Medicinski fakultet, Kragujevac, 2006.

O autorima

Dr Marko R. Cincović je vanredni profesor na Departmanu za veterinarsku medicinu Poljoprivrednog fakulteta u Novom Sadu, uža naučna oblast Patologija-Patološka fiziologija. Rođen 07.09.1984. godine u Priboru. Integrисane studije veterinarske medicine u Novom Sadu završio sa prosečnom ocenom 9,23, doktorske 10,00 i specijalističke akademiske na Fakultetu veterinarske medicine u Beogradu sa ocenom 9,89. Kao student osvajao nagrade za izrađene naučne temate i postignut uspeh od strane Poljoprivrednog fakulteta i Univerziteta u Novom Sadu. Biostipendista Ministarstva nauke R.Srbije. Objavio kao autor ili koautor preko 250 radova i saopštenja i više od 15 udžbenika, praktikuma i monografija. Rukovodio ili učestvovao na 20 projekata Ministarstva prosvete i nauke, Pokrajinskog sekretarijata za visoko obrazovanje Vojvodine, TEMPUS projektu, bilateralnim projektima i projektima saradnje sa privredom i unapređenja nastave. Mentor većeg broja doktorskih disertacija i završnih radova. Recenzirao veći broj udžbenika i praktikuma, kao i veliki broj radova u nacionalnim i međunarodnim časopisima sa impakt faktorom. Jedan od osnivača i odgovorno lice Laboratorije za patološku fiziologiju na Departmanu za veterinarsku medicinu. Obavljao funkciju direktora Departmana za veterinarsku medicinu. Izvodi nastavu na integrisanim, specijalističkim i doktorskim studijama veterinarskemedicine u Novom Sadu.

Dr Branislava M. Belić je redovni profesor na na Departmanu za veterinarsku medicinu Poljoprivrednog fakulteta u Novom Sadu, uža naučna oblast Patologija-Patološka fiziologija. Ona je i vanredni član Akademije medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva. Rođena 09.04.1956. godine u Sremskim Karlovcima. Posle završetka Medicinskog fakulteta specijalizirala hematologiju i transfuziologiju. Doktorsku disertaciju odbranila na modelu hiperbaričnog stresa kod miševa. Autor je ili koautor preko 450 radova i saopštenja i više od 15 monografija, udžbenika i praktikuma. Bila mentor više od 15disertacija i završnih radova na različitim nivoima studija, a preko 20 puta učestvovala na komisijama za ocenu i odbranu radova. Učestvovala ili rukovodila na preko 15 projekata Ministarstva prosvete i nauke, Pokrajinskog sekretarijata za visoko obrazovanje Vojvodine, TEMPUS projektu, bilateralnim projektima i projektima saradnje sa privredom i unapređenja nastave. Bila recenzent u većem broju naučnih časopisa, a vršila i recenzije projekata. Obavljala više društvenih funkcija, bila potpredsednik skupštine AP Vojvodine, predsednik Saveta Poljoprivrednog fakulteta, a trenutno je šef Katedre za veterinarsku medicinu i prodekan za nastavu Poljoprivrednog fakulteta. Izvodi nastavu na integrisanim, specijalističkim i doktorskim studijama veterinarske medicine u Novom Sadu.

Izvod iz recenzije

Udžbenik iz Opšte patološke fiziologije autora prof.dr Marka Cincovića i prof.dr Branislave Belić napisan je kao osnovni udžbenik za istoimeni predmet na integrisanim studijama veterinarske medicine. Udžbenik je napisan na 234 kucnih strana sa velikim brojem grafičkih priloga i bibliografijom. Ovaj udžbenik omogućava studentima veterinarske medicine da savladaju gradivo u vezi sa opštim patofiziološkim adaptacijama organizma na različite nokse, a koje su zajedničke za različita bolesna stanja, bolesne procese i organske sisteme. Udžbenik sadrži strukturalne komponente: uvod, pregled sadržaja, funkcionalne celine (lekcije); Funkcionalna celina (lekcija) sadrži osnovni tekst i didaktičku aparaturu (izdvajene ključne reči, primere, naloge, rezime lekcije, ilustracije – slike, šeme, mape, grafikone i sl.); Primeri koji se navode u udžbeniku su funkcionalni, raznovrsni i relevantni; Tekst je jezički i stilski ujednačen;Zbog svega navedenog predlažem Nastavno-naučnom Veću Poljoprivrednog fakultet da se rukopis prof.dr Marka Cincovića i prof.dr Branislave Belić usvoji kao osnovni udžbenik na predmetu Opšta patološka fiziologija.

Prof.dr Ivana Davidov

.....Udžbenik iz Opšte patološke fiziologije napisan je kao osnovni udžbenik za istoimeni predmet na integrisanim studijama veterinarske medicine. Udžbenik je napisan na 234 kucnih strana sa velikim brojem grafičkih priloga i bibliografijom. Ovaj udžbenik omogućava studentima veterinarske medicine da savladaju gradivo koje je u vezi sa opštim patofiziološkim adaptacijama organizma koje nataju usled delovanja različitih etioloških faktora.....Zbog svega navedenog predlažem da se rukopis prof.dr Marka Cincovića i prof.dr Branislave Belić usvoji kao osnovni udžbenik na predmetu Opšta patološka fiziologija .

Prof.dr Zdenko Kanački