

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

Prof.dr Branislava Belić Prof.dr Marko Cincović

**SPECIJALNA 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 Branislava Belić

Prof. dr Marko Cincović

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Biblioteke Mатице српске, Нови Сад

636.09:616-092(075.8)

БЕЛИЋ, Бранислава, 1956-

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

Tiraž 20. - Bibliografija.

ISBN 978-86-7520-559-3

1. Цинцовић, Марко Р., 1984-

а) Ветеринарска патолошка физиологија

COBISS.SR-ID 71723273

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
POLJOPRIVREDNI FAKULTET**

EDICIJA OSNOVNI UDŽBENIK

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

**SPECIJALNA
PATOLOŠKA FIZIOLOGIJA**

Novi Sad, 2021.

SPECIJALNA 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 methodske jedinice, koje se predaju studentima. Na taj način je studentima pružena mogućnost da dobiju šira znanja iz oblasti Opšte i Specijalne patološke fiziologije.

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

Ovaj udžbenik omogućava studentima veterinarske medicine da savladaju znanja iz patofiziologije sistema i organa kod životinja kao što su: krv, kardiovaskularni sistem, urinarni sistem, endokrini sistem i drugi. Namenjen 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 Specijalna patološka fiziologija a njegov sadržaj prati kroz praktičnu primenu i metodologiju i pomoćni udžbenik odnosno praktikum iz Specijalne patološke fiziologije.

U savremenoj vetrinarskoj medicini svakodnevno postoji potreba za saznanjima, koja su opisana u ovom udžbeniku a on je naročito potreban za sticanje znanja o bolestima koje se javljaju kod životinja na različitim organima i sistemima organa..

Ovaj užbenik ima za cilj da studentima omogući da lakše savladaju ovaj predmet i kompleksno i obimno gradivo, koje sadži patološka fiziologija, koja je most između predkliničkih i kliničkih predmeta u veterinarskoj medicini.

Iskreno se nadamo da će budući rad sa studentima, stečena iskustva i dobronamerne sugestije kolega omogućiti poboljšanje nekog budućeg izdanja ovog udžbenika.

*U Novom Sadu,
Septembar, 2021.*

Autori

SADRŽAJ

Uvod.....	7
Patofiziologija hematopoeze.....	8
Patofiziologija crvene krvne loze.....	26
Patofiziologija bele krvne loze.....	46
Patofiziologija hemostaznog sistema.....	70
Patofiziologija kardiovaskularnog sistema.....	91
Patofiziologija respiratornog sistema.....	106
Patofiziologija gastrointestinalnog sistema.....	129
Patofiziologija urinarnog sistema.....	153
Patofiziologija endokrinog sistema.....	180
Patofiziologija centralnog nervnog, neuromuskularnog i lokomotornog sistema.....	215
Indeks pojmova	229
Literatura.....	235

UVOD

Patološka fiziologija na integriranim studijama veterinarske medicine sluša se kao Opšta patološka fiziologija i Specijalna patološka fiziologija na Departmanu za veterinarsku medicinu Poljoprivrednog fakulteta u Novom Sadu. Opšta patološka fiziologija izučava patološke procese i stanja koji su opšta i zajednički za ceo organizam, dok Specijalna patološka fiziologija izučava patološke procese i stanja pojedinih organskih sistema.

Predmet Specijalna patološka fiziologija zučava se posle Opšte patološke fiziologije i bavi se etiologijom, patogenezom i funkcionalnom dijagnostikom poremećaja pojedinih organskih sistema. Udžbenik je namenjen studentima integriranih studija veterinarske medicine i zajedno sa materijalom koji se dobija tokom izvođenja nastave predstavlja obaveznu literaturu za pripremu ispita, posebno njegovog usmenog dela.

Poglavlja u ovom udžbeniku u potpunosti su usklađena sa poglavljima u praktikumu i drugom didaktičkom materijalu koji će studenti dobiti tokom izvođenja nastave. Zbog toga predlažemo da studenti uče sistem po sistem organa. Razlog je taj što se celovito znanje može steći samo dubinskim pristupom svakom organskom sistemu posebno kroz teoriju iz udžbenika i praktični pristup patofiziološkoj dijagnostici koji je opisan u Praktikum iz specijalne patološke fiziologije. Na završnom ispitu se po pravilu insistira na integralnom znanju studenta kako bi se postigli ciljevi i ishodi ovog predmeta. Cilj predmeta Specijalna patološka fiziologija 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 organskih sistema, 3) sposobnosti da na osnovu patofizioloških metoda donesu zaključak o vrsti funkcionalnog poremećaja koji postoji kod životinje. Kada student savlada i položi Specijalnu patološku fiziologiju 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 odlučice se za pravilne procedure za njihovo dokazivanje.

Nadamo se da će studenti savladavanjem ovog udžbenika sa lakoćom postići ciljeve i ishode učenja na predmetu Specijalna patološka fiziologija.

PATOFIZIOLOGIJA HEMATOPOEZE

Krv je tečno tkivo, koje u organizmu cirkuliše putem zatvoreniog sistema krvnih sudova a koje donosi u tkiva hranljive materije i O₂, a odnosi produkte katabolizma. U sastav krvi ulaze ćelije koje su međusobno morfološki i funkcionalno različite i koje su završile svoj razvoj. Postoji izuzetak, a to su neke subpopulacije limfocita i makrofaga, koje pak nisu završile svoj razvoj. Pri razmatranju patofiziologije krvi treba istaći da ona ne predstavlja samo promene na ćelijama krvi u kvantitativnom i kvalitativnom smislu, jer postoje promene u ćelijama krvi koje su izazvane poremećajima hematopoeze i /ili drugih fizioloških sistema. Pravilno razmatranje svih patofizioloških pojava na ćelijama krvi prevashodno zahteva dobro poznavanje matičnog odeljka hematopoeze a potom eritropoezu i morfološke karakteristike eritrocita.

Hematopoeza predstavlja proces stvaranja zrelih elemenata krvi. Procesom hematopoeze se stvaraju uobličeni elementi (sve krvne loze) krvi ili ćelije krvi. Hematopoeza se u uslovima kada postoji fiziološka ravnoteža odvija u kostnoj srži kod odraslih ljudi i životinja, izuzev kod glodara, kojima je slezina aktivni organ hematopoeze u toku celog životnog perioda. U organizmu svake jedinke se tokom života svakodnevno razlaže oko 1% eritrocita, leukocita i trombocita. Ove ćelije se zamenjuju novim, mladim ćelijama. Regenerativni potencijal hematopoeznog aparata se sastoji od matičnih ćelija hematopoeze (MČH), koje imaju ogroman proliferativni potencijal, iako su u ukupnom sadržaju ćelija kostne srži nalaze u malom broju. MČH su u zavisnosti od potreba organizma, u mogućnosti da stvore preko niza razvojnih stadijuma velike količine zrelih ćelija krvi. U hematopoeznom sistemu postoje četiri različite populacije ćelija, koje imaju različitu funkcionalnost, a to su: primitivne pluripotentne MČH, ćelije progenitori, pluripotentni i opredeljeni, ćelije prekursori i zrele ćelije krvi.

Primitivne pluripotentne MČH još uvek nisu dovoljno izučene a dokazano im je prisustvo u šezdesetim godinama XX veka. Imaju sledeće osobine: *samoobnova* je sposobnost matične ćelije da se deli bez diferenciranja, te stvara identične ćerke ćelije i da tako održava sopstvenu populaciju, veliki *proliferativni kapacitet i diferencijaciju* koji im omogućava da jedna nediferentovana matična ćelija tokom proliferacije daje više generacija ćelija različitih stadijuma zrelosti, dok se ne diferentuju do ogromnog broja zrelih ćelija. MČH se diferenciraju u pluripotentne progenitore koji daju sve ćelijske loze, ali imaju ograničenu mogućnost samoobnove. Pluripotentni progenitori se dalje diferentuju u pluripotentne mijeloidne progenitore i pluripotentne limfoidne progenitore. Od pluripotentnih mijeloidnih progenitora nastaju opredeljeni progenitori za eritrocite, megakariocite, granulocite i monocite. Pluripotentni limfoidni progenitori se diferenciraju u T i B limfocite i NK ćelije (*engl. Natural Killer Cells*). Primitivne pluripotentne MČH su dokazane u krvi u drugoj polovini XX veka i od tada pa do danas još uvek nisu dovoljno ispitane, ali ih karakterišu sledeće osobine: *samoobnova* ili sposobnost matične ćelije za deobu bez diferenciranja, kao i mogućnost da stvara identične ćerke ćelije i na taj način održava sopstvenu populaciju, *proliferativni kapacitet*, koji je veliki i

omogućava da jedna nediferentovana matična ćelija tokom proliferacije daje više generacija ćelija različitih stadijuma zrelosti i *diferencijaciju* da se diferenciraju do ogromnog broja zrelih ćelija. Ove ćelije se u toku ove faze hematopoeze diferenciraju u pluripotentne progenitore. Pluripotentni progenitori imaju sposobnost da stvore sve ćelijske loze, ali im je ograničena mogućnost za samoobnovu. U daljem toku hematopoeze, oni se diferenciraju u pluripotentne mijeloidne progenitore i pluripotentne limfoidne progenitore. Od pluripotentnih mijeloidnih progenitora nastaju opredeljeni progenitori za Erci, megakariocite, granulocite i monocite, dok se pluripotentni limfoidni progenitori diferenciraju u T i B limfocite i NK ćelije (*engl. Natural Killer Cells*). Progenitorske ćelije tokom diferencijacije gube visoki proliferativni potencijal i multipotentnost. Stepenom diferencijacije ove ćelije gube sposobnost samoobnove, opada im proliferativni potencijal, a proces diferencijacije se ograničava na dve ili samo jednu ćelijsku lozu. Osnovna i primarna funkcija ovih ćelija je mogućnost stvaranja brojne populacije ćelija iz kojih će po potrebi moći da nastane veliki broj zrelih ćelija. Ukupna populacija MČH i progenitora čini manje od 5% svih ćelija kostne srži.

Ćelije prekursori nastaju u sledećoj fazi hematopoeze. Ove ćelije se mogu međusobno razlikovati, iako još uvek nisu zrele ćelije krvi, ali su morfološki karakteristične za pojedine ćelijske loze. One obuhvataju više od 95% populacije hematopoetskih ćelija kostne srži. Prekursorske ćelije imaju sposobnost deobe i sazrevanja.

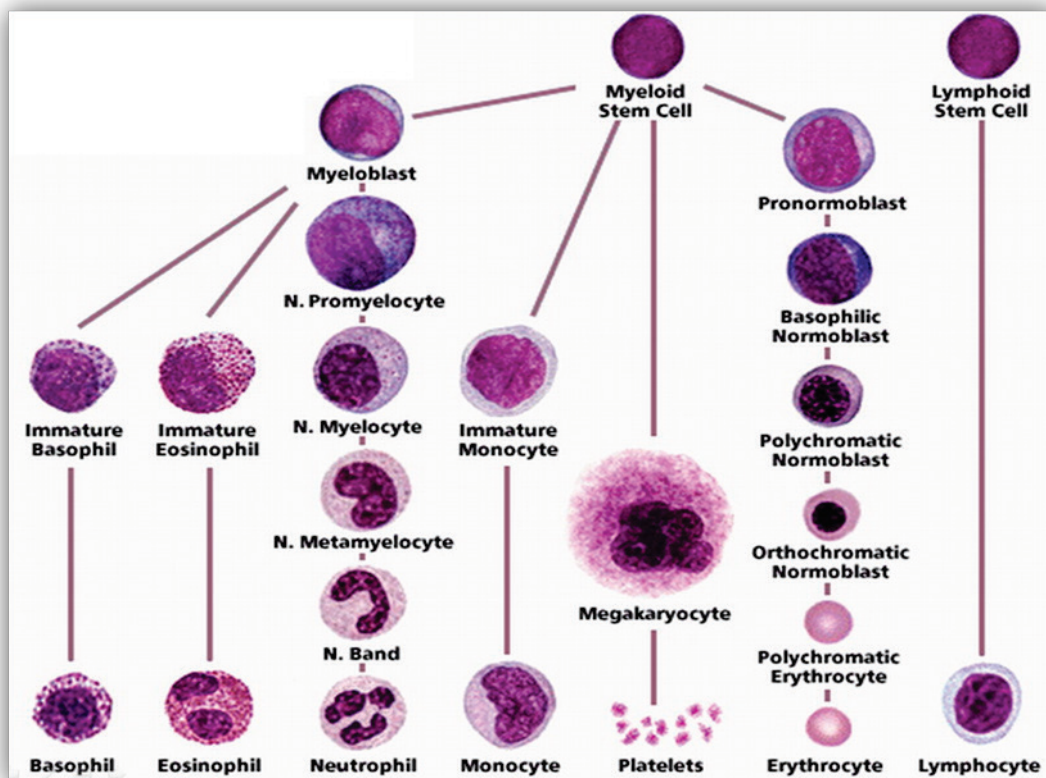
U toku procesa sazrevanja ćelija prekursora ćelije svih krvnih loza imaju slične osobine, koje se ogledaju u smanjenju veličine ćelija, smanjenju odnosa jedro citoplazma, nestanku jedarca i kondenzovanju hromatina. Za pojedine loze postoje karakteristične druge promene: kod neutrofilnih granulocita se modifikuje jedro, kod eritrocita se gubi odnosno nestaje jedro i kod megakariocita se javlja endomitoza.

Posmatrajući faze hematopoeze, treba istaći da se sve faze odvijaju u kostnoj srži, te da u krv prelaze samo zrele ćelije. Poslednje odredište i krajni cilj za eritrocite i trombocite je krv, a za leukocite je krv samo prolazna etapa do njihovog prelaska u tkiva, gde obavljaju svoju funkciju.

U toku svih faza hematopoeze brzina nastanka pojedinih zrelih ćelija je regulisana akutnim potrebama za određenim zrelim ćelijama. Tako da ukoliko postoje potrebe za pojedine zrele ćelije krvi dolazi do pojave da matične ćelije hematopoeze i progenitori iz G0 pređu u G1 fazu ćelijskog ciklusa, zatim da ćelije progenitori i prekursori ubrzano prođu kroz ćelijski ciklus, te da se javi smanjenje broja ćelija koje nestaju apoptozom i dolazi do pojave skraćivanja vremena nastanka zrelih krvnih ćelija. Matične ćelije hematopoeze su sposobne da u povoljnoj sredini *in vivo*, regenerišu celokupnu hematopoezu kako kod ljudi, tako i kod životinja. Ova biološka osobina matičnih ćelija omogućava da se odvija praksa eksperimentalne i kliničke transplantacije primitivnih matičnih ćelija.

Mikrosredina hematopoeze za odvijanje procesa hematopoeze, kao što je pomenuto, pored matičnih ćelija hematopoeze ima veliki značaj. U njen sastav ulaze akcesorne ćelije kostne srži, a to su: makrofagi, fibroblasti, limfociti, adventicijalne ćelije i endotelne ćelije. Navedene ćelije su raspoređene u trodimenzionalne strukture, takozvane „*niše*.“ U okolinu u kojoj se nalaze luče razne *regulatorne faktore* koji spadaju u citokine, za koje postoji podele na stimulatorne i

inhibitorne..Citokini su poznati kao faktori rasta, faktori koji stimulišu kolonije-CSF(*engl.- Colony Stimulating Factors*), interleukini, inflamatorni proteini, itd. Pored akcesornih ćelija i citokina značajnu ulogu u regulaciji primitivnih matičnih ćelija hematopoeze imaju i adhezivni molekuli, proteini međućelijskog matriksa i eritropoetin.Eritropoetin se luči na drugimudaljenim mestima u organizmu, a deluje na kostnu srž.On deluje kao hormontako što stimulise eritropoezu. U procesu hematopoeze može doći do različitih poremećaja i to u bilo kom delu procesa.Može doći do poremećajamatičnih ćelija i ćelija progenitora hematopoeze, do poremećaja mikrosredine hematopoezei do poremećajafaktora koji regulišu hematopoezu.



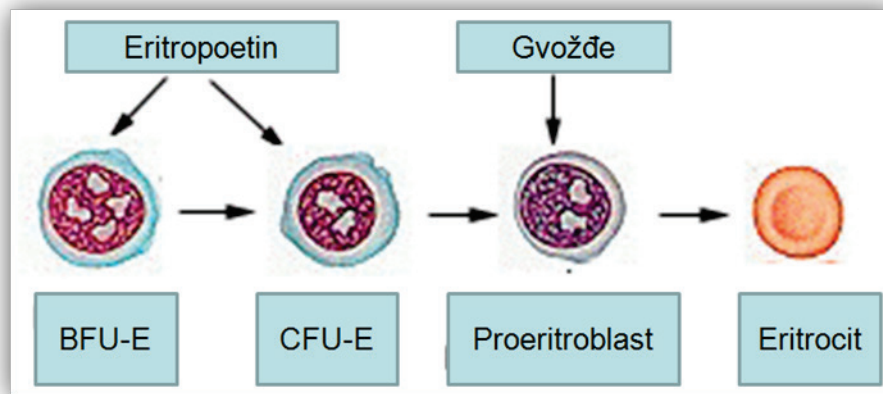
Slika 1. Hematopoeza (K.Lofsness, University of Minnesota)

Eritropoeza i promena oblika eritrocita

Eritron je anatomsko-funkcionalna jedinica eritropoeze i čini kompletnu ćelijsku populaciju od progenitora opredeljenih za eritrocitnu lozu, do zrelih eritrocita koji cirkulišu u krvi.U meduli eritrona se nalaze ćelije opredeljeni progenitori (BFU-E –*Burst Forming Unit Erythroid* i CFU-E-*Colony Forming Unit Erythroid*) i prekursori, u koje se ubrajaju različite vrste eritroblasta, koje su morfološki prepoznatljive ćelije eritrocitne loze u aktivnoj proliferaciji. Eritrocitni progenitori čine celinu u kojoj se BFU-E se diferentuju i stvaraju se CFU-E. U

stadijumu BFU-E započinje ekspresija receptora za eritropoetin i ove ćelije poseduju oko 100u odnosu na jednu ćeliju dok prelaskom ovih ćelija u CFU-E njihov broj u odnosu na jednu ćeliju raste na 1.100 receptora po ćeliji. Procese proliferacije, diferencijacije i maturacije eritrocitnih progenitora i prekursora stimulišu brojni citokini, od koji nekoliko navodimo: Stem Cell Factor (SCF), interleukin 3 (IL-3), GM-CSF (engl. Granulocyte/Monocyte-Colony Stimulating factor), interleukin-9 (IL-9) i eritropoetin (Epo). Za proces eritropoeze je neophodno i gvožđe, kao sastojak molekula hema, koji je sastavni deo hemoglobina (Hb). Gvožđe kao sastavni deo molekula hema, dolazi preko proteina transferina, čiji se receptori nalaze u malom broju ćelija BFU-E. Broj receptora za transferin, raste na CFU-E i eritrocitnim prekursorima odnosno eritroblastima u različitim stadijumima zrelosti, a kod retikulocita se smanjuje. Eritropoeza u fiziološkim uslovima predstavlja ravnotežu između stimulatora i inhibitora tog procesa. U patofiziološkim stanjima identifikovano je nekoliko inhibitora eritropoeze: faktor transformacije rasta β (TGF- β), trombocitni factor-4 (engl. *platelet faktor-4*) i makrofagni inflamatorni protein 1- α (MIP1- α).

Eritropoetin (Epo) je glikoprotein molekulske mase 30,4 kDa, koji predstavlja najkarakterističniji i najvažniji humoralni regulator eritropoeze. Stvara se u jetri u toku fetalnog razvoja, a kod odraslih organizama u intersticijalnim peritubularnim ćelijama bubrega. U stanju fiziološke ravnoteže se u malim koncentracijama sintetiše u jetri, ali ovaj deo se znatno pojačava ukoliko dođe do poremećaja bubrega u toku renalne insuficijencije i teške hipoksije. Oksigenacija tkiva je osnovni fiziološki faktor koji reguliše sintezu eritropoetina. Pri pojavi hipoksije aktivira se „senzor“ na nivou bubrega koji nakon 1-2 sata, dovodi do povećanja broja ćelija, koje stvaraju Epo i povećavaju njegove koncentracije u sistemskej cirkulaciji.



Slika 2. Uloga eritropoetina i gvožđa u eritropoezi

Takođe, u regulaciji sinteze eritropoetina učestvuju i neki citokini, kao što je IL-6 koji je pozitivni stimulator sinteze eritropoetina, dok su negativni stimulatori sinteze eritropoetina, odnosno inhibitori sinteze eritropoetina, IL-1, TNF- α i TGF- β . Eritropoetin stimuliše eritropoezu

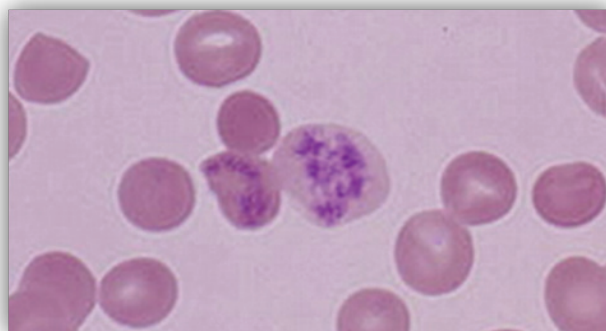
na više načina, ali najvažniji efekat je sprečavanje apoptoze na nivou CFU-E i proeritroblasta, što dovodi do preživljavanja ovih ćelija i ekspanzije eritropoeze. Eritropoetin stimuliše proliferaciju, diferentovanje i sazrevanje eritrocitnih progenitora i prekursora. Do povećanja sinteze eritropoetina će doći, pomoću ćelije koje stvaraju eritropoetin a nisu oštećene, smanjenjem parcijalnog pritiska kiseonika u krvi, koje detektuje bubrežni senzor.

Eritrocitni prekursori nastaju iz CFU-E, morfološki su prepoznatljivi, proliferišu i sazrevaju uz povećanje količine hemoglobina u njima. U odeljku prekursora se nalaze proeritroblasti i eritroblasti (bazofilni, polihromatofilni, acidofilni) koji se u fiziološkom stanju nalaze samo u kostnoj srži i retikulociti kojih ima i u kosnoj srži i u cirkulaciji, u zavisnosti od vrste životinje.

Pošto su Erci dominantne ćelije krvi, njihova homeostaza zahteva veliku rezervu prekursora pa zato na eritroblaste otpada četvrtina ukupnog sadržaja kosne srži odraslih životinja. Nakon prelaska koncentracije Hb iznad 80% u eritroblastu (acidofilnom), on prestaje da proliferiše, kroz kapilarne sinuse endotela kosne srži prelazi u krv, izbacuje jedro i tada nastaje retikulocit.

Retikulociti

Retikulociti su ćelije mladih eritrocita. Ove ćelije poseduju neznatne količine mitohondrija, ribozoma i informacione i ribozomalne RNK za sintezu hemoglobina. Naziv retikulociti su dobili po mreži koju formiraju organele (*reticulum*-lat. mreža). Nakon izlaska iz kostne srži retikulociti sintetišu preostali deo hemoglobina i dolaskom u slezinu oslobađaju se citoplazmatskih organela.



Slika 3. Retikulocit

Proces sazrevanja retikulocita u eritrocite u cirkulaciji ili slezini traje između 48-96 sati. Na osnovu njihovog prisustva u cirkulaciji procenjuje se eritropoetska aktivnost kostne srži, jer se oni kod većine vrsta oslobađaju u cirkulaciju posle ubrzane hemolize i hipoksičnih

stanja. Broj retikulocita u krvi zavisi od dužine života Erci. U fiziološkim uslovima retikulociti su u zavisnosti od vrste životinje zasupljeni 0-2%. Kod konja se Erci iz kostne srži otpuštaju u zreлом obliku, tako da ih nema u cirkulaciji. U uslovima ubrzane eritropoeze, posle akutnog gubitka krvi ili hemolitičkih anemija, retikulociti su odsutni ili su veoma redak nalaz u cirkulaciji. Zato se kod *konja* punkcijom kostne srži utvrđuje regenerativna anemija.

Kod *velikih preživara* retikulociti su u fiziološkim uslovima redak nalaz u perifernoj krvi ali kod akutnih ,masivnih gubitaka krvi ili masivnog krvarenja dolazi do povećanja njihovog broja.

Kod *ovaca i koza* retikulociti se u fiziološkim uslovima retko nalaze u perifernoj krvi ali im se posle akutnih krvarenja, broj povećava do 6%.

Proces eritropoeze u kome dolazi do stvaranja zrelih Erci traje 7-8 dana. Kod *pasa, mačaka, svinja i goveda* u toku fiziološke eritropoeze, dnevno se proizvodi 6×10^{11} erci, koji sadrže oko 7g Hb, međutim ukoliko dođe do masovnog krvarenja kod životinja, može se proizvesti i do 6 puta više eritrocita. Kod *ovaca, koza i konja* u slučajevima potreba, vrednosti proizvedenih eritrocita mogu da budu i dvostruko više.

Ukoliko dođe do procesa ubrzane eritropoeza, tada ee broj retikulocita u poređenju sa fiziološkim vrednostima retikulocita znatno povećava, kako u cirkulaciji tako i u kostnoj srži a njihov broj zavisi i od vrste životinja kod kojih se proces ubzane eritropoeze javlja.

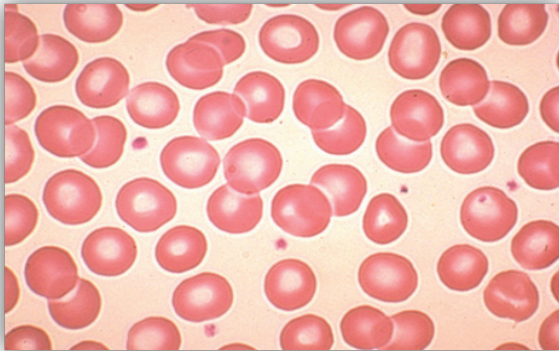
Kod anemija retikulocitoza ukazuje na gubitak krvi ili povećanu destrukciju eritrocita. Ukoliko ne postoji anemija, pojava retikuloctoze ukazuje na smanjenu oksigenaciju krvi, ili na smanjenu tkivnu perfuziju. Zbog smanjene oksigenacije dolazi do hipoksije, koja povećava sekreciju eritropoetina, koji stimuliše eritropoezu. Kod pacijenata sa anemijom, postoji odsustvo retikuloze te dolazi do smanjenja sinteze eritropoetina, javlja se depresija kostne srži, dolazi do nedovoljnog korišćenja gvožđa te se javlja povećana, a praktično neefikasna eritropoeza.

Pri postojanju fiziološke ravnoteže efikasnost eritrocitopoeze je oko 85-90%, što znači da oko 10-15% ćelija ne dostiže zrelost zbog greške u stvaranju, te dolazi do miriranja ćelija. U slučaju anemija ovaj deo ćelija koji ne dostižu zrelost u neefikasnoj eritropoezi, se povećava. Tako kod eritropoetske porfirije goveda i trovanja olovom kod pasa nalazimo navedenu pojavu. Ćelije koje nastaju u pri povećanju neefikasne eritropoeze kraće ili duže vreme ostaju u kostnoj srži te stvaraju utisak „hiperplazije“ crvene krvne loze.

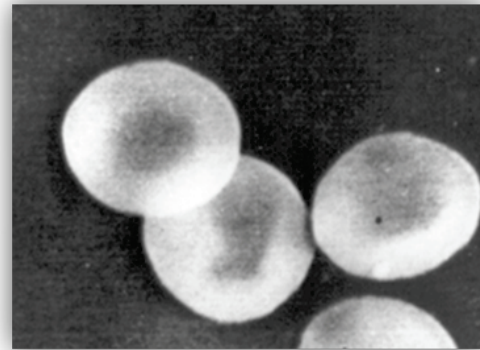
Morfološke karakteristike eritrocita

Po morfološkim karakteristikama eritrociti sisara su bez jedra, imaju bikonkavni izgled, osim kod familije Camelidae kod koje su oni ovalni, bez centralnog udubljenja. Ptice, amfibijske, reptili i ribe imaju eliptične eritrocite. Eritrociti sisara su veličine od 4-9 μm , u zavisnosti od vrste sisara a veličina im se određuje na osnovu srednje vrednosti njihove zapremine (MSV). U jedinici

zapremine krvi, veći je broj eritrocita ukoliko su oni po veličini manji i obrnuto. Od životinjskih vrsta, najmanje eritrocite imaju ovce i koze.

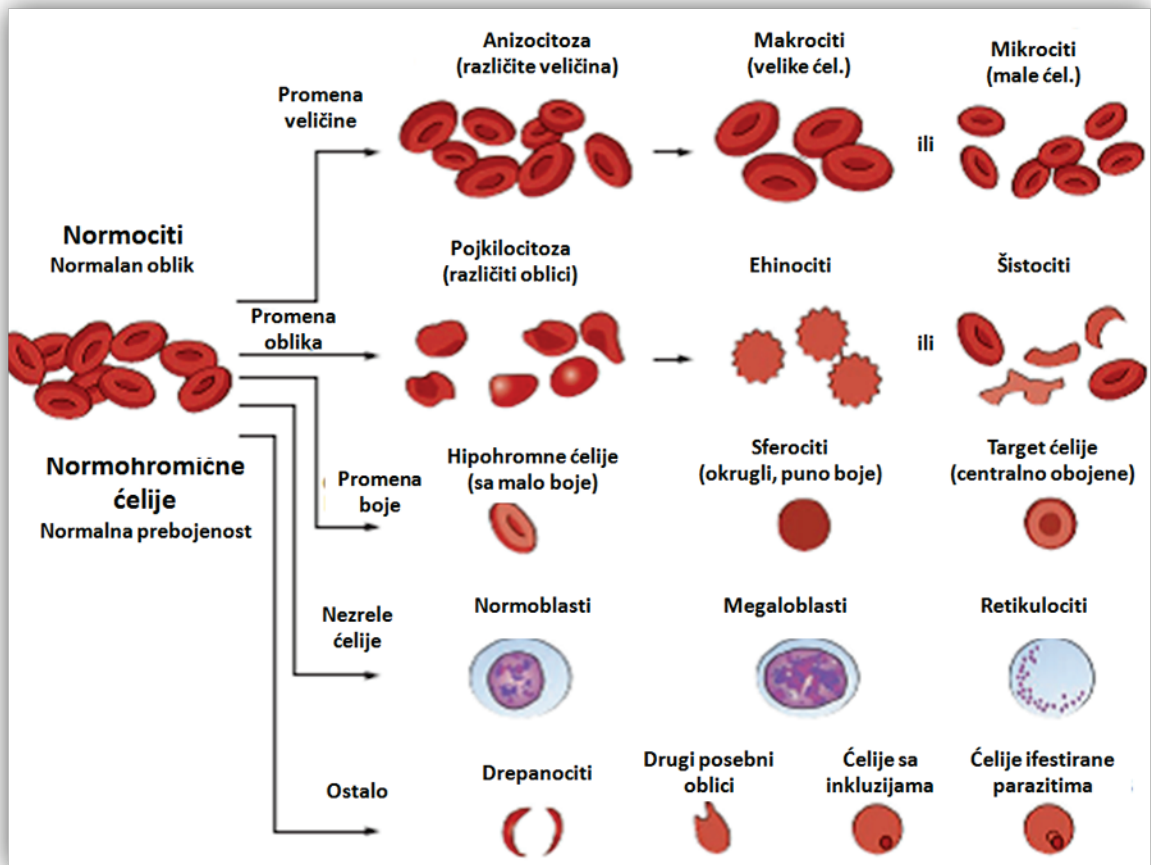


Slika 4. Normalni eritrociti



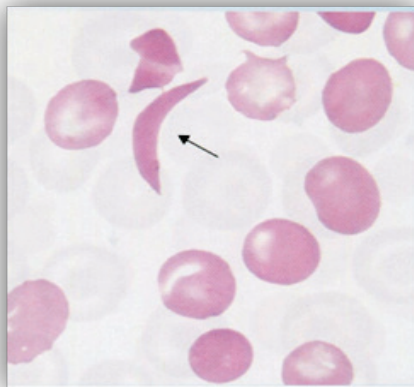
Slika 5. Nepromenjeni eritrocit elektronski mikroskop (orig.foto)

Pojava promene veličine eritrocita je **anizocitoza**, a smanjenje veličine erici se naziva **mikrocitoza**, a javlja se u nutritivnim anemijama kao posledica deficita gvožđa. Povećanje veličine eritrocita se naziva **makrocitoza** a javlja se u megaloblastnim anemijama kao posledica deficita kobalta. Pored promene veličine eritrociti mogu da menjaju i oblik. Promena oblika eritrocita se naziva **poikilocitoza**, a posebno je izražena kod mladih koza, a javlja se i kod odraslih angorskih koza.



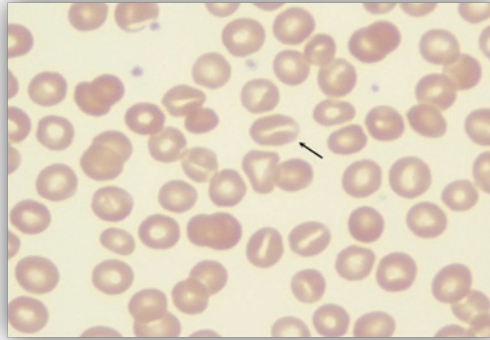
Slika 6. Promena oblika i veličine eritrocita

Poznato je da su eritrociti kamile eliptičnog oblika, dok su eritrociti jelena srpastog oblika i imaju naziv **drepanociti**.



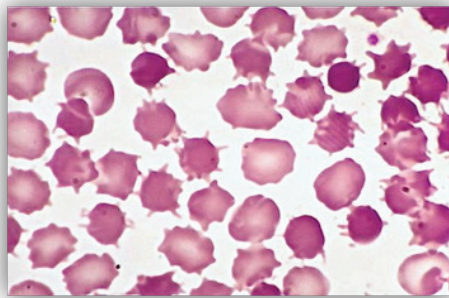
Slika 7. Drepanociti

Eritrociti kupastog oblika sa centralnim udubljenjem su **stomatociti** (*lat.stoma-usta*), a javljaju se kod aljaskih malamut pasa.



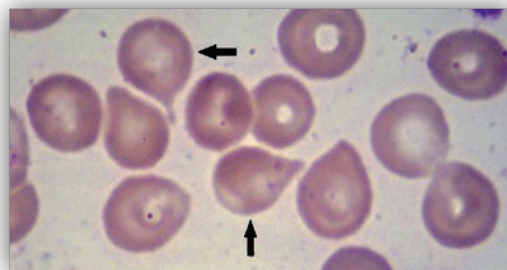
Slika 8. Stomatocit

Akantociti su eritrociti, koji imaju bodlje, a **kodociti** su eritrociti u obliku šlema. Kodociti se javljaju kod povećanog nalaza holesterola i fosfolipida u plazminoj membrani eritrocita.



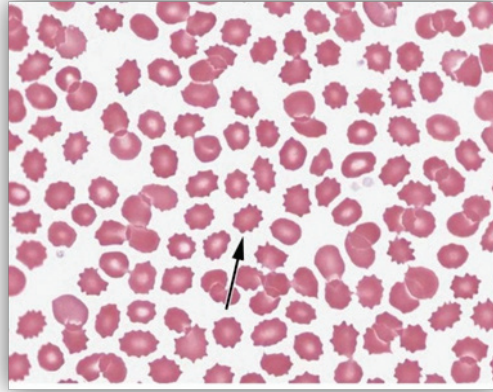
Slika 9. Akantociti

Dakriociti su eritrociti u obliku suze i nastaju zbog nemogućnosti membrane eritrocita da uspostavi predhodni oblik, nakon njihovog prolaska kroz uske krvne sudove. Veoma često se mogu da se pojave i kao artefakti na ivicama krvnih razmaza.

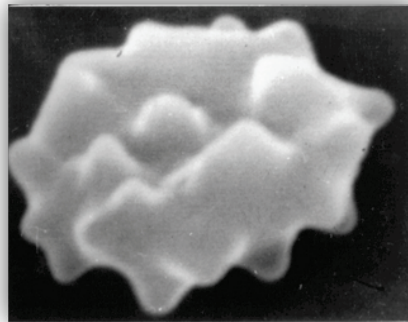


Slika 10. Dakriociti

Ehinociti se javljaju kao artefakti, a mogu da se jave i kod pasa sa limfomima i kod životinjakoje boluju od glomerulonefritisa.

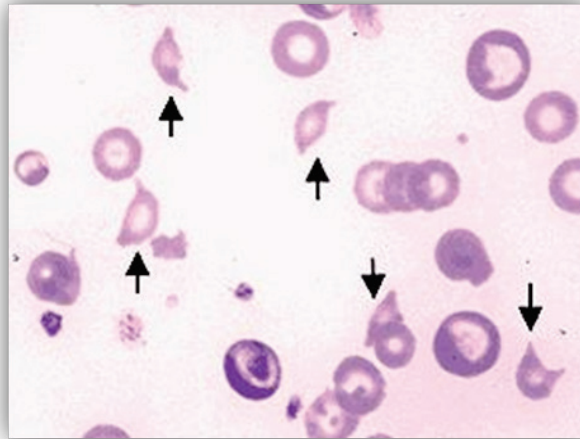


Slika 11. Ehinociti



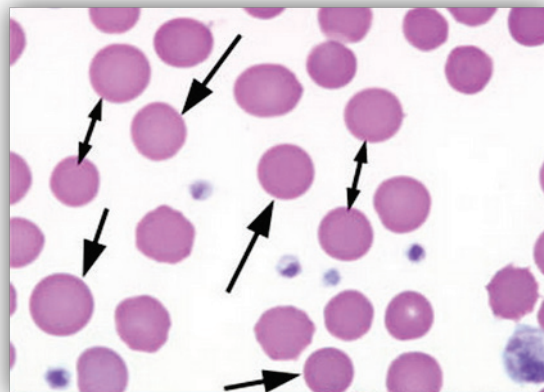
Slika 12. Ehinocit elektronski mikroskop (orig.foto)

Šistociti su nepravilni eritrocitni delovi, a javljaju se usled mehaničkih trauma, koje nastaju tokom njihovog prolaska kroz cirkulaciju. Oni se javljaju kod diseminovane intravaskularne koagulacije (DIK), mikrovaskularnih angiopatskih hemolitičkih anemija i kod glomerulonefritisa.



Slika 13. Šistociti

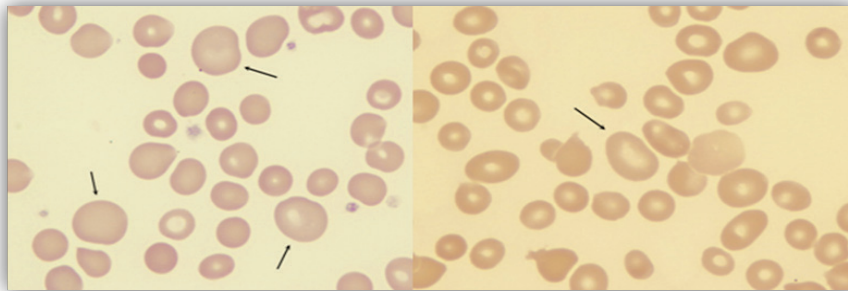
Sferociti su loptastog oblika, javljaju se u naslednoj sferocitozi i kao posledica parcijalne eritrofagocitoze kod anemija imunog tipa. Za postavljanje pravilne dijagnoze veiki značaj ima poznavanje normalnog i promenjenog izgleda eritrocita.



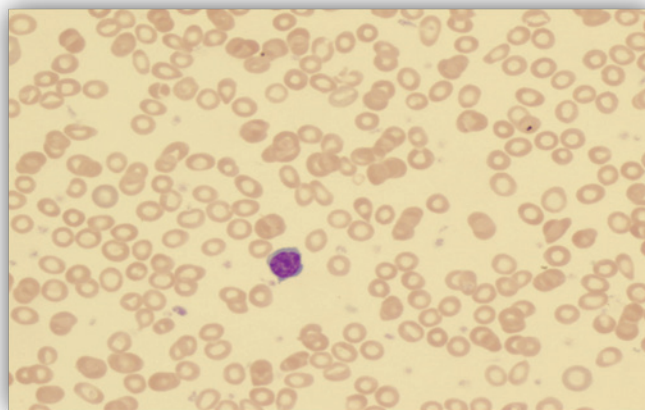
Slika 14. Sferociti

Pojava promene boje eritrocita je anizohromija, koja je i pokazatelj promene koncentracije Hb u njima. Poznato ja da se u eritrocitima nalazi Hb koji prenosi kiseonik. Koncentracija Hb kod zdravih životinja je usklađena sa njihovim normalnim fiziološkim aktivnostima, ali ima mogućnost i da se prilagodi iznenadnim potrebama organizma. Tako je koncentracija Hb veća kod pasa (120-180g/L), koji su aktivniji nego preživari-goveda (80-140g/l) i mačke, koji su manje aktivni. Pojava bleđih eritrocita je hipohromija, a javlja se kod anemija usled deficita gvožđa i bakra. Makrociti ili veliki eritrociti se javljaju kod megaloblastnih anemija

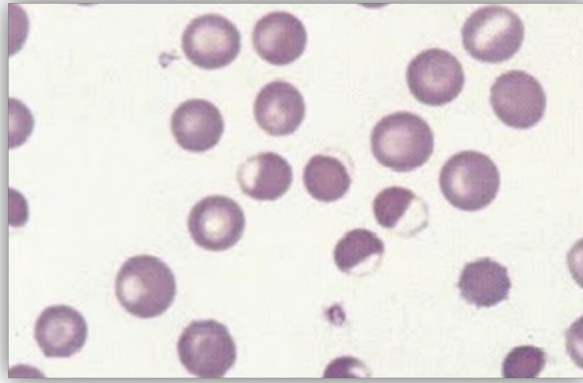
a srednja vrednost koncentracije Hb po eritrocitu(MCH) je visoka, ali ne i srednja vrednost koncentracije Hb po zapremini erci (MCHC). Vek eritrocita je od 20-160 dana i zavisi od životinjske vrste i starosne kategorije. Mikrociti su mali eritrociti, često nastaju usled deficita gvožđa u vidu anulocita-prstenasti eritrociti. Eritrociti kod kojih je hemoglobin grupisan u jednoj polovini ćelije koja je jako obojena, dok je druga potpuno rasvetljenja zovu se ekscentrociti



Slika 15. Makrociti i makrocit-ovalocit



Slika 16. Mikrociti - anulociti



Slika 17. Ekscentrociti

Leukopoeza i promene oblika leukocita

U odraslom organizmu sisara granulociti nastaju u kostnoj srži. Poreklo ovih ćelija je od pluripotentnog mijeloidnog progenitora CFU-GEMM (*engi. Colony Forming Unit – Granulocyte Erythroid Megakariocyte Monocyte*). Od njega nastaju progenitori opredeljeni za granulocitopoezu i limfopoezu odnosno za granulocitnu i monocitnu lozu (CFU-GM. *Engl. Colony Forming Unit - Granulocyte Monocyte*), koji pod dejstvom specifičnih faktora rasta i citokina sazrevaju u oblike koji se nalaze u perifernoj krvi. CFU-GM daju monopotene progenitore (CFU-G, *engl. Colony Forming Unit- Granulocyte* i CFU-M, *Colony Forming Unit- Monocyte*). Od njih nastaju neutrofilni granulociti i monociti. Bazofilni i eozinofilni granulociti nastaju od posebnih progenitora (CFU-Eos, *engl. Colony Forming Unit - Eosinophil* i CFU-Bos, *engl. Colony Forming Unit - Basophil*) koji se "osamostaljuju" već posle CFU-GEMM.

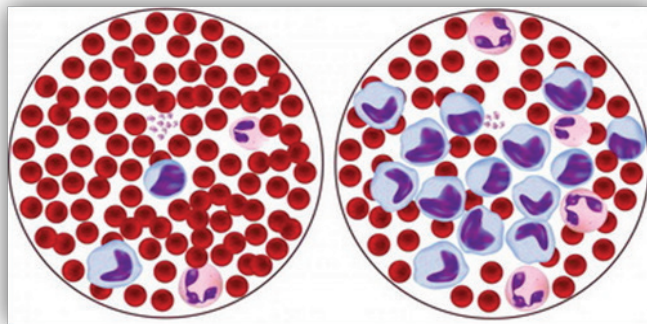
Od morfološki neprepoznatljivih progenitora koji su navedeni obrazuju se morfološki prepoznatljiviji prekursori, koji se u kostnoj srži dele u tri funkcionalna odeljka: 1. *proliferativni (mitotski) odeljak* u kome se u razvoju granulocitne loze javlja prva prepoznatljiva ćelija mijeloblast, iz koje u daljem procesu deobe i sazrevanja nastaje promijelocit a nakon njega i mijelocit. U stadijumu mijelocita su prisutne specifične granule, te se razlikuju neutrofilni, eozinofilni i bazofilni mijelocit. U sledećem stadijumu razvoja, a to je metamijelocit prestaju deobe ćelija, a nastavlja se sazrevanje iz metamijelocita nastaje štapasti granulocit i na kraju segmentirani granulocit. 2. *zreli ili postmitotski odeljak*: sadrži sve ćelije od mijeloblasta do granulocita i 3. *rezervni odeljak*: u kome su granulociti deponovani u kostnoj srži i koji su spremni da izađu u cirkulaciju.

Proces sazrevanja granulocita do zrelog granulocita u perifernoj krvi traje 10 dana. Kada pređu u perifernu krv svi neutrofilni granulociti ne ulaze u cirkulaciju, polovina njih atheriše na endotel malih krvnih sudova formirajući marginalni rezervni odeljak iz koga prelaze u cirkulišući odeljak pod dejstvom adrenalina. Neutrofilni granulociti se u perifernoj krvi kratko zadržavaju

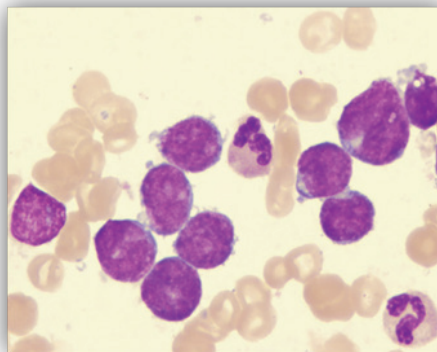
migriraju u tkiva gde im je vek trajanja oko 2 - 3 dana, a znatno je kraći ako postoji potreba za fagocitozom.

Razvoj monocitne loze počinje iz zajedničkog prethodnika granulocitno monocitne loze CFU-GM, iz koga nastaje određena matična ćelija za monocite CFU-M, od koje nastaje promonocit u kostnoj srži i monocit u perifernoj krvi. Prelaskom monocita u tkiva nastaje makrofag, koji prima specifične karakteristike tkiva i organa u kome se nalazi: Kupferove ćelije jetre, alveolarni makrofag, mikroglia mozga, dendritične ćelije limfnih čvorova i druge.

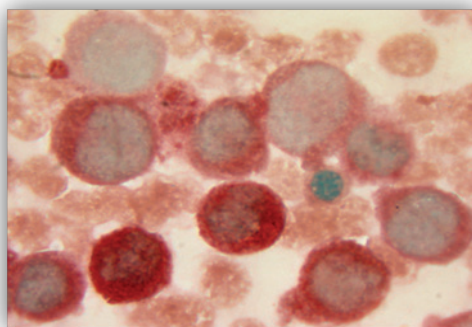
Poremećaji u obliku ćelija najčešće se odnose na nalaz velikog broja blastnih ćelija u krvotoku ili izmenjenih ćelija koje ukazuju na neku od leukoza odnosno leukemija. Ipak, kada se radi o blastnim ćelijama njihovo propoznavanje i tipizacija se vrše na osnovu specifičnih bojenja, jer se pojedine linije mogu razlikovati samo na osnovu razlike u enzimskoj aktivnosti.



Slika 18. Šematski prikaz razmaza krvi kod normalnog nalaza (levo) i leukemičnog razmaza (desno)



Slika 19. Akutna limfoblastna leukemija



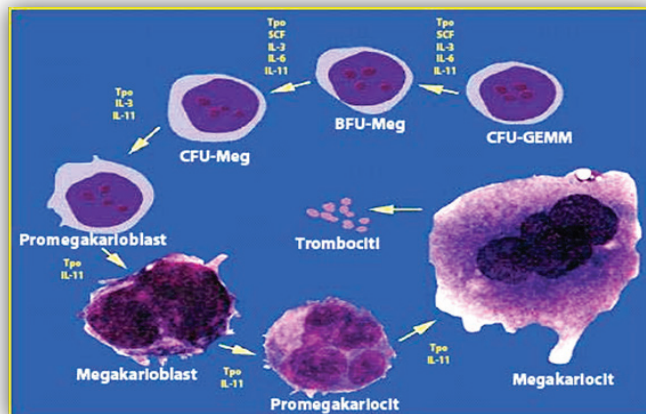
Slika 20. Akutna mijeloidna leukemija esteraza bojenje

Trombopoeza i promena oblika i distribucije trombocita

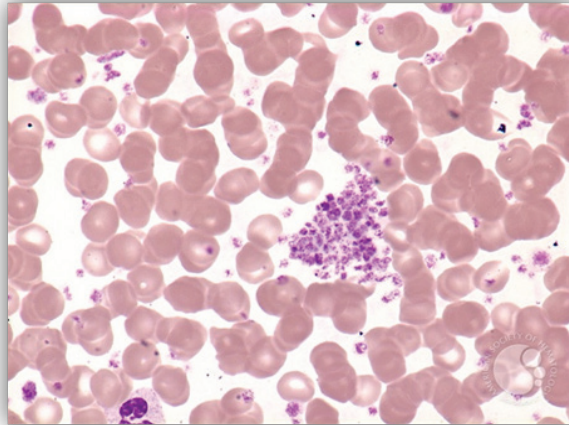
Trombociti su diskoidne ćelije bez jezgra, promera 2-3 μm . Cirkulišu u krvi 7-10 dana, kada ih makrofagi odstrane. Nastaju u koštanoj srži fragmentiranjem citoplazme zrelih megakariocita, a iz jednog megakariocita nastaje 2000-3000 trombocita. Njihovo nastajanje je pod kontrolom trombopoetina (TPO), hormona koji se uglavnom stvara u jetri i bubregu, ali i mnogih drugih citokina (IL-3, GM-CSF, SCF, IL-1 α , IL-11). Trombociti sisara potiču od citoplazme megakariocita, poliploidne hematopoetske ćelije koja nastaje iz pluripotentne matične ćelije, zajedničke ishodišne ćelije za mijeloidnu i limfoidnu lozu. Iz mijeloidne matične ćelije CFU-GEMM (engl. *Colony Forming Unit –Granulocyte-Erythroid-Monocyte-Macrophag*; ćelijske jedinica koja stvara granulocitno-eritrocitno-monocitno-megakariocitne kolonije) stvaraju se najprije nezrele ćelije, a onda i zreli megakariociti. Primitivne megakariocitne kolonije BFU–Meg (engl. *Burst Forming Unit-Megacaryocytes*) usmerene su u megakariocitnu diferencijaciju i imaju veliki proliferacijski potencijal pa stvaraju 100-500 megakariocita po ćelijii. Za rast kolonija važni su proliferacijski faktori (IL-3, GM-CSF, SCF, IL-1 α , a naročito IL-11 i TPO). Kolonije CFU-Meg stvaraju diferenciranije ćelije megakariocitopoeze koje imaju manji proliferacijski potencijal (4-32 megakariocita). Prva morfološki prepoznatljiva ćelija megakariocitne loze je megakarioblast, koji ima veliko poliploidno jezgro i oskudnu citoplazmu koja prethodi promegakariocitu i megakariocitu. Na površini ćelija megakariocitne loze prisutan je specifičan stanični beleg CD41. CD-belezi su ćelijski antigeni na površini ćelija koji su zajednički svakoj jedinki unutar iste vrste. Karakteristični su za pojedinu ćelijsku lozu i za stupanj njene diferencijacije (zrelosti). Sazrijevanjem ćelija smanjuje se sposobnost proliferacije, ali se povećava sposobnost sinteze DNA bez deobe. Zato zreli megakariociti imaju mnogo veći volumen od ostalih ćelija u koštanoj srži i otpuštaju u krvnu cirkulaciju veliki broj trombocita. Zreli megakariociti sadrže trombocitni faktor 4 (PF4), von Willebrandov faktor (VWF), trombospondin i trombomodulin. Proces diferencijacije matične ćelije hematopoeze do nastanka zrelih trombocita traje oko 10 dana. Mladi trombociti nakon izlaska iz koštane srži provedu oko

36 sati u slezini u kojoj se inače i pohranjuje trećina nastalih trombocita. Za stvaranje trombocita važna su dva gena: NFE-2 gen ima glavnu ulogu u stvaranju trombocita, a TUBB1 (β 1-tubulin) ima ulogu u stvaranju protrombocita i određivanju diskoidnog oblika trombocita. Najvažniji proliferacijski faktor koji reguliše trombocitopoezu je trombopoetin. Sintetiziraju ga jetra, bubreg, koštana srž i slezina. Njegovu sintezu kontroliše THPO gen smješten na 3. hromosomu. Za održavanje normalne hematopoeze TPO je vezan na svoj receptor Mpl, pa je koncentracija slobodnog cirkulirajućeg TPO niska. U stanjima trombocitopenije dolazi do redukcije vezanja TPO na Mpl pa raste koncentracija slobodnog TPO u krvi i on deluje na ćelije koje sadrže Mpl-receptor, a to su megakariociti, trombociti i prethodne nezrele matične CD34+ ćelije potičući njihovo sazrevanje. Za taj proces potrebni su i drugi faktori; IL-6, IL-11 i SCF koji takođe stimulišu specifične stadijume sazrevanja megakariocita, ali samo ako deluju sinergistički sa TPO i IL-3. Postoje i citokini koji inhibiraju trombocitopoezu, kao što su PF4, interferoni i TGF- β .

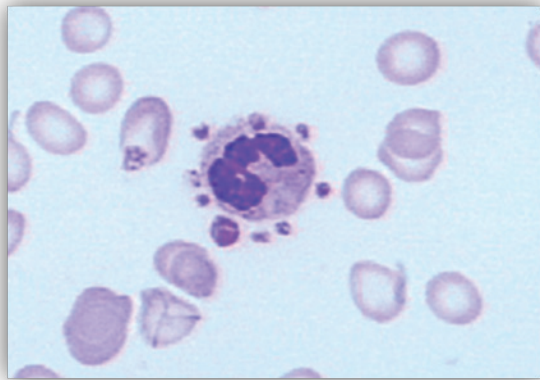
Na razmazu krvi se može videti veći broj promena u broju, distribuciji i morfologiji eritrocita. Tako kod trombocitoze postoje veliki broj trombocita u razmazu. Kao posledica delovanja in vitro efekata i antikoagulansa kao što je EDTA može se primetiti nagomilavanje trombocita u grozdove kao i satelitizam trombocita oko drugih ćelija, najčešće leukocita. Mogu se videti i gigantski trombociti ili mali trombociti kod mijeloproliferativnih bolesti i leukemija. Kada se radi o promeni boje trombocita mogu se uočiti sivi trombociti, koji nastaju kao jake degranulacije trombocita koja prati mijeloproliferativne bolesti.



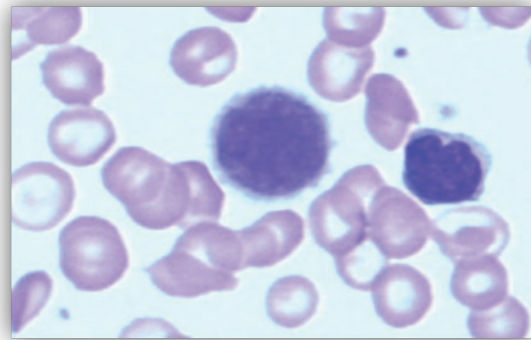
Slika 21. Razvoj megakariocitne loze



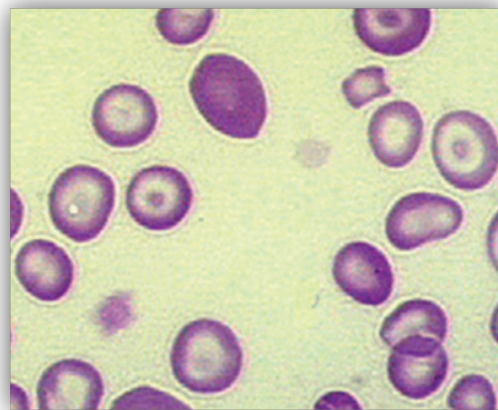
Slika 22. Esencijalna trombocitemija sa velikim brojem trombocita u razmazu i grupisanjem trombocita u grozdove



Slika 23. Satelitizam trombocita



Slika 24. Gigantski trombocit



Slika 25. Sindrom sivih trombocita

Promene oblika i odnosa vrsta ćelija u kostnoj srži

Hematopoeza se odvija u koštanoj srži i velik broj promena podrazumeva promene u morfologiji, broju i odnosu ćelija upravo u koštanoj srži. U koštanoj srži se može zapaziti aplazija ili hiperplazija ćelija. Takođe, moguće je na osnovu odnosa broja ćelija granulopoezne i eritropoezne loze utvrditi da li se radi o hipo - ili hiperplaziji neke od loza. Za dijagnozu kod sumnje na leukemiju se radi imunohemijskim bojenjem ćelija koštane srži.

PATOFIZIOLOGIJA CRVENE KRVNE LOZE

Poremećaji broja eritrocita se mogu svrstati u dve grupe: 1) *Anemije* koje karakteriše smanjenje mase eritrocita ili koncentracije hemoglobina u krvi i 2) *Policitemije* (eritrocitoze) koje se karakterišu povećanjem hematokrita iznad fiziološke vrednosti.

ANEMIJE

Definicija i kompenzacioni mehanizmi

Anemije se smatraju za najčešće hematološke bolesti, kod kojih postoji smanjenje ukupne količine cirkulišućeg hemoglobina u jedinici zapremine periferne krvi. Predstavljaju stanja smanjene sposobnosti krvi za prenos kiseonika. U svakodnevnom radu se smatraju kao smanjenje broja eritrocita i/ili hemoglobina. Za dijagnostiku anemije nije uvek pouzdan pokazatelj samo broj eritrocita. Tačno smanjenje broja eritrocita odražava anemiju, ali postoje anemije kod kojih je broj eritrocita normalan ili čak i povećan što je pojava kod sideropenijske anemije.

Težina anemije se procenjuje u zavisnosti od koncentracije hemoglobina, te se one dele na: lake anemije, kod kojih je koncentracija hemoglobina vrednosti od 100g/l, umerene anemije kod koji se koncentracija hemoglobina kreće u rasponu od 80-100 g/l i teške anemije gde je vrednost koncentracije hemoglobina niža od 80 g/l. Navedeni podaci se odnose na humanu populaciju, na ljude i od životinjske populacije na pse.

Za razliku od laboratorijskih nalaza vezanih za hemoglobin, klinički znaci anemija zavise od težine i uzroka nastanka, sa naglim ili postepenim početkom. U anemijama koje nastaju naglo, kao što je anemija nakon gubljenja krvi, svi sastojci krvi se ravnomerno gube a klinički se javljaju karakteristični znaci za smanjenje volumena: kolaps, dispneja, tahikardija, slabo punjen periferni puls, snižen krvni pritisak, izražena periferna vazokonstrikcija i šok. U anemija sa postepenim nastankom kliničko ispoljavanje znaka zavisi od sposobnosti organizma da kompenzatornim mehanizmima smanji stepen hipoksije. U blagim anemijama simptomi se ispoljavaju u miru, a tokom fizičke aktivnosti dolazi do zamora, vrtoglavice a početak može da bude praćen bledilom vidljivih sluznica, tahipneom odnosno ubrzanim disanjem ili dispneom odnosno otežanim disanjem. Ako anemija progredira dolazi do lupanja i preskakanja srca, pojave angioznog bola, bolova i grčeva u skeletnim mišićima, do pojave simptoma CNS-a, kao što su glavobolja, vrtoglavica, omaglica zujanje u ušima osetljivost na hladnoću i razdražljivost.

Poremećaji koji nastaju u toku anemije su posledica poremećaja funkcije tkiva usled hipoksije i kompenzatornih mehanizama, koji nastoje da ublaže hipoksiju. Oni imaju za cilj da uklone ili smanje relativnu tkivnu hipoksiju, koja je posledica smanjenja kapaciteta krvi za transport kiseonika. Do smanjenja kapaciteta krvi za transport kiseonika, dovodi smanjenje koncentracije hemoglobina. U fiziološkim uslovima kapacitet kiseonika je 200 ml na 1.000 ml

krvi. Smanjenje vrednosti hemoglobina, izaziva relativnu hipoksiju te se aktiviraju fiziološki kompenzatorni mehanizmi, koji imaju ulogu da smanje ili uklone tkivnu hipoksiju. Ukoliko ne postoje patološka stanja na ovim sistemima prvo se uključuju akutni kompenzatorni mehanizmi.

Akutni kompenzatorni mehanizmi su privremeni i omogućavaju funkcionisanje organizma, sve dok ne dođe do pojave brzog odgovora eritrona, a time i uklanjanja anemije. U organizmu dolazi do preraspodele krvi kao drugog kompenzatornog mehanizma, što omogućava da u uslovima hipoksije svi vitalni organi budu dobro snabdeveni krvlju.

Kod anemičnih životinja javlja se odgovor respiratornog centra za hipoksiju, pomoću koga dolazi do pojave povećanja plućne ventilacije, tako da se kod životinja prvo javlja tahipnea a nakon toga i dispneja. Iako se hemoglobin u eritrocitima potpuno oksigeniše, uz normalan pritisak kiseonika u alveolama i nepromenjenu plućnu ventilaciju pomoću ovog mehanizma, ne dolazi do poboljšanja opšteg stanja životinje.

Pomeranjem krive disocijacije hemoglobina smanjuje se afinitet hemoglobina prema kiseoniku, što omogućava otpuštanje veće količine kiseonika u tkiva, naročito u kapilare tkiva. Takav mehanizam je omogućen zbog povećanja parcijalnog pritiska ugljen dioksida i smanjenog pH u tkivima, jer dolazi do većeg disosovanja kiseonika. Najznačajniji činilac koji doprinosi promeni afiniteta hemoglobina ka kiseoniku je povećana količina 2,3 difosfoglicerola u eritrocitu.

Kardiovaskularni kompenzatorni mehanizmi podrazumevaju perifernu vazokonstrikciju i preraspodelu krvotoka u vitalne organe, kao i povećanje minutnog volumena srca. Naročito je značajna vazodilatacija krvnih sudova mozga i srca. Ako se anemija javi kao posledica naglog gubljenja krvi, aktiviraju se i mehanizmi za nadoknadu smanjene zapremine krvi, cirkulišući volumen, te se u organizmu zadržava tečnost koja prelazi iz intersticijalnog u vaskularne prostore, dolazi do smanjenja glomerulske filtracije i povećanja tubulske resorpcije, na šta se nadovezuje povećana aktivnost sistema renin-angiotenzin-aldosteron.

Pošto ovi mehanizmi ne mogu da povećaju broj eritrocita i koncentraciju hemoglobina u cirkulaciji, aktivira se povećano stvaranje eritropoetina, CFU-E i proeritroblasta i time se kompenzuje anemija. Tada dolazi do normalizacije oksigenacije tkiva i viskoznosti krvi a istovremeno se isključuju kompenzatorni kardiovaskularni mehanizmi.

Ako postoji poremećaj sistema eritropoetin-eritropoeza, akutni kompenzatorni mehanizmi postaju hronični, jer im relativna efikasnost vremenom opada zbog povećanog opterećenja srca, javlja se krug grešaka, *circulus vitiosus* koji izaziva insuficijenciju srčanog mišića, razvoj plućne hipertenzije, kao i dalje poremećaje.

Iz navedenog zaključujemo da su najznačajniji kompenzatorni mehanizmi za korekciju anemije *pomeranje krivulje disocijacije hemoglobina, prerasposela krvotoka, promene u radu kardiovaskularnog sistema i povećanje produkcije eritropoetina*. Aktivacija ovih mehanizama zavisi od uzroka i brzine nastanka anemije. Kompenzacija je često dovoljna da obezbedi odgovarajuću oksigenaciju tkiva u mirovanju, a simptomi anemije se javljaju tek pri velikom fizičkom naporu kod životinje.

Klasifikacija anemija

Postoje različite klasifikacije anemija, zbog različitih mehanizama njihovog nastanka i njihove ranolikosti.

U odnosu na veličinu eritrocita u perifernoj krvi, anemije se na normocitne, mikrocitne, i makrocitne, a u odnosu na prosečan sadržaj hemoglobina u eritrocitima, od čega zavisi intenzitet bojenja, delimo ih na normohromne hipohromne i hiperhromne. Na osnovu reakcije kosne srži anemije se mogu podeliti na: regenerativne i neregenerativne.

Na osnovu etiopatogeneze odnosno mehanizma njihovog nastanka anemije se dele po sledećoj klasifikaciji:

Anemije usled smanjenog stvaranja eritrocita

1. Aplastične anemije
2. Anemija koja prati bubrežnu insuficijenciju
3. Anemije usled deficita vitamina B12 i folne kiseline i
4. Anemije usled trovanja olovom

Anemije usled smanjene sinteze hemoglobina

1. Anemije uzrokovane nedostatkom gvožđa
2. Anemije koje prate hronične bolesti

Hemolitičke anemije

1. Eritrocitne hemolizne anemije

Anemije nastale usled strukturnih i metaboličkih promena eritrocita,

Eritropoetske porfirije:

Kongenitalne eritropoetske porfirije

Eritropoetske protoporfirije

2. Ekstraeritrocitne hemolizne anemije:

Anemije imunog karaktera

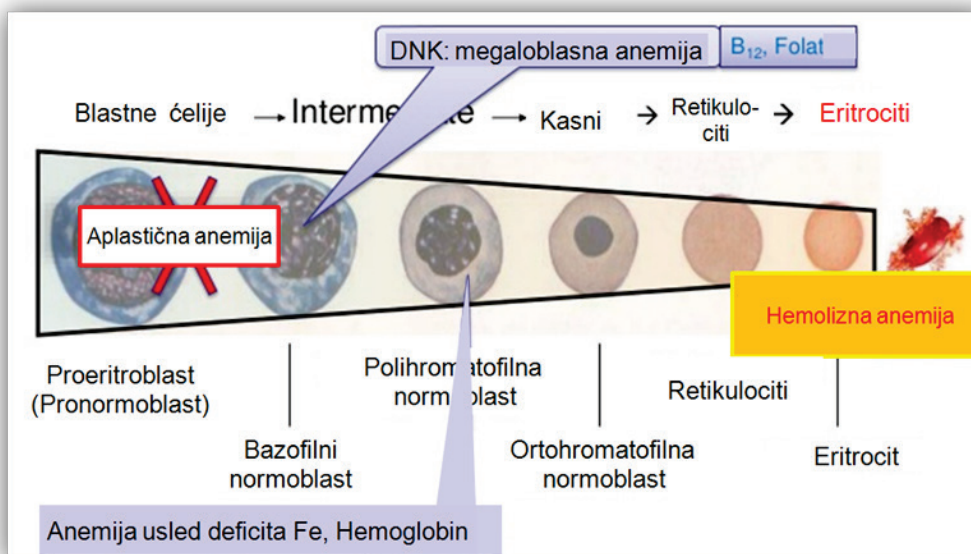
Anemije mehaničkog karaktera

Anemije infektivnog karaktera

Anemije toksičnog karaktera.

Anemije van klasifikacije

1. Akutne posthemoragične anemije
2. Akutne posthemoragične anemije



Slika 26. Vrste anemija i etiologija

Anemije usled smanjenog stvaranja eritrocita

Ovoj grupi anemija pripadaju: aplastične anemije, anemija koja prati bubrežnu insuficijenciju, anemije usled deficita vitamina B12 i folne kiseline i anemije usled trovanja olovom. Za aplastične anemije i anemiju koja prati bubrežnu insuficijenciju su značajne sledeće karakteristike: smanjen hematokrit, smanjen broj eritrocita i koncentracije hemoglobina, redukcija ili potpuno odsustvo retikuloцita, odsustvo eritroblasta u kostnoj srži i hemosideremija (javlja se usled neiskorišćavanja gvožđa za sintezu hemoglobina).

1. *Aplastične anemije* se javljaju kod svih vrsta domaćih životinja a najčešće kod pasa, mačaka, ovaca i konja. Uzroci pojave aplastičnih anemija kod životinja su sledeći: nepoznate etiologije, ili idiopatske, infektivne nokse, najčešće virusi, uticaj toksičnih materija i lekova (insekticidi, benzen, streptomycin, hloropromazin, estrogen, fenilbutazon, hloramfenikol, itd) sa ireverzibilnom i reverzibilnom supresijom u zavisnosti na osetljivost kostne srži pojedinih životinja koja je uglavnom individualna, ozračivanje organizma X-zracima, sa mogućim letalnim ishodom i poremećaji na nivou humoralne kontrole eritropoeze. Značajna karakteristika u patogenezi hipoplastičnih i aplastičnih anemija je smanjenje broja funkcionalnih matičnih ćelija ili opredeljenih progenitora sve tri krvne loze, bez obzira na to koji je etiološki faktor uzrok njihovog nastanka. Aplastičnu anemiju praćenu pancitopenijom, izazivaju, virus mačije leukoze (FeLV) i virus mačije imunodeficijencije (FIV), usled imunske supresije hematopoeze. Kod konja virus infektivne anemije, vrši selektivnu supresiju eritroidno opredeljenih progenitora BFU-E i CFU-E, u hroničnoj fazi bolesti. Ukoliko se mačkama i psima, daje hloramfenikol u dužem vremenskom periodu, kod njih se javlja reverzibilna hipoplazija kostne srži sa pojavom

neregenerativne anemije. Ova pojava je posledica smanjene aktivnosti enzima ferohelataze, koji ugrađuje gvožđe u protoporfirinski prsten. Pojedini lekovi deluju selektivno, na samo jednu ćelijsku lozu, dok drugi dovode do hipoplazije ili aplazije svih ćelijskih loza u kostnoj srži, zbog čega se javlja pancitopenija. Kod kuja i kobila se u terapiji često primenjuje estrogen, koji može da dovede do aplastične anemije, jer suprimira eritropoezu vrlo složenim mehanizmom. Delovanjem estrogena dolazi do odloženog sazrevanja eritrocita. Pored njegovog dejstva na eritrocite on deluje i na sve mijeloidne progenitore pa se pored anemija kod životinja javljaju i trombocitopenije i leukopenije, koje im često ugrožavaju život. Tokom terapije ili akcidentalno, može da dođe do ozračivanja životinja pri čemu se u fazi proliferacije, uništavaju matične ćelije hematopoeze, te dolazi do hipoplazije i aplazije kostne srži. Pri nastanku poremećaja humoralne kontrole eritropoeze važnu ulogu imaju promene mikrosredine kostne srži, koje prati smanjeno lučenje hematopoetskog faktora rasta i poremećaji ćelijskog kontakta, koji su značajni za diferentovanje i sazrevanje hematopoetskih ćelija. Za aplastične anemije je karakteristična smanjena celularnost kostne srži i eritropoetska aktivnost.

2. Anemija koja prati bubrežnu insuficijenciju se javlja kod svih vrsta životinja, a intenzitet anemije korelira sa stepenom bubrežne insuficijencije a povezana je sa najmanje četiri etiološka faktora: nedovoljno stvaranje eritropoetina; skraćenje veka eritrocita, kao posledica retencije razgradnih produkata metabolizma, koji deluju kao ekstrakorpuskularni hemolizni činioci, što dodatno doprinosi stepenu anemije. Hemoliza je blaga, a dijalizama se može normalizovati životni vek eritrocita kod životinja; hronični gubitak krvi, odnosno gvožđa, preko digestivnog trakta, kod uremične trombocitopatije i inhibicija eritropoetske aktivnosti raznim inhibitorima, uremijskim toksinima na kostnu srž, čija koncentracija raste u uremičnom sindromu (serumski lipoproteini, ribonukleaza, paratiroidni hormon, spermin). Kod ove anemije je osnovni etiološki faktor: nedovoljno stvaranje eritropoetina, a time i stvaranje eritroblasta. To dokazuje da tretmanom obolelih životinja sa rekombinantnim (sintetisanim) eritropoetinom, dovodi do skoro kompletne korekcije anemije. Ova anemija je normocitna i normohromna a razmaz periferne krvi pokazuje promene oblika eritrocita koji se javljaju u obliku čička - ehinociti, akantociti, šistociti i u manjem broju se mogu naći fragmentisani eritrociti. U aspiratu kostne srži nema značajnijih promena, a ponekad se uočava redukcija eritropoeze i znaci medularne fibroze.

3. Anemije usled deficita vitamina B₁₂ i folne kiseline se javljaju usled deficita kobalta (Co), i folne kiseline i karakterišu se: smanjenim stvaranjem eritrocita, niskim brojem retikulocita i eritroblastnom hiperplazijom, što pokazuje biopsija kostne srži. Ovu anemiju prouzrokuje izlazak velikog broja eritroblasta iz odeljka CFU-E, čija je proliferacija i maturacija poremećena, te oni izčezavaju pre nego što postanu eritrociti. Za ove poremećaje je karakteristično da imaju najveću frakciju neefektivne eritropoeze. Kod domaćih životinja nedostatak B₁₂ je retka pojava i rezultat je deficita kobalta u hrani. Javlja se kod goveda i ovaca, i to u područjima gde u zemljištu nema dovoljnih količina kobalta. Ima hroničan tok, uz gubitak apetita, progresivno slabljenje životinje, poremećaj rasta i prestanak uzimanja vode. Kod mladih životinja javlja se i demijelinizacija perifernih nerava. Ove promene su izraženije kod mladih, nego kod starih životinja, pri čemu su ovce osetljivije od goveda, dok konji u istim uslovima ne oboljevaju.

Vrednosti eritrocita mogu da padnu na broj od $3 \times 10^{12}/L$, a koncentracija hemoglobina na 60g/L. Eritrociti mogu da budu uvećani, ali su zabeleženi i slučajevi normohromnih i mikrocitnih anemija. Anemija koja se javlja je praćena anizocitozom i poikilocitozom, a takođe je čest nalaz neutropenija sa hipersegmentacijom. Kod velikih šnaucera, registrovan je nedostatak vitamina B₁₂, kao nasledno, autozomno recesivno oboljenje. Klinički poremećaji se ispoljavaju hroničnom inapetencom (smanjenje apetita) i poremećajem rasta, u uzrastu od 6-12 nedelja starosti. Ova anemija je praćena anizocitozom i poikilocitozom. U kostnoj srži su nađenje megaloblastne promene. Oboljenje se javlja usled nedostatka specifičnih receptora za kompleks kobalamin-UF (unutrašnji faktor) na epitelnim ćelijama sluznice ileuma. Ovo je primer animalnog modela anemije usled deficita receptora. Poremećaji koji jako podsećaju na deficit B₁₂ i folne kiseline nađeni su kod minijaturnih pudlica. Kod njih se javlja makrocitna anemija, sa povećanjem hematokrita iako je ukupan broj eritrocita nizak, a u perifernoj krvi su prisutni i hipersegmentovani neutrofili. U kostnoj srži se nalazi veliki broj eritroblasta u različitim stadijumima zrelosti. Kod pasa koji se hrane sirovim termički nedovoljno obrađenim ribljim mesom u kome se nalazi riblji parazit *Diphyllobothrium latum*, javlja se mikrohromna, makrocitna anemija izazvana deficitom vitamina B₁₂. Ova avitaminoza se javlja kao posledica povećane potrošnje ovog vitamina od strane parazita. Kod konja pri dužem stajskom držanju, kod ishrane sa smanjenom količinom folne kiseline, kao i kod gravidnih kobila, javljaju se anemije usled deficita folata. Javlja se makrocitna anemija, koja ne reaguje na oralne folate, ni u velikim dozama već na paranteralnu aplikaciju. Kod svinja deficit vitamina B₁₂ dovodi do pojave mikrocitnih i normocitnih anemija, praćenih gubitkom apetita, smanjenjem rasta i nervnim simptomima. Kod ljudi, goveda i svinja anemija i nedostatak ovog vitamina izaziva promene na neuronima preko dva mehanizama: nedostatak kobalamina (koenzima metiltransferaze koji demetilacijom pretvara demetiltetrahidrofolnu kiselinu u aktivni oblik), dovodi do smanjene sinteze fosfolipida, posebno fosfatidil holina, koji ulazi u sastav membrana neurona i izaziva poremećaj metilacije osnovnih proteina mijelina i nedostatak adenožilkobalamina (koenzima metilmalonil-KoA mutaze), onemogućava sintezu sukcinil-KoA, što dovodi do nagomilavanja metilmalonata i propionata koji učestvuju u stvaranju izmenjenih i nefunkcionalnih lipida neurona. Kod ovog oblika anemije važan je deficit vitamina B₁₂ (cijankobalamina), čija je funkcija tesno povezana sa ulogom folne kiseline, prenosiocem C₁ grupa u metaboličkim procesima. Pošto vitamin B₁₂ učestvuje u reakciji demetilacije folata, pri čemu se aktivira folna kiselina, nedostatak ovog vitamina će indukovati i funkcionalni deficit folne kiseline čak i u uslovima njenog normalnog unošenja i resorpcije. Folna kiselina kao koenzim timidilat sintetaze, učestvuje u sintezi deoksitimidilata odnosno DNK. Sindrom deficita se javlja ukoliko nema sinteze ili unosa folata, jer rezerve folata su male za razliku od vitamina B₁₂. *Megaloblastne anemije* nastaju kao posledica deficita vitamina B₁₂ i folne kiseline, i kod njih se javlja medularna eritroblastoliza i neefikasna eritropoeza usled poremećaja DNK. Postoji disproporcija na nivou eritroblasta između sinteze RNK i hemoglobina (normalno se odvijaju) i sinteze DNK (koja je usporena). Zbog ovog disbalansa se javljaju veliki i veoma krhti eritroblasti, a oni koji uspeju da sazreju daju u velikom broju makrocite-megalocite.

4. *Anemije usled trovanja olovom* se javljaju usled trovanja olovom, koja se javlja kod životinja koje kroz hranu i vodu unose veće količine olova u dužem vremenskom periodu. Najosetljiviji su psi, manje osetljivi preživari i konji, a svinje relativno rezistentne. U krvi se nalaze povišeni nivoi porfirina. često postoji veza između nedostatka gvožđa i trovanja olovom. Patofiziološki nedostatak gvožđa povećava interstinalnu apsorpciju olova (zajednički prenosilac u tankom crevu). Po težini ova anemija može biti umerena i teška (hemoglobin ispod 50g/L), a zbog inhibicije sinteze hema, a po tipu je hipohromna i mikrocitna. U kostnoj srži se dolazi do pojave eritroidne hiperplazija, sazrevanje eritrocita prekursora je defektno i oni iščezavaju pre sazrevanja. Broj retikulocita je nizak i ne dostiže vrednosti koje su srazmerne stepenu anemije. U razmazu krvi se pojavljuju bazofilne „pege“, koje su rezultat neobičnog grupisanja ribozoma, koje nastaje inhibicijom pirimidin 5'-nukleotidaze. Ovaj enzim normalno razlaže ribozomalnu RNK u retikulocitima. Biohemijski se javlja povećana koncentracija delta-aminolevulinske kiseline u urinu i nalaz olova u krvi (plombemija) a u urinu (plomburija). Olovo negativno utiče na eritropoezu na 2 načina: oštećuje membranu erci i Inhibira nekoliko enzima koji učestvuju u sintezi hema: dehidrataza δ -aminolevulinske kiseline, ALA-sintetaze, koproporfirinogen oksidaze i ferofosfataze. Ove inhibicije smanjuju sintezu hemoglobina i dovode do nagomilavanja međuproizvoda sinteze hema.

Anemije usled smanjene sinteze hemoglobina

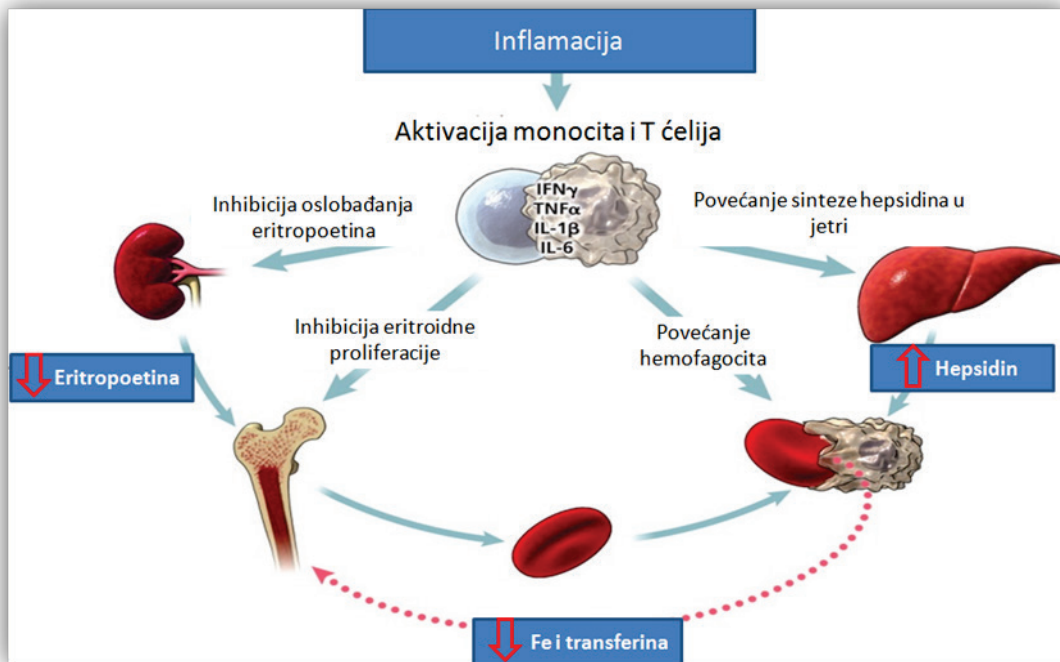
Ovoj grupi anemija pripadaju: anemije uzrokovane nedostatkom gvožđa i anemije koje prate hronične bolesti. Kod ovih anemija dolazi do defekta u sintezi hemoglobina, te normalnom ili visokom broju eritrocita odgovara mala količina hemoglobina. Eritrociti su mali (mikrocitna anemija), jer male količine unutar ćelijskog hemoglobina omogućavaju dodatne deobe eritroblastu, koje dovode do smanjenja volumena ćelija. Kao poremećaj u sintezi hema ili globinskih lanaca javlja se smanjena količina hemoglobina u eritrocitima. Kod životinja do danas, nisu dijagnostikovani poremećaji sinteze globinskih lanaca.

Anemije uzrokovane nedostatkom gvožđa - Ova vrsta anemije se zbog uzroka njihovog nastanka zove sideropenijska anemija. Retke su kod odraslih domaćih životinja i karakterišu ih: hronični gubitak krvi, smanjena resorpcija gvožđa i neadekvatno unošenje gvožđa. Hronična krvarenja dovode do negativne koncentracije gvožđa, pa čak iako je unos adekvatan. Ovaj poremećaj se najčešće javlja kod gastrointestinalnih lezija, poremećaja koagulacije i teških trombocitopenija, a poznato je da i paraziti mogu izazvati hroničan gubitak krvi i anemiju. Smanjena resorpcija gvožđa nastaje u stanjima ahlorhidrije ili hipohlorhidrije, što se dešava kod atrofičnog gastritisa, totalne ili parcijalne gastrektomije. Oslobođanje hema iz hemoglobina, mioglobina i drugih hem proteina omogućava kisela sredina želuca, te oslobođeni hem dospeva do sluznice duodenuma, gde se resorbuje bez učešća nosača. Kisela sredina želuca, omogućava da se neorgansko gvožđe iz hrane vezuje za mucine sluznice. Gvožđe vezano za mucine je rastvorljivo i resorbuje se pomoću specifičnih receptora u sluznici duodenuma. Kod povećanih potreba za gvožđem u slučajevima rasta, graviteta i rekonvalescije, kod mladunaca u periodu

rasta, može se javiti sideropenijska anemija, ali je najizraženija kod prasadi sisančadi, koja se gaje na čvrstim (betonskim) podlogama. Klinički vidljiva anemija se javlja, kada organizam potroši ćelijske rezerve gvožđa. Nakon uspostavljanja negativnog bilansa između unosa i potrošnje gvožđa, počinje korišćenje gvožđa deponovano u feritinskim rezervama. Organizam nastavlja normalno da sintetiše feroproteine kao što su hemoglobin, mioglobin, ribonukleotid reduktaza, citohromi, katalaza, peroksidaza i veliki broj drugih enzima, koji kao kofaktor sadrže gvožđe. Kada se rezerve potroše, gvožđe preuzima od transferina i uključuje sintezu hema odnosno hemoglobina, na račun drugih proteina, kao što su enzimi, koji sadrže gvožđe i na taj način se održava konstantno stvaranje hemoglobina. Razvoju anemije prethodi tkivna hiposideroza a u sindromu nedostatka gvožđa može se uočiti: hipoferitinemija, hiposideremija, hipertransferinemija i nezasićen transferin. U dovoljno izraženoj sideropenijskoj anemiji, vrlo često su zahvaćena i ostala tkiva te klinička slika pokazuje lako lomljive nokte, papke, jezik sa atrofičnim papilama, promene na sluznicama, koži, srčanjoj i telesnoj muskulaturi. Ova anemija koja nastaje usled nedovoljnog unošenja gvožđa se javlja kod svih mladunaca u periodu sisanja, a najčešće kod prasadi, jer se prasad se rađaju sa malim rezervama gvožđa (od 30-50 mg), te ako ih poredimo sa mladuncima svih domaćih životinja najbrže rastu i mogu da udvostruče telesnu masu tokom prve nedelje života i mleko krmače je siromašno sa gvožđem i sadržaj gvožđa je 1,1 mg/L. Ove životinje zaostaju u rastu, slabi im imuni sistem, te su podložne infekcijama, od kojih se najčešće javljaju pneumonije i enteritisi. Bez obzira na etiologiju sideropenijske anemije su *hipohromno-mikrocitnog tipa*, a zbog smanjene eritropoeze zbog onemogućene sinteze hemoglobina za ovu su anemiju karakteristični hipohromni mikrociti, kod kojih je samo periferija eritrocita obojena u vidu tankog prstena i takve ćelije se nazivaju anulociti.

Po težini ove anemije mogu biti blage, srednje i teške. Blage sideropenijske anemije kod prasadi imaju normalan ili skoro normalan broj eritrocita, a kod teških slučajeva broj eritrocita je izuzetno nizak i može da padne na $2 \times 10^{12}/L$. Koncentracija hemoglobina se snižava, proporcionalna je izraženosti nedostatka gvožđa i kreće se od 20-90g/L. Prasad su anemična ako je koncentracija hemoglobina ispod 90g/L. U kostnoj srži se pojavljuje nalaz eritroblastne hiperplazije sa usporenom sintezom hemoglobina odnosno neefektivna eritropoeza. Specifičnim bojenjem pomoću Pruskog plavog detekcija gvožđa pokazuje odsustvo hemosiderinskog gvožđa. Znaci akutne sideropenijske anemije su teško disanje i spazmatično pokretanje dijafragmatskih mišića tokom fizičke aktivnosti a hronične sideropenijske anemije usled deficita gvožđe kod prasića su slab rast, tupoglavost, blede sluznice, izborana koža i gruba dlaka. Prevencija pojave anemije se vrši držanjem prasadi na zemljanoj podlozi, da bi mogli da riju i sa zemljom unose gvožđe. Ukoliko se ipak drže prasad na betonu, parenteralno im treba dati preparate gvožđa u prvim danima života a spontani oporavak prasadi nastupa posle perioda sisanja, davanjem hrane prilagođene njihovom uzrastu. Kod svinja smanjena koncentracija bakra, može da izazove mikrocitnu, hipohromnu anemiju, koja podseća na sideropenijsku anemiju, a ona je rezistentna na primenu gvožđa. Ova anemija nastaje jer je bakar neophodan za homeostazu gvožđa u organizmu i leči sa preparatima bakra. Sideropenijska anemija se kod teladi javlja kao posledica poremećaja intrauterinog transporta gvožđa sa majke na fetus.

Anemije koje prate hronične bolesti - Ove anemije su česte kao prateći nalaz u većini hroničnih infektivnih, upalnih neinfektivnih bolesti, kod teških bolesti malignih bolesti. Pored sideropenijske predstavlja najčešći tip anemija, koja obično nije naročito izražena a koncentracija hemoglobina, kod pasa retko pada ispod 80-90g/L. To je normocitna ili mikrocitna, hipohromna anemija umerenog intenziteta, sa normalnim ili lako smanjenim brojem retikulocita. U kostnoj srži nalaz ukazuje na smanjen obim eritropoeze, a u makrofagima je uočljiva akumulacija hemosiderina, a koncentracija serumskog gvožđa je umereno smanjena. Tri su osnovna patofiziološka mehanizma nastanka anemije hronične bolesti koje su uglavnom istovremeno prisutni: poremećaj metabolizma gvožđa odnosno smanjeno dopremanje gvožđa u eritron, skraćen vek eritrocita odnosno inhibicija eritropoetske aktivnosti i relativna eritropoetska insuficijencija odnosno relativna insuficijencija kostne srži, zbog nemogućnosti povećanja proizvodnje eritrocita koja bi kompenzovala pojačanu razgradnju. Svi ovi poremećaji odnosno mehanizmi nastanka anemija su u direktnoj vezi i nastaju pod dejstvom i sa stvaranjem proinflamatornih citokina IFN- γ , IL-1, IL-6 i TNF- α , čijim dejstvom dolazi do poremećaja homeostaze gvožđa. U stanju fiziološke ravnoteže organizma, 80% gvožđa je vezano za hemoglobin. Uklanjanjem ostarelih eritrocita iz cirkulacije, gvožđe dospeva u ćelije monocitno/makrofagnog sistema (jetra, slezina i kostna srž) odatle se transportuje u kostnu srž, te ga eritrociti ponovo koriste za sintezu hemoglobina. U toku hroničnih inflamatornih bolesti, pod dejstvom citokina, gvožđe ostaje u ćelijama monocitno-makrofagnog sistema (hemosiderin u makrofagima) i njegova koncentracija u plazmi opada. Smanjuje se dopremanje gvožđa, eritroblastima i drugim ćelijama organizma. Koncentracija gvožđa u citoplazmi se snižava i zbog dejstva hepcidina koji se stvara u jetri, pod dejstvom proinflamatornog citokina IL-6. Povišen nivo hepcidina deluje na epitelne ćelije tankog creva tako što za posledicu ima smanjenje resorpcije gvožđa kao i poremećaj preuzimanja gvožđa iz depoa. On deluje i na makrofage smanjujući otpuštanje gvožđa. Uklanjanje gvožđa iz cirkulacije ima biološki smisao jer smanjenjem koncentracije gvožđa smanjuje se proliferacija mikroorganizama i ćelija tumora.



Slika 27. Anemija kod hroničnih bolesti

Hemolitičke anemije

Nastaju usled skraćenog životnog veka eritrocita, koji je kod goveda skraćen na 27 dana. U slučaju patološke razgradnja eritrocita ne dolazi do smanjenja broja eritrocita, ali je kompenzovana ubrzanom eritropoezom, a anemija se javlja kada kostna srž više ne može da nadoknadi pojačano razaranje eritrocita. U nalazu kostne srži je vidljiva hiperplazija ćelija eritrocitne loze, a u perifernoj krvi je vidljiva retikulocitoza. Zbog pojačane razgradnje eritrocita ove vrste anemije su praćene ikterusom kao i hiperplazijom kostne srži sa izraženom retikulocitozom. Kod ove anemije se normalno odvija stvaranje eritroblasta, eritrocita i sinteza hemoglobina. Pri pojavi ove anemije, u njenoj početnoj fazi, ona je normohromna i normocitna, dok kasnije zbog povećanja broja retikulocita većeg volumena od zrelih eritrocita, ona postaje makrocitna.

Uzroci patološke hemolize mogu biti uslovljeni različitim patogenetskim mehanizmima te razlikujemo dva grupe: 1. Eritrocitne hemolizne anemije-kod kojih je hemoliza nastala promenama u samim eritrocitima; 2. Ekstraeritrocitne hemolizne anemije- kod kojih je hemoliza uzrokovana spoljašnjim dejstvom na eritrocite odnosno ekstrakorpuskularnim činiocima.

Po uzrocima nastanka ove dve vrste anemija se dalje dele na: Eritrocitne hemolizne anemije (anemije nastale usled strukturnih i metaboličkih promena erci, eritropoetske porfirije: kongenitalne eritropoetske porfirije i eritropoetske protoporfirije) i Ekstraeritrocitne hemolizne anemije (imunog karaktera, mehaničkog karaktera, infektivnog karaktera i toksičnog karaktera).

Hemoliza erci može biti: intravaskularna i ekstravaskularna. Intravaskularnu hemolizu karakteriše hemoglobin oslobođen iz eritrocita, koji boji plazmu bledo crveno ili crveno a stanje se naziva hemoglobinemija. Slobodni hemoglobin se vezuje za haptoglobin, a nastale komplekse uklanjaju ćelije monocitno/makrofagnog sistema, zbog čega kod hemolitičkih kriza dolazi do smanjenja koncentracije haptoglobina kod velikih i malih preživara. Jedan deo slobodnog hemoglobina se oksidiše u methemoglobin, koji disosuje i oslobađa hematin, koji se vezuje za hemopeksin a otklanja se u makrofagima jetre. Pojava žutice kod ovih anemija je vezana za katabolizam hema u ćelijama monocitno/maakrofagnog sistema. Višak hemoglobina disosuje na dimerne i monomerne subjedinice i izlučuje se bubrezima, u vidu hemoglobinurije. Ćelije proksimalnih tubula mogu delimično da reapsorbuju hemoglobin iz primarne mokraće, pri čemu se gvožđe oslobođeno iz hema deponuje u ćelijama bubrežnih tubula i dovodi do hemohromatoze. Ostatak hemoglobina se eliminiše iz organizma mokraćom. Ekstravaskularna hemoliza se odvija van krvnih sudova (u ćelijama monocitno/makrofagnog sistema kostne srži, slezini i u Kupferovim ćelijama jetre) a posledica su oštećenja plazmine membrane eritrocita (sferociti, Heinzova tela, i dr). Oštećene eritrocite fagocituju makrofagi slezine, jetre i kostne srži uz pojavu anemije i ikterusa, ali izostaju hemoglobinemija, hemoglobinurija i ostale intravaskularne promene. Ove anemije su normocitne i normohromne a često praćene izraženom retikulocitozom, a obzirom na velike retikulocite može se manifestovati i kao makrocitna.

Eritrocitne hemolizne anemije

Nasledna stomatocitoza - Spada u eritrocitne intravaskularne hemolitičke anemije i javlja se kod malamut pasa. Prvi hemolitički poremećaji se javljaju kod štenaca starih dve nedelje. Promene su u membrani eritrocita, nepoznatog porekla, a pretpostavka je da promenom Na⁺/K⁺-ATP-azne pumpe dolazi do povećanja intracelularnog natrijuma i vode i umerenog smanjenja koncentracije kalijuma. Anemija se odlikuje nalazom stomatocita, a životni vek eritrocita je skraćen, javlja se hiperplazija kostne srži i povećan promet gvožđa. Ova vrsta anemije nije jaka ali je praćena makrocitozom i smanjenjem koncentracije hemoglobina.

Hemolizne enzimopatske anemije - Uzroci pojedinih anemija kod životinja još uvek nisu jasni. Opisana je porodična hemolitička anemija kod bezenji pasa, biglova i terijera, nastala kao posledica deficita piruvat kinaze (enzim koji pretvara fosfoenol piruvat uz generisanje ATP-a). To je autozomno recesivno oboljenje javlja se kod pasa starih od šest meseci do tri godine. Verovatno je nedostatak ATP-a uzrok patoloških promena u membrani koje prouzrokuju lizu. Ova anemija ide od lakog do teškog oblika, a karakteriše je trajno prisustvo makrocitno-hipohromnih eritrocita i veoma izražena retikulocitoza.

Eritropoetske porfirije mogu da se svrstavaju u dve grupe: kongenitalne eritropoetske porfirije i eritropoetske protoporfirije. Kongenitalne eritropoetska porfirija retka bolest, javlja se kod goveda (holštajn), svinja i mačaka. Iako su hemolitičke, zbog skraćenog veka eritrocita nastaju i iz poremećene sinteze hemoglobina, kao nasledni, autozomno recesivni poremećaj.

Poremećaj kod goveda nastaje usled nedostatka uroporfirinogena III kosintetaze, koji u toku sinteze stvara uroporfirinogen III. Poremećaj je u svim ćelijama a najizraženiji je u ćelijama eritropoeze. Zbog nemogućnosti sinteze dovoljne količine protoporfirina III za sintezu hema, akumuliraju se nefunkcionalni uroporfirinogeni i koproporfirinogeni tipa I u kostima, zubima, tkivima i organima. Nefunkcionalni porfirinogeni koji su akumulirani u tkivima oksidišu u porfirine. Oni zbog svoje rastvorljivosti u mastima oštećuju plazminu membranu eritrocita, te izazivaju hemolizu. Kod obolelih goveda, životni vek eritrocita je skraćen, čak na 27 dana (normalno je 150), a opšte stanje i stepen anemije zavisi od deponovanih porfirina i izlaganja jedinki direktnom dejstvu sunčevih zraka. Posle izlaska životinja na pašu anemija se pogoršava i praćena je anizocitozom, poikilocitozom, pojavom bazofilnih granula u eritrocitima i retikulocitozom. Porfirini se talože u koži i javlja se dermatitis .Kosti su slabe i dolazi do spontanih fraktura.Rast životinja je usporen, a zubi su crvenkasto-braon boje, po čemu je bolest i dobila ime „bolest ružičastih zuba“. Ukoliko se životinje zaštite od sunca mogu da žive godinama bez većih problema. Ova bolest se javlja i kod svinja i mačaka, sa karakteristikama anemija, praćena ružičastim prebojavanjem zuba, kostiju i tkiva. Pigment fluorescira pod dejstvom UV zraka. Anemija je makrocitna, hipohromna a u zavisnosti od težine se javljaju anizocitoza, poikilocitoza, retikulocitoza i povećan broj eritrocita sa ostacima jedra takozvanim Hovel Džolijeva telašca.U nekim slučajevima ove anemije mogu biti fatalne, naročito kod mačaka. Eritropoetske protoporfirije se javljaju kod pojedinih rasa goveda kao recesivno nasledni, možda i polno vezani, nađeni samo kod ženki. Nastaju usled deficita ili smanjene aktivnosti ferohelataze,enzima koji katalizuje ugrađivanje gvožđa u molekul protoporfirina zbog čega izostaje ili se smanjuje sinteza hema. Razlikuju se od kongenitalnih porfirija jer u mokraći nema porfirina, izostaje anemija i prebojavanje kostiju i zuba. Klinička manifestacija je fotosenzitivni dermatitis, a odlaganje porfirina u jetri može da ima kao posledicu insuficijenciju hepatocita.

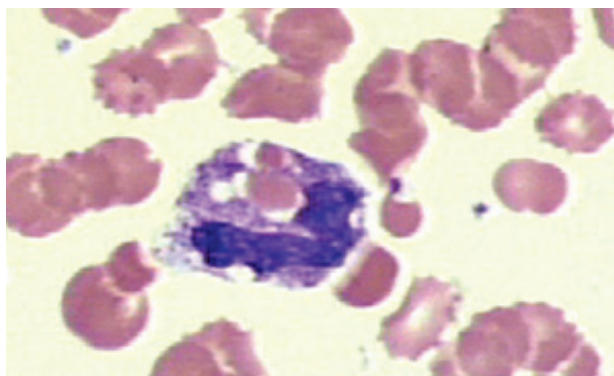
Ekstraeritrocitne hemolizne anemije

Anemije imunog karaktera nastaju aktiviranjem imunog mehanizma, koji dovodi do hemolize. U zavisnosti od porekla antitela mogu biti autoimune ili izoimune. Izoimuna hemoliza je skoro uvek akutna a autoimuna može biti akutna (ređe) i hronična.

Izoimune hemolizne anemije

Predstavlja neonatalnu izoelektrolizu ili hemolitičnu bolest novorođenih mladunaca, kod teladi, prasadi, mladunaca mula, a retko kod mačića i kučića. Mladunci se javljaju zdravi a liza nastaje nekoliko sati posle uzimanja kolostruma. Kod ždrebad i senzibilizacija majke eritrocitima ploda , ako je ždrebe krvne grupe oca, može da nastane kada dođe do mešanja krvi majke i ploda: u toku graviditeta zbog oštećenja placente ili u toku partusa. Hemolitičke bolesti nastaju kod teladi u slučaju vakcinacije krava krvnim vakcinama protiv anaplazmi i babezija. Kod prasadi su

zabelečeni postvakcinacioni slučajevi hemolitičnih anemija.nastaju ako gravidna krmača primi vakcinu protiv salmoneloze.



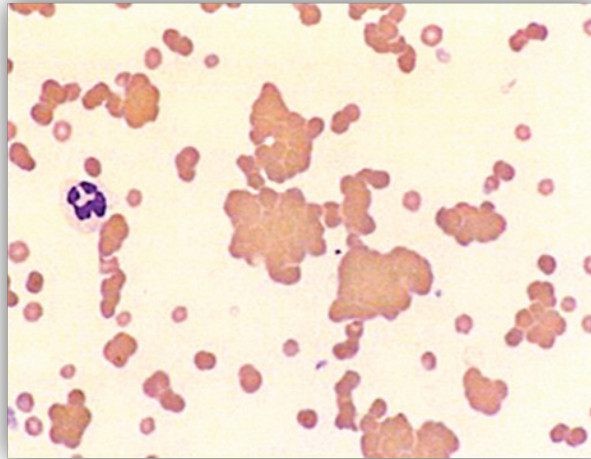
*Slika 28. Fagocitovani eritrocit - Znak imunološke anemije
Transfuzija nekompatibilne krvi*

Autoimune hemolizne anemije

Najčešće se javljaju kod pasa, konja i mačaka, a ređe u goveda. Klasifikuju se na osnovu uzročnika i prema toplotnoj reaktivnosti stvorenih autoantitela. Mogu biti primarne idiopatske bez poznate etiologije i sekundarne, koje se javljaju kod virusnih, bakterijskih i parazitskih infekcija, nekih hroničnih inflamatornih procesa, terapije lekovima i autoimunih procesa.

Postoji nekoliko objašnjenja za pojavu stvaranja autoantitela. Jedno od njih govori da kod infekcija, antitela koja su usmerena na antigene infektivnog agensa mogu unakrsno da reaguju sa eritrocitnim antigenima. Drugo objašnjenje govori o promeni u antigenskoj strukturi plazmine membrane eritrocita, jer se pojedini lekovi ili njihovi metaboliti, kao hapteni vezuju za proteine membrane eritrocita. Na taj način oni modifikuju eritrocitne antigene tako da oni nisu prepoznatljivi (strani) za imunokompetentne ćelije, te ih one u neizmenjenom stanju ne prepoznaju kao strane. Treće objašnjenje govori da virusne i bakterijske infekcije mogu da indukuju prolazne promene u imunoregulaciji tako što uništavaju supresorske T ćelije, neophodne za regulaciju imunog odgovora. Zbog toga, kod životinja dolazi do promena imunog statusa i nastanka autoantitela, IgG i IgM klase, koji kao opsonini dovode do lize eritrocita, ili aktivacijom komplemента ili pospešivanjem fagocitoze. Vek eritrocita je u oba slučaja skraćen. Kod autoimunih anemija razlikujemo pojavu dve vrste antitela: hladna antitela reaguju na temperaturi do 32 ° C i topla antitela koja reaguju na temperaturi od 37 ° C. Stvorena antitela pripadaju imunoglobulinima klase M i G. Najčešće se javljaju autoimune hemolizne anemije sa toplim antitelima (IgG). Autoimune hemolizne anemije su makrocitne i hipohromne sa retikulocitozom, brojnim sferocitima i eritrocitnim inkluzijama.

Kada postoje antitela na eritrocite u raymayu kvi se mogu naći aglutinirani eritrociti, kao posebna poremećaj distribucije eritrocita na razmazu.

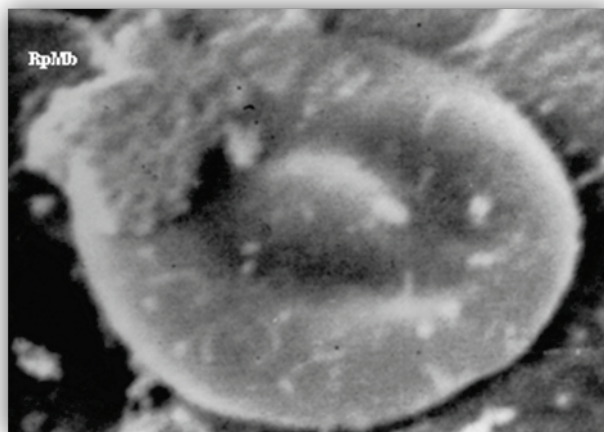


Slika 29. Aglutinirani eritrociti

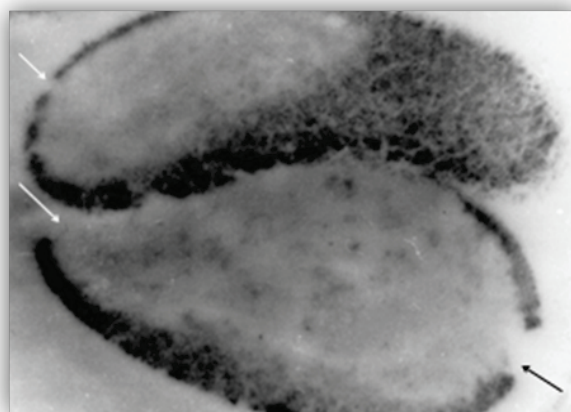
Anemije nastale usled mehaničkih oštećenja

Ove anemije su prateća pojava raznih bakterijskih i virusnih bolesti praćenih mikroangiopatijama. U malim krvnim sudovima tada dolazi do nakupljanja fibrinskih naslaga i sužavanja njihovog promera. Zbog protoka krvi, eritrociti udaraju u fibrinske niti i veoma teško prolaze kroz sužen lumen krvnih sudova. Zbog oštećenja eritrocitne membrane, dolazi do njene fragmentacije i pojave poikilocitoze (šistociti, eritociti sa bodljama, mikrosferociti) i lize. Ove anemije mogu da se jave i kod konja posle trke. Minutni volumen se kod njih u toku pripreme za trku povećava više od pet puta. U toku trke se i pore periferne vazodilatacije, srednji arterijski pritisak povećava više od 50%. Nakon trke kod treniranih konja pritisak vrlo brzo dolazi u normalne granice. Ove velike oscilacije pritiska dovode do mehaničkih oštećenja membrane eritrocita i pojave hemolitičke anemije.

Kao posledica delovanja hiperbaričnog kiseonika dešava se hemoliza eritrocita sa rupturom eritrocitne membrane. Rezultati originalnih istraživanja prikazani su na sledećim slikama.



Slika 30. Ruptura eritrocita kod hiperbarične oksigenacije skening mikroskopija (orig.foto)



Slika 31. Ruptura eritrocita kod hiperbarične oksigenacije transmisiona mikroskopija (orig.foto)

Anemije infektivnog karaktera

Ove anemije mogu biti izazvane parazitima, bakterijama i virusima. Razaranje eritrocita može nastati imunim mehanizmima (fagocitoza u slezini i kostnoj srži), lizom nastalih sferocita i lizom zbog oštećenja membrane plazme.

Anaplazmoza je parazitska bolest goveda, ovaca i koza izazvana anaplazmama (*A. marginale*, *A. centrale*, *A. ovis*). Izazivaju je intraeritrocitni organizmi. Anemija se javlja kao posledica fagocitoze eritrocita u slezini i kostnoj srži, uz pojavu ikterusa, bez hemoglobinemije i hemoglobinurije. Stepen anemije nije u srazmeri sa stepenom parazitske infekcije, jer jedan deo hemolize izazivaju imuni mehanizmi, jer dolazi i do razgradnje eritrocita u kojima nema parazita.

Hemolitičke anemije kod goveda ,pasa i konja mogu da izazovu i paraziti iz familije Babesia (*B.bovis*, *B.bigemina*, *B.ovis*,*B.equi*, *B.caballi*, *B.canis*). Razvojem parazita u eritrocitu dolazi do razgradnje eritrocita i pojave hemoglobinemije. Ove parazite mogu da uklone makrofagi slezine svojom pitting off funkcijom stvarajući male, osetljive sferocite, koji su skloni lizi. Anemija je regenerativna, makrocitno-hipohromna, praćena ikterusom.

Hemobartoneleza je oboljenje, koje izazivaju paraziti roda Hemobartonella (*H.canis*, *H.bovis*, *H.felis*). Paraziti su pričvršćeni na spoljnu membranu eritrocita a bolest se javlja kod mačaka, pasa i goveda. Anemija nastaje kao posledica eritrofagocitoze u slezini, jetri i kostnoj srži.

Sličnog izgleda su i paraziti iz roda Eperythrozoon, koji izazivaju anemiju goveda, ovaca, koza i svinja (*E.wenyoni*). Oni su priljubljeni uz membranu eritrocita, a kod jakih infekcija se nalaze i slobodni u cirkulaciji. Kod ovaca i koza anemija je posledica intravaskularne hemolize, a delimično je i rezultat eritrofagocitoze.

Kod ovaca, i goveda bakterija *Clostridium novy* tip D izaziva bacilarnu hemoglobinuriju, bolest koju karakteriše iznenadni početak ,febra, anoreksija, hemoliza i hemoglobinurija. Mikroorganizam sekretuje β toksin, fosfolipazu C, koja razlaže fosfatidilholin ćelijskih membrana eritrocita, javlja se intravaskularna hemoliza a ovaj mikroorganizam ima i hepatotoksični efekat.

U anemije infektivnog karaktera se ubraja i infektivna hemolitička anemija konja čiji je prouzrokovatelj *Lenti virus* koji pripada familiji Retro virusa. Bolest je poznata u celom svetu a anemija koja nastaje kod inficiranih konja usled imune hemolize ili smanjene eritropoeze. Kod životinja su u akutnoj fazi nađeni eritrociti opsonizovani imunoglobulinima i delovima komplementa. U hroničnom obliku bolest dominira selektivna supresija eritroidnih progenitora, BFU-E i CFU-E koja dovodi do smanjenja broja eritrocita. Ova anemija je normocitno normohromna ,umerena ili izražena, praćena bilirubinemijom.

Anemije toksičnog karaktera

Hemolitičke anemije kod goveda, ovaca, konja, pasa i mačaka mogu biti izazvane različitim hemijskim supstancama kao što su fenotijazin, fenilhidrazin, cefalosporini, metilensko plavo, bakar i drugi. Ove supstance uzrokuju oksidaciju slobodnih SH grupa globinskih lanaca, pri čemu se hemoglobin denaturiše i spaja sa membranom. Ovi agregati oksidativno denaturisanog hemoglobina se nazivaju Hainzova telašca. Poznato je da se veoma slična denaturacija dešava i tokom infekcija pod dejstvom slobodnih radikala kiseonika iz makrofaga. Kada se Hainzova telašca vežu za membranu eritrocita ona postaje osetljivija, pri čemu prilikom prolaska eritrocita kroz mikrocirkulaciju dolazi do njenog oštećenja. Na ovaj način oštećene eritrocite razgrađuju ćelije monocitno/makrofagnog sistema. Jedan deo ovih telašaca otklanjaju fagociti u slezini, pri čemu se obrazuju veoma krhti i ostljivi sferociti koji su veoma neotporni na mehanički uticaj i koji su veoma skloni lizi. Heinzova telašca se mogu naći u cirkulaciji ukoliko su jake oksidativne reakcije. Nalaz ovih telašaca u perifernoj krvi mačaka je normalna pojava, zbog

njihovog povećanog stvaranja kao i usled njihovog smanjenog uklanjanja. Pojava povećanog broja ovih telašaca kod mačaka su posledica većeg broja SH grupa u molekulu hemoglobina mačaka u odnosu na druge životinjske vrste. Do smanjenog uklanjanja ovih telašaca dolazi usled smanjene fagocitne funkcije slezine. Veliki broj eritrocita sa Heinzovim telašcimauklanjanju ćelije monocitno/makrofagnog sistema, dolazi do izostanka hemoglobinemije, hemoglobinurije i pada koncentracije haptoglobina. Neke biljke kao stočni kelj i divlji luk ukoliko se konzumiraju u velikim količinama izazivaju kod preživara i konja hemolitične anemije i obrazuju Heinzova telašca, koja imaju drugačiju patogenezu.

Anemije van klasifikacije: posthemoragijske anemije

Ove anemije nastaju kao posledica gubljenja krvi. Dele se na : akutne posthemoragijske anemije nastaju iznenadnim i masivnim krvarenjem koje traje nekoliko sati, i hronične posthemoragijske anemije nastaju kontinuiranim krvarenjem sa gubljenjem manjih količina krvi u dužem vremenskom periodu.

Akutne posthemoragijske anemije - Posledica su akutnih krvarenja, spoljašnjih i unutrašnjih, nastalih lezijom krvnog suda. Spoljašnja akutna krvarenja su posledica fizičkih trauma, a unutrašnja različitih stanja kao što su ulkusna erozija u gastrointestinalumu, tumori, poremećaji koagulacije, prisustvo velikog broja parazita (ankilostomijaza, kokcidioza, hemonhus) i drugo. Kod hemoragijskih anemija pri akutnom gubitku krvi razlikujemo sledeće uzroke: traum i hiruške intervencije, koagulacione poremećaje (trovanje varfarinom, dikumarolom, DIK), jake trombocitopenije i parazitske infekcije (hemonhus, kokcidije, ankilostome). Kod hemoragijskih anemija pri hroničnom gubitku krvi razlikujemo sledeće uzroke: gastrointestinalne lezije (neoplazme, ulkusi), poremećaje koagulacije (deficit vitamina K i protrombina, hemofilije), trombocitopenije i parazite (buve, hemonhus, kokcidije). Posthemoragijska anemija je normocitna normohromna anemija, čije kliničko ispoljavanje zavisi od brzine nastanka i količine izgubljene krvi. Organizam podnosi redukciju sopstvene mase erci na 50% od fizioloških vrednosti, ako se odvija za 24h i duže. Suprotno tome, 1/3 od ukupne zapremine eritrocita, ako je izgubljena za kratko vreme, može da dovede do smrti životinje. Posthemoragijska anemija je praćena proteinemijom. Glavni pokazatelji odgovora na akutno gubljenje krvi su *anemija*, *hipoproteinemija* i *retikulocitoza*.

Hronične posthemoragijske anemije - Ove anemije su kod životinja posledica pojave parazita, ali i tumora gastrointestinalnog trakta, poremećaja koagulacije i trombocitopenije. Nastaju zbog gubitka krvi iz vaskulnog prostora i slabog obrazovanja eritrocita jer se kontinuirano gubi gvožđe. Razvija se hipohromna, mikrocitna anemija, praćena hipoproteinemijom a hroničan gubitak krvi (okultno krvarenje iz digestivnog trakta, dugotrajna mikrohematurija) klinički se manifestuje tek kada se smanje rezerve gvožđa u organizmu i nastane sideropenijska anemija.

POLICITEMIJE

Policitemija ili eritrocitoza je uvećanja totalnog volumena eritrocita. Deli se na: relativnu (pseudopolicitemiju) i apsolutnu.

Relativne policitemije nastaju usled:stresa, kod ovaca i konja, kontrahuje se slezina i izbacuje erci u cirkulaciju i izražene dehidracije bilo koje etiologije, zbog koje se smanjuje plazmatski volumen, a zbog hemokoncentracije dolazi do relativnog povećanja koncentracije hemoglobina i broja eritrocita. Apsolutne policitemije karakteriše nepromenjen plazmatski volumen (PCV). Svaka vrednost PCV veća od 60% ukazuje na policitemiju, bilo relativnu ili apsolutnu, a vrednost PCV iznad 70% ukazuje na apsolutnu policitemiju. Karakteristika policitemija je povećanje viskoznosti krvi, usporeni tok, smanjena koncentracija oksigenisanog hemoglobina. i povećana koncentracija deoksigenisanog hemoglobina. Kada koncentracija deoksigenisanog hemoglobina pređe 50g/L, javlja se cijanoza, a zbog povećane viskoznosti krvi javlja se povećan otpor u plućnom krvotoku, uz pojavu dilatacije desne komore.

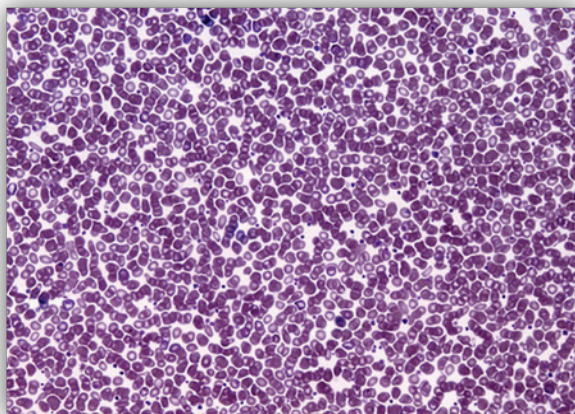
Apsolutne policitemije se po patogenezi mogu svrstati u tri grupe: polycytemia rubra vera (polycytemia vera) ili prava (primitivna) policitemija, sekundarna policitemija i paraneoplastična forma.

Polycytemia vera je hronična mijeloproliferativna bolest koju karakteriše hiperprodukcija eritrocita, kai i drugih krvnih loza, leukocita i trombocita. Uzrok njenog nastanka nije hipoksija i hipersekrecija eritropoetina, a zasićenje krvi kiseonikom je normalno a vrednosti eritropoetina u krvi su ili niske ili nemerljive. Ovo oboljenje je retko kod životinja, ali je opisano kod pasa, mačaka i goveda. U kostnoj srži obolelih životinja postoje dve populacije eritropoetskih progenitora, neoplastična i normalna. Neoplastična populacija ili neoplastični klon proliferiše u odsustvu eritropoetina i umnožava se na račun normalnog klona. Ovaj klon ne podleže mehanizmu negativne povratne sprege, kao normalni klon, te dovodi do umnožavanja i širenja eritrona. Povećanje dopremanja kiseonika raste do određene tačke uz povećanje hematokrita, a onda opada zbog otežane cirkulacije krvi i povećanja viskoznosti. Hiperviskoznost krvi dovodi do ugrožavanja oksigenacije i rizika pojave tromba. Trombo-embolijske epizode , najčešće na nivou malih krvnih sudova i ekstremiteta su potvrde ove bolesti, a izražene su ne samo povećanjem eritrocita i hematokrita već i veoma čestim povećanjem trombocita. Patognomoničan nalaz za pravu primitivnu policitemiju je spontan rast kolonija iz BFU-E u kulturama, bez dodatka eritropoetina, što otkriva postojanje neoplasičnog klona.

Sekundarna policitemija je bolest koja se najčešće javlja od svih policitemija, i predstavlja odgovor eritrona na smanjenu tkivnu oksigenaciju, koju izazivaju: boravak na velikim nadmorskim visinama, izlasci na visinske pašnjake (nizak pritisak kiseonika u atmosferskom vazduhu), bronhopneumonije sa respiratornom insuficijencijom (emfizem, fibroza pluća, itd) neke kardiopatije i lokalni poremećaji kao što su suženja renalnih arterija.

Zasićenje arterijske krvi kiseonikom je redukovano, u bubrezima se stvara više Epo, dolazi do stimulacije eritropoeze i stvaranja većeg broja eritrocita. Značajan nalaz kod sekundarnih eritrocitoza je povećana koncentracija eritropoetina u serumu. Ovaj nalaz isključuje

pravu policitemiju. Sekundarna policitemija se javlja kod pasa, mačaka, zečeva, goveda i konja. Paraneoplastična policitemija pripada grupi sekundarnih policitemija, nastaje usled nekih benignih ili malignih tumora, koji autonomno luče eritropoetin, koji zbog takvog načina nastanka, ne podleže uobičajenoj regulaciji. Benigni ili maligni tumori koji luče eritropoetin su: razne ciste, leiomiomi, renalni karcinomi kod pasa, tumori nadbubrežne žlezde, ovarijuma, hepatocelularni karcinomi kod konja i drugi. Autosomno stvoreni eritropoetin je stimulan eritropoeze i uzrok nastanka policitemije. Do normalizacije eritropoeze dolazi ukoliko se tumor koji autonomno luči eritropoetin ukloni.



Slika 32. Policitemija

Postoji nekoliko kriterijuma za dijagnostiku policitemija. Hoffman-ov kriterijum podrazumeva da se policitemija može dijagnostikovati ukoliko postoje znaci četiri od sedam navedenih kriterijuma: 1) povećana masa eritrocita; 2) normalna saturacija arterijske krvi kiseonikom u prisustvu eritrocitoze; 3) splenomegalija; 4) trombocitoza i/ili leukocitoza; 5) hipercelularna koštana srž sa megakariocitnom hiperplazijom i odsustvom depoa Fe; 6) nizak nivo eritropoetina u prisustvu povećane mase eritrocita; 7) spontane eritroidne kolonije bez dodavanja Epo u kulturama ćelija koštane srži. Pored ovih postoje i Roterdamski kriterijumi za policitemiju veru koji su prikazani u tabeli ispod teksta. Kriterijumi dijagnosike su sledeći: A1+A2+A3 javljaju se u ranom stadijumu p.v. (tzv. idiopatska eritrocitoza); A1+A2+A3+bilo šta iz grupe B, jasne su karakteristike policitemije vere; A3+B1 potvrda su esencijalne trombocitemije; A3+B3 i/ili B4 se nalaze u primarnim mijeloproliferativnim oboljenjima.

Tabela 1. Roterdamski kriterijumi za dijagnostiku policitemije vere

A1	Povećana masa eritrocita	B1	Trombocitoza
A2	Odsustvo uzroka sekundarne eritrocitoze (klinički i laboratorijski)	B2	Povećan broj granulocita, uvećan APL skor, odsustvo temperature i znakova infekcije
A3	Histopatologija kostne srži: a) Povećana celularnost, panmijeloza b) Povećan broj megakariocita sa hiperploidijom jedra i klasterima megakariocita c) Retikulinska vlakna	B3	Splenomegalija na palpaciji ili na ultrazvučnom pregledu
		B4	Eritroidne kolonije u odsustvu eritropoetina (spontane)

PATOFIZIOLOGIJA BELE KRVNE LOZE

Belu krvnu lozu predstavljaju ćelije leukociti ili bela krvna zrnca, koje imaju značajnu ulogu u imunom odgovoru organizma i dele se na: neutrofilne granulocite (neutrofilni), eozinofilne granulocite (eozinofili, Eo), bazofilne granulocite (bazofili, Bas), limfocite i monocite.

Pojedine vrsta belih krvnih ćelija ili leukocita kod domaćih životinja su veoma različite po procentu zastupljenosti. Tako veliki i mali preživari, živina i odrasle svinje imaju limfatičnu krvnu sliku, u kojoj preovlađuju limfociti, dok je dominantna ćelijska populacija u krvi konja, pasa, mačaka i prasadi su neutrofilni granulociti.

U tabeli su prikazani ukupan broj leukocita i diferencijalna bela loza kod različitih životinjskih vrsta i čoveka.

Tabela 2. Diferencijalna bela loza kod različitih vrsta životinja i čoveka

Vrsta	Ukupan broj leukocita / L (x 10 ⁹)	Procenat pojedinih vrsta leukocita (%)				
		Neutrofilni	Eozinofili	Bazofili	Limfociti	Monociti
Čovek	7-10	25-30	2-5	1	60-65	5
Konj	8-11	50-60	2-5	1	30-40	5-6
Svinja	15-22	30-35	2-5	1	55-60	5-6
Ovca	7-10	25-30	2-5	1	60-65	5
Koza	8-12	35-40	2-5	1	50-55	5
Pas	9-13	65-70	2-5	1	20-25	5
Mačka	10-15	55-60	2-5	1	30-35	5
Kokoš	20-30	25-30	3-8	1-4	55-60	10

Leukocitoza je povećanje ukupnog broja leukocita krvi, *neutrofilija* je povećanje ukupnog broja neutrofilnih granulocita u krvi, *eozinofilija* je povećanje broja eozinofila u krvi, *bazofilija* je povećanje broja bazofila u krvi, *monocitoza* je povećanje broja monocita a *limfocitoza* je povećanje broja limfocita u krvi. Smanjenje ukupnog broja leukocita u krvi naziva se *leukopenija*, a smanjenje pojedinih kategorija leukocita: *neutropenija*, *eozinopenija*, *limfopenija*, *bazopenija* i *monocitopenija*.

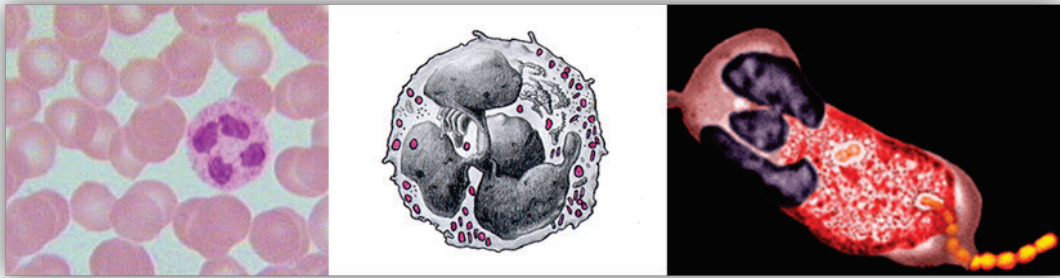
U odnosu na poreklo i ulogu u organizmu leukociti se dele u dve grupe: 1. fagocite, koji obuhvataju granulocite i monocite-makrofage i 2. imunocite, koji obuhvataju limfocite i plazmocite. Uloga fagocita je fagocitovanje, uklanjanje mikroorganizama, ostalih stranih antigena i ostataka oštećenih ćelija a uloga imunocita je u obezbeđivanju humoralnog i ćelijskog imuniteta. Poremećaji bele krvne loze se mogu podeliti u četiri osnovne grupe: 1. kvantitativni poremećaji-povećanje ili smanjenje broja ćelija neke od leukocitnih loza u krvi, 2. kvalitativni

poremećaji-ispoljavaju se oštećenjem njihove funkcije u odbrani organizma, 3.morfološke promene leukocita i 4.maligne bolesti leukocita.

U velikom broju bolesti dolazi do promene broja leukocita, bilo da se povećava, kada nastaju leukocitoze, u kojima je broj leukocita veći od 10×10^9 , ili da se smanjuje kada govorimo o leukopenijama, koje karakteriše broj leukocita manji od 4×10^9 . Poremećaj broja leukocita je obično praćen iporemećajem normalnog odnosa između pojedinih vrsta leukocita. Najčešće su leukocitoza i leukopenija posledice kvantitativnih poremećaja neutrofilnih granulocita.

Neutrofilni granulociti

Neutrofilni granulociti ili neutrofili predstavljaju male diferentovane ćelije, veličine od 10 - 20 μm , koje su izgubile sposobnost da se dele. Imaju više ili manje segmentirano jedro, a u citoplazmi se nalaze tri vrste granula: azurofilne (primarne, lizozomi), specifične (sekundarne) i terciarne. Broj neutrofilnih granulocita u krvi, zavisi od vrste životinje, rase, starosti, pola, načina držanja životinje, a postoji i pojava individualnih varijacija njihovog broja.



Slika 33. Neutrofil

Azurofilne granule - Ove granule sadrže brojne enzime koji imaju baktericidna svojstva, i mogu da učestvuju u razaranju tkiva u toku inflamacije. Najvažniji enzimi su: *elastaza* pripada grupi serin proteaza, razlaže elastine vezivnog tkiva pluća, zidove velikih krvnih sudova i elastične ligamente, *katapsin G* je neutralna proteaza, slična himotripsinu, hidrolizuje proteoglikane i kolagene, *lizozim* se nalazi u specifičnim granulama i razlaže proteoglikane bakterijskog zida. Azurofilne granule, pored enzima, sadrže katjonske proteine *defensine*, koji ubijaju veliki broj Gram pozitivnih i Gram negativnih bakterija, virusa i gljivica. Vezuju se za membrane mikroorganizama, stvaraju pore i oštećuju DNK a imaju i hemotoksične osobine. Katjonski proteini su: *laktoferin* ima bakteriostatičko delovanje, vezuje gvožđe, potrebno mikroorganizmima za njihov rast, ima i baktericidno dejstvo, jer aktivise lizozim. Pojačava adherenciju neutrofila i inhibiše granulopoezu a potreban je i za obrazovanje hidroksilnih radikala, *kolagenaza* iz specifičnih granula hidrolizuje kolagena vlakna i *heparinaza* razlaže heparin subendotelne bazalne membrane. Svojim delovanjem kolagenaza i heparinaza

omogućavaju migraciju neutrofila kroz ekstracelularni matriks i izazivaju oštećenje tkiva u toku inflamatorne reakcije.

Specifične granule - Ove granule u svojim membranama imaju receptore za hemotaksične peptide, opsonine i proteine matriksa: formil-metionil-leucil-fenilalanin (FMLP), C3b i C3bi i laminin. Posle aktivacije neutrofila ovi receptori odlaze do plazmine membrane, pojačavaju hemotaksične i fagocitne aktivnosti neutrofila.

Tercijalne granule - Ove granule se nalaze u citoplazmi neutrofila i nisu dovoljno su ispitane. Sadrže želatinazu koja je veoma slična kolagenazi. U njihovoj membrani se nalaze membranski proteini koji učestvuju u adheziji. U neutrofilima su pored baktericidnih delovanja proteina koji ne zavise od prisustva kiseonika, prisutni i enzimski sistemi za čiju je aktivnost i stvaranje njihovih proizvoda, neophodno prisustvo kiseonika. U ove enzime se ubraja NADPH-zavisna oksidaza i slobodni radikali kiseonika.

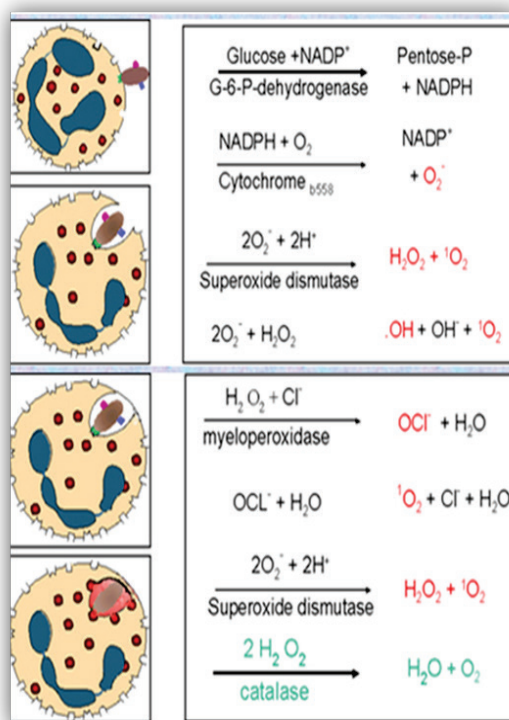
Kada se aktiviraju neutrofili aktivira se i njihova membranska NADPH-zavisna oksidaza koja je veoma složen multienzimski kompleks, koja stvara visoko reaktivne metabolite kiseonika kao što su: superoksid anjon O₂⁻, OH-radikal i vodonik peroksid. Visoko reaktivni O₂ radikal ima direktno baktericidno dejstvo. Aktivacija multienzimskog kompleksa NADPH-zavisne oksidaze i stvaranje slobodnih radikala kiseonika naziva se *respiratorni prasak*. U njemu učestvuje i mijeloperoksidaza koja u reakciji sa vodonik peroksidom i hloridima, stvara jak baktericidni oksidans-hipohlornu kiselinu (HOCl). Enzimi neutrofila koji imaju lipolitičko dejstvo a to su fosfolipaza A i fosfolipaza A2 se nalaze u plazminoj membrani neutrofilnih granulocita. Nakon aktivacije neutrofila, fosfolipaza A2 iz fosfolipida oslobađa arahidonsku kiselinu, koja je prekursor za sintezu eikosanoida. U neutrofilima je intenzivnija sinteza leukotrijena nego prostangladina.

Receptori na polimorfonuklearima - U ćelijsku membranu neutrofila ugrađen je veliki broj receptora: gvanin nukleotid vezujući protein, fosfolipaza C, adenil-ciklaza, protein kinaza C i druge komponente, neophodne za prenošenje signala posle vezivanja specifičnih liganda i koji obavljaju složenu aktivaciju neutrofila. Na plazminoj membrani neutrofila nalaze se i receptori za hemotaksine, koji indukuju prenošenje signala i obezbeđuju usmerenu orijentaciju i kretanje neutrofila. Na površini neutrofila se nalaze i receptori za IgG, C3b i C3bi. U sastavu membrane neutrofila nalaze se i β₂ intcgrini i L-sekretini.

Proces sazrevanja neutrofila traje od 7-11 dana a nakon toga, oni ulaze u cirkulaciju, ostaju od 7 do 14 časova, nakon čega prelaze u tkiva. Neutrofili se kada jednom iz krvi pređu u tkiva, više ne vraćaju u krvotok. Kretanje neutrofila je jednosmerno. Izuzetak čine leukemični neutrofili, koji recirkulišu. Kada se neutrofili nađu u cirkulaciji, mogu da se rasporede u dva odeljka: cirkulišući odeljak u užem smislu čine neutrofili koji se slobodno kreću kroz sistem krvnih sudova i marginalni odeljak čine neutrofili koji su smešteni duž endotela krvnih kapilara i postkapilarnih venula. Ovaj odeljak se nalazi u plućima i predelu splanhikusa, posebno slezini. Kod zdravih jedinki samo je polovina neutrofila slobodna u cirkulaciji, dok se ostatak nalazi u marginalnom odeljku koji, po potrebi, može veoma brzo da se mobiliše za vreme emotivnog stresa, fizičke aktivnosti, kod trauma i infekcija. Na površini neaktiviranih neutrofila, u ovom odeljku nalaze se adhezivni molekuli L-selektini koji učestvuju u njihovom sporom kretanju kroz

mikrocirkulaciju. Život neutrofila kod zdravih, odraslih životinja se odvija u kostnoj srži, krvi i tkivima.

Funkcija neutrofila - Glavna funkcija neutrofila je fagocitoza i ubijanje mikroorganizama, a pokazuju i citotoksična dejstva protiv parazita i tumorskih ćelija, a takođe mogu da izazovu i oštećenje tkiva. Ukoliko su aktivisani neutrofilni luče brojne citokine, između ostalih i TNF i G-CSF. Smatra se da učestvuju u procesu hemostaze, jer mogu da sintetišu tromboksan A2 i aktiviraju plazminogen. Oni veoma kratko borave u cirkulaciji. Privučeni hemotaksinima kao što su C5a, C567, kalikrein, FMLP, bakterijski proizvodi, LTB4, 5HETE, PAF, IL-8 i drugi, počinju usmereno kretanje prema oštećenom mestu. Put prelaska neutrofila u tkivni matriks je složen. Oni se uz pomoć β_2 integrina vezuju se za komplementarne adhezivne molekule na endotelnim ćelijama, čija se ekspresija pojačava pod delovanjem endotoksina i citokina. Kroz proširene interendotelne prostore prolaze transendotelnom migracijom. Dolaskom neutrofila u zapaljenjsko područje ili na mesto infekcije započinje proces fagocitoze. Pri dodiru mikroorganizma sa plazminom membranom polimorfonukleara, membrana se uvlači u citoplazmu, a njeni slobodni delovi, pseudopodije obavijaju biološki agens. U jednom trenutku, mikroorganizam se nađe u vakuoli (fagozomu), koja se ubrzo spaja sa lizozomom, pri čemu se obrazuje fagolizozom. Nakon obrazovanja fagolizozoma enzimi iz granula razaraju pojedine strukture mikroorganizama, mada su glavni uzrok smrti mikroorganizama slobodni radikali kiseonika ili lizozim. Neutrofilni izlučuju sadržaj svojih granula u samo zapaljenjsko područje, pri čemu se mikrookolina čisti od delova bazalnih membrana, mrtvih leukocita, kolagenih vlakana i drugog tkivnog detritusa.



Slika 34. Neutrofilne granule, fagocitoza i enzimske aktivnosti

Mehanizmi neutrofilije i neutropenije

U krvi se broj neutrofila odnosi se samo na ćelije koje se slobodno kreću u cirkulaciji. Na broj neutrofila mogu da utiču: obim granulopoeze, prelazak ćelija iz kostne srži u cirkulaciju, dinamička ravnoteža između depoa u cirkulaciji i marginalnog depoa, dužina trajanja njihovog života u cirkulaciji i izlazak neutrofila u okolna tkiva. Povećanje broja neutrofilnih granulocita može da nastane zbog pojačanog stvaranja u kostnoj srži, pojačanog proticanja neutrofila iz marginalnog depoa i smanjenje migracije tkiva. Smanjen broj neutrofilnih granulocita nastaje usled smanjenog stvaranja i smanjenog otpuštanja neutrofila iz kostne srži, skraćenog života neutrofila u cirkulaciji, ubrzane migracije u tkiva i povećanje broja neutrofila u marginalnom depou. Navedene promene mogu da nastanu u raznim fiziološkim i patološkim uslovima a mogu da se ispolje kao akutni i hronični poremećaji.

Neutrofilija je povećanje broja neutrofila preko: $4,7 \times 10^9/L$ kod konja, $2,5 \times 10^9/L$ kod velikih preživara, $6 \times 10^9/L$ kod svinja, $2,4 \times 10^9/L$ kod ovaca, $3,2 \times 10^9/L$ kod koza, $7,8 \times 10^9/L$ kod pasa i $7,4 \times 10^9/L$ kod mačaka. Neutrofilije se po mehanizmu nastanka dele na: fiziološke, reaktivne i proliferativne, a po toku mogu biti akutne i hronične.

Fiziološka neutrofilija - Broj neutrofila može da se poveća u roku od nekoliko minuta za vreme fizičke aktivnosti životinje i emotivnih stresova kao što su: strah, bol, transport, uzimanje uzoraka krvi, itd. Stres je posebno važan faktor koji dovodi do neutrofilije, što je posebno izraženo kod svinja, pasa i mačaka. Broj neutrofila može da se udvostruči usled povećanog lučenja adrenalina, a posledica je njihove demarginacije. Naime, leukociti, koji su veoma slabo vezani za endotel krvnih sudova, lako prelaze iz marginalnog depoa u slobodno cirkulišući depo. Demarginacija se razlikuje od drugih oblika neutrofilija jer je istovremeno prati *povećanje broja monocita i limfocita*, a *smanjenje broja eozinofila*, u slučajevima kada je životinja pod stresom luče se i kortikosteroidi, koji takođe povećavaju broj cirkulišućih neutrofila. Međutim, dok adrenalin dovodi do skoro trenutnog povećanja broja neutrofila i broja limfocita, *dejstvo kortizola nastupa tek posle nekoliko časova*, dovodeći do *neutrofilije, limfopenije i eozinopenije*, Fiziološka neutrofilija traje kratko.

Reaktivna neutrofilija je sastavni deo akutnih i hroničnih zapaljenjskih procesa. Akutne reaktivne neutrofilije se javljaju kao odgovor na zapaljenjske reakcije i infekcije, posebno one koje su izazvane piogenim bakterijama. Neutrofile iz kostne srži mobilisu povećane koncentracije C5a, C5,6,7, G-CSF, TNF, IL-1 i IL-6. Neutrofiliju izazivaju i povišene koncentracije glukokortikoida, kao i endotoksini, prvenstveno zbog toga što ubrzavaju izlazak neutrofila iz rezervi u kostnoj srži i iz marginalnih depoa, a smanjuju izlazak neutrofila iz cirkulacije. Kod *goveda* se neutrofilni odgovor razlikuje od neutrofilnog odgovora kod konja, pasa i mačaka. Veliki preživari imaju manji broj neutrofilnih prekurzorskih ćelija u odnosu na navedene životinjske vrste i sam proces granulopoeze traje duže. Zbog toga oni ne odgovaraju brzo na inflamatorne stimuluse, što sa dijagnostičkog stanovišta predstavlja smetnju, jer je potrebno više puta uzimati krv kako bi se videle promene u broju neutrofilnih granulocita.

Ovce, za razliku od goveda, imaju veoma brz neutrofilni odgovor na sve infektivne agense.

Kod *svinja* se u svim situacijama u kojima dolazi do razvoja teških stanja, kao što su: enzootska pneumonija, infektivni rinitis, purulentna bronhopneumonija, lokalne ili sistemske piogene infekcije, javlja neutrofilna reakcija sa skretanjem neutrofila ulevo i apsolutnim smanjenjem broja limfocita i eozinofila. Kod purulentne bronhopneumonije ukupan broj leukocita može dostići vrednosti od $35 \times 10^9/L$, pa čak i $96 \times 10^9/L$.

Uobičajeni hematološki odgovor kod hroničnih infekcija, kod *goveda*, obuhvata pojavu zrelih neutrofila i povećanje broja monocita u cirkulaciji, ali čak i tada u zavisnosti od težine infekcije i dužine trajanja, ukupan broj leukocita može, i ne mora da bude promenjen. Uglavnom se promeni odnos neutrofilni: limfociti, na račun smanjenja broja limfocita. Neutrofilija ne izaziva nikakve kliničke znake, a ponekad, povećan broj polimorfonukleara može prolazno da zatvori lumen krvnih sudova i izazove ishemiju.

Glavna uloga neutrofila je odbrana organizma, pa je neutrofilija najčešće odgovor na razne infekcije ili zapaljenjske reakcije različite etiologije.

Proliferativna neutrofilija se najčešće javlja u pasa sa neutrofilnom leukozom. U cirkulaciji se sreću zreli i nezreli oblici neutrofilnih granulocita, sa pojavom leukoznih infiltrata u tkivima.

Neutropenija - Neutropenija je smanjenje broja neutrofilnih granulocita u krvi. Smanjen broj neutrofilnih granulocita je posledica njihovog manjeg ili neefikasnog stvaranja, kao i pojačanog izlaska iz cirkulacije. Može da se javi i zbog marginacije i izdvajanja neutrofila u plućnu cirkulaciju, a po toku i trajanju mogu biti *akutne i hronične*.

Akutne neutropenije najčešće nastaju i razvijaju se usled brzog uklanjanja i razaranja neutrofila, što je posledica imunih oštećenja ili delovanja lekova, kao što su hloramfenikol, sulfonamidi, aminopirin, cefalosporini, karbomazepin i mnogi drugi koji mogu da suprimiraju kostnu srž ili da razore, odnosno da oštete, neutrofile u reakcijama imunog tipa. Može da se javi i kao posledica uvećanja slezine, koje je praćeno i smanjivanjem broja trombocita i eritrocita. Ovaj vid neutropenije sreće se kod hroničnih bolesti: tuberkuloza, bruceloza i kala-azar. Neutropenija može da se javi u toku akutnih i hroničnih bolesti najraznovrsnije etiologije. Jaka neutropenija izaziva pojačanu osetljivost organizma na infekcije, posebno one koje su izazvane oportunističkim mikroorganizmima prisutnim na koži, nazofarinksu i u crevnoj flori. Neke virusne infekcije (FeLV, infektivni hepatitis, infektivna mononukleoza) izazivaju teške neutropenije zbog infekcije hematopoetskih opredeljenih matičnih ćelija. Infekcije virusne etiologije mogu da izazovu smanjenje broja neutrofila i zbog njihove pojačane adhezivnosti za oštećeni endotel krvnih sudova. Kod bakterijskih infekcija, neutropenija je, verovatno, posledica i pojačane adhezije i odlaženja neutrofila u zapaljenjsko područje. Često se pojavljuje i kod aplastičnih anemija, kada je smanjen broj pluripotentnih matičnih ćelija.

Kvalitativni poremećaji neutrofila

Za obavljanje zaštitne biološke funkcije neutrofila, neophodno je da se hemotaksa i fagocitoza nesmetano odvijaju. Poremećaji u funkciji neutrofila mogu da nastanu usled: nedostatka opsonina u cirkulaciji, promenjene baktericidne aktivnosti i promena u kretanju ovih ćelija, čime se slabi hemotaksični odgovor.

Nedostatak opsonina - Najznačajniji opsonini koji deluju sinergetski su imunoglobulini (Ig) i komplement. Deficit C3 faktora komplementa je nasledno, autozomno recesivno oboljenje koje prate teške piogene infekcije. Smanjena koncentracija Ig i C3 faktora komplementa, koji služe kao opsonini i olakšavaju fagocitozu, otežava delovanje neutrofila, ali i monocita.

Promenjena baktericidna aktivnost - Čedijak-Higaši sindrom ili lizozomalna bolest je retko autozomno recesivno oboljenje koje se javlja kod goveda, persijskih mačaka, belih tigrova, bež miševa (bg) i ljudi, a karakteriše se obrazovanjem gigantskih granula u svim krvnim ćelijama koje sadrže jedro. U Čedijak-Higaši sindromu, membrane svih ćelija krvi su mnogo tečnije nego kod zdravih životinja, tako da promenjena struktura membrane onemogućava njenu normalnu aktivnost. Unutarćelijsko ubijanje fagocitovanih bakterija je inhibirano. Polimorfonukleari imaju smanjenu sposobnost adhezije i promenjen odgovor na hemotaksine. Proces sazrevanja neutrofila je poremećen, pa je neutropenija koja se javlja, posledica umiranja velikog broja neutrofilnih prethodnika u kostnoj srži.

Promene u kretanju - Deficit leukocita adhezivnih molekula je veoma retko autozomno recesivno oboljenje, registrovano kod irskih setera i holštajn goveda. U krvi se nalazi veliki broj neutrofila, koji nisu u stanju da izađu u tkiva, čak ni u prisustvu bakterija u organizmu. Kod obolelih životinja dolazi do nedostatka funkcionalnih adhezivnih molekula, pa je onemogućena transendotelna migracija i odlazak u tkivo, da bi se obavila fagocitoza. Životinje sa ovim genetskim defektom pate od povratnih bakterijskih i gljivičnih oboljenja. Kod različitih vrsta životinja postoje i poremećaji neutrofila, kod kojih je onemogućena polimerizacija proteina ćelijskog citoskeleta. Bolest je retka i smrtonosna. U normalnim uslovima neutrofili regauju na površinsku stimulaciju tako što polimerizuju aktinske mikrofilamente svog citoskeleta. Kod izmenjenih neutrofila sintetiše se protein koji sprečava da se aktin polimerizuje zbog čega ovi polimorfonukleari nisu u stanju da odgovore na hemotaksičnu stimulaciju i ne mogu da obave fagocitozu.

Eozinofilni granulociti

Eozinofilni granulociti su ćelije koje imaju segmentirano jedro a veličina im je 12 μm . Njihova citoplazma sadrži velike granule koje se boje intenzivno crveno, kiselim bojama-eozinom. Postoje tri tipa granula: specifične, primarne i lipidna tela.

Specifične granule su ovalnog oblika, sastavljene su iz centralnog, kristalnog dela, okruženog matriksom. U središnjem delu se nalazi *glavni bazni protein*, a u okolnom matriksu su *eozinofilni neurotoksin*, *katjonski protein* i *peroksidaza*. Glavni bazni protein je citotoksičan za šizostome *S. mansoni*, *S. haematobium*, *larve trihinele spiralis* i *velikog metilja*. Navedeni

paraziti su opsonizovani antitelima imunoglobulinske G i E klase, koja aktiviraju komplement. Nakon vezivanja opsonina za eozinofile oslobađa se glavni bazni protein koji ubija šizostome. Ovaj protein je toksičan i za epitelne ćelije respiratornog sistema i za pneumocite. Eozinofilni neurotoksin ima vrlo izražene osobine ribonukleaze. Smatra se da nije toksičan za parazite i ćelije sisara. Pored ribonukleaznog dejstva jedino do sada poznata dejstvo je da oštećuje mijelinske neurone kod eksperimentalnih životinja. Eozinofilni katjonski protein je toksičan za helminte, a izaziva i ćelijska oštećenja jer obrazuje transmembranske pore. Peroksidaza je toksična za neke parazite, bakterije i pneumocite. Delovanje joj se pojačava ukoliko istovremeno deluje sa H₂O₂ i halidima.

Primarne granule sadrže Čarkot-Lejdenov kristalni protein, lizofosfolipazu, čija tačna uloga, osim enzimske, nije još utvrđena.

Lipidna tela su bogata arahidonskom kiselinom koja se nalazi u glicerofosfolipidima. tako da su veoma važna u stvaranju eikosanoida.

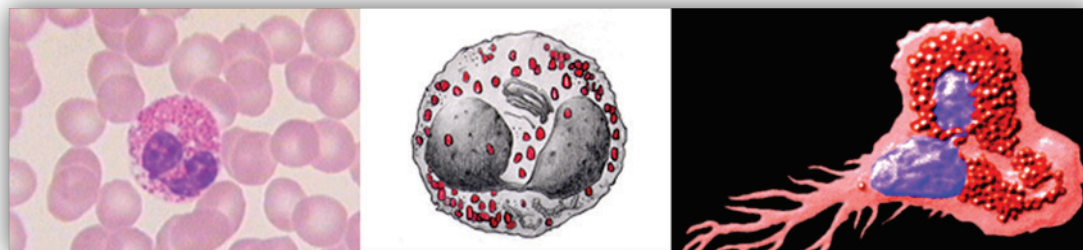
Eozini sadrže i izvestan broj granula u kojima se nalaze histaminaza, kiselna fosfataza, arilsulfataza, kolagenaza, katalaza itd.

Proces proliferacije i sazrevanja eozinofila traje oko 8 dana, u velikom broju slučajeva i manje. Poluživot u cirkulaciji im je oko 18 h, posle čega ulaze u tkiva gde provode ostatak života. Uklanjaju se apoptozom ili fagocitozom. Eozinofilni granulociti normalno ne recirkulišu, izuzev u slučajevima hipereozinofilije.

Kod eksperimentalnih životinja postoje velike rezerve eozinofila u kostnoj srži. Kod domaćih životinja eozinofili u velikom broju mogu da se nađu i u tkivima (tanko crevo, pluća, koža i materica). Odnos krv: tkivo iznosi 1:100 ili 1:500. Kao i ostali leukociti, i eozinofili na ćelijskoj membrani imaju receptore koji im omogućavaju komunikaciju sa drugim ćelijama i sredinom u kojoj se nalaze. Na njihovoj plazminoj membrani nalaze se adhezivni molekuli, Fc receptori i receptori za hemotaksine i druge rastvorljive materije. Od adhezivnih molekula eozinofili imaju β 1 integrine i β 2 integrine (VLA molekule). β 1 integrinima se vezuju za adhezivne molekule endotela (VCAM1) ili za ekstracelularne komponente matriksa kao što su: fibronektin, laminin, kolageni, itd. Eozinofili uspostavljaju slabe veze sa vaskularnim endotelom posredstvom adhezivnih molekula iz grupe selektina. Integrini β 2 grupe omogućavaju eozinofilnim granulocitima da se čvrsto priljube za endotel krvnih sudova i da pređu u tkivo transendotelnom migracijom. Na membrani eozinofilnih granulocita nalaze se receptori za imunoglobuline G, D, E, A klase i receptori za C3b, FMLP, C5a, C3a, PAF, IL-1, IL-2, histamin, glukokortikoidne, eikosanoide itd. Iako funkcija eozinofila još uvek nije u potpunosti ispitana i definisana, smatra se da oni ubijaju larve parazita i učestvuju u alergijskim reakcijama, akutnoj inflamaciji i da imaju fagocitna svojstva. U eozinofilima je veoma izražena aktivnost kompleksa NADPH-oksidade, te oni vrlo intenzivno stvaraju slobodne radikale kiseonika. Slobodni radikali kiseonika imaju baktericidno dejstvo, mada su kod eozinofila važniji za oštećenje parazita

Eozinofilni katjonski protein uz učešće H₂O₂-halid kompleksa ubija opsonizovane parazitske larve. Pri ubijanju parazitskih larvi imunoglobulini G klase indukuju oslobađanje katjenskog proteina, dok IgE oslobađaju peroksidazu. Ubijanje odraslih parazita, se

najverovatnije odvija tako što eozinofilni granulociti procesom egzocitoze isprazne sadržaj svojih granula na površinu njegovog tela.



Slika 35. Eozinofil

Poremećaji broja eozinofila

Eozinofilija je povećanje broja eozinofila u cirkulaciji. Javlja se kod alergijskih reakcija, helmintskih infestacija, naročito za vreme tkivne migracije u slučajevima askaridoze ili trihinoze.

Kod *svinja* broj eozinofila se kod navedenih parazitskih bolesti povećava i dostiže maksimalne vrednosti posle 2-3 nedelje od momenta započinjanja infekcije, a intenzitet eozinofilije i dužina trajanja zavise od težine infestacije.

Kod *goveda* broj eozinofila raste u slučajevima parazitskih i alergijskih stanja, ali su promene u krvi privremene i ne mnogo uočljive, pa stoga nepouzidane. Samo ukoliko eozinofilija traje dugo može se i klinički potvrditi sumnja da je došlo do većeg oštećenja tkiva koja su bogata mastocitima.

Kod *konja* koji se često izvode na pašu javljaju se mešane infekcije, koje stimulišu generalizovanu leukocitozu sa eozinofilijom, a ponekad i neutrofilijom. Parazitske infekcije konja sa *Parascaris equorum* i *Oxyuris equi* sasvim malo menjaju krvnu sliku, osim ako nisu u pitanju teške infestacije.

Kod *ovaca* broj eozinofila se ne menja čak ni kod teških parazitskih infestacija.

Psi i *mačke* odgovaraju jakom eozinofilijom na parazitske bolesti, bolesti kože i alergijske reakcije.

Eozinofilija nastaje pod uticajem IL-5 a luče ga T-ćelije i mastociti. Hemoatraktantno dejstvo na eozinofile imaju i ECF-A (*Eosinofil Chemoattractant Factor A*), LTB₄, histamin i PAF.

U slučajevima parazitskih bolesti, posledica je migracije larvi kroz tkiva, pri čemu se aktiviju mastociti, oslobađajući hemotaksine. Čak i sami helminti luče hemotaksične materije za eozinofile. U slučajevima alergijskih reakcija i parazitoza postoje izvesne sličnosti. To su zajedničke bolesti tkiva i organa koje u sebi sadrže veliki broj mastocita.

Eozinofilija nije pojava koja se ispoljava samo kod jedne bolesti, kao što je parazitoza ili alergijski odgovor. Uvek se očekuje kod bolesti koje su praćene degranulacijom mastocita.

Hipereozinofilni sindrom je grupa heterogenih oboljenja koju karakteriše trajna eozinofilija, sa eozinofilnom infiltracijom tkiva i poremećajem funkcije tkiva. U ovu grupu oboljenja spadaju eozinofilni enteritis, diseminovane eozinofilne infiltracije različitih organa i tkiva i eozinofilna leukoza pasa i mačaka.

Eozinopenija je smanjenje broja eozinofilnih granulocita. Javlja se kod akutnih infekcija ili posle stresa, koji je praćen oslobađanjem epinefrina i glukokortikoida. Potpuno odsustvo eozinofila može da se javi kod aplazije kostne srži izazvane lekovima.

Bazofilni granulociti-bazofili i mastociti

Bazofilni granulociti i mastociti su opisani zajedno, mada mastociti nisu krvne ćelije, ali imaju sličnosti i u biohemijskim i funkcionalnim osobinama, a najverovatnije imaju i isto poreklo. Bazofili nisu intenzivno ispitivani, kao druge ćelije krvi, jer se javljaju u malom broju u krvi i kostnoj srži, što je razlog da se malo zna o njihovom nastanku, funkciji i ponašanju u bolestima, a slična situacija je i sa mastocitima. Bazofilni granulociti vode poreklo iz opredeljene matične ćelije CFU-Bas. Za njihovu proliferaciju i diferentovanje je neophodno prisustvo citokina GM-CSF (*engl. Granulocyte Monocyte -Colony Stimulating Factor*) i IL-3. Mastociti imaju isto poreklo, ali se proces njihovog sazrevanja ne odvija u kostnoj srži, već u vezivnom tkivu i seroznim šupljinama pod dejstvom IL-3, IL-4, IL-9, IL-10 i c-kit liganda ili stem ćelijskog faktora, koji je za ovaj proces i najznačajniji. Samo mali broj mastocita sazreva u kostnoj srži i u njoj boravi. Mastociti sazrevaju u periodu koji traje oko 7 dana, napuštaju kostnu srž i prelaze u cirkulaciju. U krvi borave nekoliko dana, zatim ih privlače hemotaksini i transendotelnom migracijom prelaze u okolna tkiva. Bazofili su sferne ćelije, veličine od 5-7 μm , sa segmentiranim jedrom i ovalnim ili okruglim citoplazmatskim granulama. U histološkim preparatima tkiva, mastociti se pojavljuju kao okrugle ili duguljaste ćelije, koje nemaju segmentirano jedro. U njihovoj citoplazmi se nalaze brojne male granule i lipidna tela. Citoplazmatske granule bazofila i mastocita sadrže proteoglikane, zbog kojih se obe vrste ovih ćelija boje baznim bojama.

Po svom anatomskom položaju i sastavu granula mastociti se dele na dve grupe: *mastocite mukoze*, nalaze se u sluznici želudačno-crevnog trakta i disajnih organa (MMC) i *tipične mastocite vezivnog tkiva*, koji susmešteni u koži, muskulaturi i submukozi želudačno-crevnog i respiratornog sistema (CTCM).

Ove dve grupe ćelija mogu da se nađu zajedno samo u blizini *laminae muscularis mucosae*. U izvesnim okolnostima zreli mastociti mogu da proliferišu, za razliku od bazofila koji nemaju tu sposobnost.

U granulama bazofila nalaze se histamin, hondroitin sulfati, elastaza, glavni bazni protein, Čarkot-Lejdenov kristalni protein, ECF-A itd

Granule mastocita sadrže histamin, heparin, neutralne proteaze kao što su: himaza i triptaza, ECF-A, kisele hidrolaze, katepsin-G itd. Bazofili i mastociti su najvažniji izvor histamina

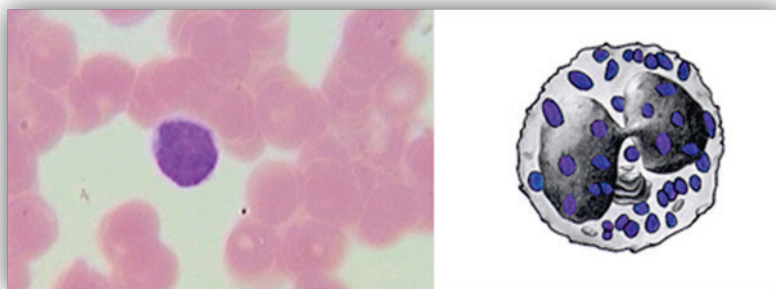
u organizmu. U mastocitima se posle složenog procesa aktiviranja sintetiše veliki broj jedinjenja veoma važnih za njihovo delovanje.

U bazofilima su to IL-4 i LTC₄, a u mastocitima TNF, LTB-4 i IL-8. Leukotrijen B₄ i IL-8 su značajni hemotaksini za neutrofile, eozinofile i bazofile, a u mastocitima se stvaraju leukotrijeni i PAF. Na plazminoj membrani bazofila nalaze se receptori za IgG i IgE, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-8. c-kit ligand, β 2 integrini, ICAM, CD44, itd.

Bazofili i mastociti imaju značajnu ulogu u reakcijama preosetljivosti, kada oslobađaju medijatore degranulacijom, koju prati fuzija njihovih granula sa ćelijskom membranom, tako da ona nema citolitički karakter. Masovno oslobađanje i sinteza novih medijatora, izaziva sve promene koje se javljaju u slučajevima bronhijalne astme, urtikarija, alergijskog rinitisa i u slučajevima anafilaktične reakcije na lekove i druge antigene. Aktivaciju mastocita mogu da izazovu razni činioci: otrov insekata, komponente komplekta (anafilatoksin). narkotici, radiokontrastni rastvori, peptidni hormoni, itd.

Bazofili i mastociti značajno doprinose nespecifičnoj otpornosti organizma na pojedine parazite. Glavni efektorski tip, od ove dve ćelijske populacije, zavisi od vrste parazita i mesta infekcije. Poznato je da kod ektoparazita bazofili imaju značajnu odbrambenu funkciju.

U alergijskim reakcijama i mastociti, i bazofili su odgovorni za IgE zavisne reakcije ranog i kasnog odgovora u koži, gastrointestinalnom traktu i respiratornom sistemu.



Slika 36. Bazofil

Poremećaj broja bazofila i mastocitoza

Bazofilija se javlja kada je broj bazofila u cirkulaciji veći od fiziološkog. Bazofilija prolaznog karaktera se javlja kod anafilaktičnih reakcija i često je prati povećanje koncentracije imunoglobulina E klase. Bazofili odlaze u tkiva u kojima se morfološki i histohemijski razlikuju od mastocita. Broj bazofila se povećava kod životinja obolelih od hroničnih sinuzitisa, ciroze jetre, policitemije, mijelofibroze, tuberkuloze, ulceroznog kolitisa, dijabetes melitusa. itd. Veoma izražena bazofilija je najčešće loš prognostički znak brze faze hronične mijeloidne leukemije.

Bazofilopenija se veoma teško utvrđuje, zbog normalno malog broja bazofila u krvi i njihovog cirkadijalnog ritma. Najčešće se javlja u urtikariji i anafilaksiji. Često je udružena sa

eozinopenijom, što je uglavnom posledica pojačanog lučenja glukokortikoida. Kod hipertireoidizma se javlja bazofilopenije, dok se kod miksedema javlja bazofilija.

Mastocitoza odnosno povećan broj mastocita u tkivima dolazi, kao posledica pojačanog dotoka progenitora iz kostne srži i zbog proliferacije u samim tkivima. Razlikujemo: *1.Reaktivnu mastocitozu* koja predstavlja povećanje broja mastocita u tkivima koja su uključena u reakcije rane i kasne preosetljivosti. Najčešća stanja u kojima dolazi do povećanja broja mastocita su bronhijalna astma i urtikarije. Kod pacijenata obolelih od limfoproliferativnih bolesti, u koje se ubraja Hodžkinov limfom, limfni čvorovi su infiltrirani mastocitima. Sve promene koje se dešavaju u tkivu su posledica oslobađanja postojećih, ili stvaranja novih medijatora, koji imaju veoma izražena biološka svojstva: povećavaju propustljivost krvnih sudova, privlače inflamatorne krvne ćelije, šire krvne sudove, izazivaju bronhospazme, hipotenziju, tahikardiju, a mogu da izazovu i šok. *2.Sistemska mastocitoza* oboljenje odraslih, pri čemu infiltracija mastocitima može da izazove limfadenopatije, hepatomegaliju, splenomegaliju, bolove u kostima i frakture. Bolest mogu da prate i teški gastrointestinalni poremećaji koji su praćeni prolivima, bolom u abdomenu i krvarenjima. Oboljenje može da bude asimptomatično i blago, ali može da uzme i maligni tok. Retko se javlja kod domaćih životinja. *3.Mastocitnu leukozu* ili maligna mastocitoza koja je retko oboljenje pasa, mačaka, svinja i goveda, kod koga su leukemične mast ćelije agranulisane ili hipogranulisane. U kostnoj srži se nalazi veliki broj mastocita koji čine do 90% ukupne ćelijske populacije. Dijagnoza se postavlja kada je broj atipičnih mastocita, ćelija sa bazofilnim metabromatskim granulama u krvi, veći od 10%. *4.Mastocitni sarkom* je veoma retko maligno oboljenje sa infiltracijom mastocita u svim tkivima. U cirkulaciji skoro sve ćelije krvi čine atipični i nezreli mastociti.

Monocitno-makrofagni sistem

Monocitno-makrofagni (mononuklearno-fagocitni) sistem čine ćelije iz kostne srži monoblasti i promonociti, krvni monociti i fiksni i pokretni makrofagi. Monociti nastaju u kostnoj srži iz CFU-GM, kao i neutrofilni i na njihovu proliferaciju i sazrevanje deluju GM-CSF, M-CSF (Monocyte-Colony Stimulating Factor), IL-3 i IL-11.

Ćelije monocita su veličine od 12 do 15 μm i imaju veliko ameboidno jedro, koje može biti različitih oblika, ali je najčešće bubrežasto i ekscentrično položeno. U citoplazmi se nalaze po veličini heterogene, granule. Jednu grupu čine nešto izmenjeni primarni lizozomi koji sadrže kiselu fosfatazu, aril sulfatazu, lizozim, mijeloperoksidazu, a glukuronidazu itd.

Sadržaj druge grupe granula za sada nije poznat. Stvaranje monocita traje oko 26 h nakon poslednje deobe promonocita. Cirkulaciju napuštaju transendotelnom migracijom, privučeni hemotaksinima. Poluživot monocita u krvi je od 8-70 časova. U sistemu krvnih sudova se nalaze kao slobodni monociti i u marginalnom depou, u odnosu 1:3,5. Po dospeću u tkivo transformišu se u makrofage i džinovske ćelije. Preobražavanje monocita u makrofage prati povećanje ćelija (20-80 μm) i sadržaja lizozoma, posebno njihovih hidrolitičkih enzima. Na površini monocita-makrofaga se nalazi veliki broj receptora za imunoglobuline A, E i G klase, C3b, C3bi, C5a, H1,

H₂, serotonin, glikokortikoidi, PGE₂, LTB₄, fibrinogen, heparin, fibronektin, laminin itd. Pored nabrojanih receptora na plazminoj membrani postoje β 2 integrini i CD4 molekuli.

Uloga i funkcije mononuklearnih fagocita su: fagocitoza i razaranje mikroorganizama, uklanjanje tkivnog detritusa i ostarelih ćelija, sekrecija medijatora i regulatora inflamatornog odgovora, interakcija sa antigenima i limfocitima, koja omogućava nastajanje imunog odgovora, citotoksičnost, kao što je ubijanje nekih tumorskih ćelija i druge uloge specifične za makrofage pojedinih tkiva.

Za izvršenje svojih navedenih zadataka raspoređeni su na svim mestima gde mogu da dođu u dodir sa infektivnim i drugim noksama. Nalaze se u mozgu (mikroglia ćelije), bubrezima (mezengijalni fagociti), plućima (alveolarni makrofagi), jetri (Kupferove ćelije), zglobnim šupljinama (sinovijalne A ćelije), slezini (makrofagi slezine), kostima (osteoklasti), kostnoj srži (ćelije bolničarke) i na drugim mestima.

Izvestan broj makrofaga, kao oni iz pluća i laminae propriae creva predstavljaju prvu odbranu od mikroorganizama. Ovu lokalnu odbranu pojačavaju monociti prispeli iz cirkulacije, privučeni hemotaksičnim komponentama kao što su: C5a, defensini neutrofila, monocitno-hemotaksični protein i bakterijski peptidi. Tokom aktiviranja makrofaga, aktivira se i fosfolipaza A₂ koja odvaja arahidonsku kiselinu od fosfolipida plazmine membrane. Ona je prekurzor za sintezu prostaglandina i leukotrijena. Istovremeno se aktivira i NADPH-oksidaza sistem. Monociti i makrofagi stvaraju slobodne radikale kiseonika, a monociti koji sadrže i mijeloperoksidazu, stvaraju i hipohlornu kiselinu, i hloramine. Makrofagi ne mogu da hlorišu radikale kiseonika, jer u toku diferentovanja i sazrevanja izgubili peroksidazu. Navedeni radikali kiseonika su potencijalno toksični. Vodonik peroksid, koji je relativno stabilan, difuzibilni oksidant, učestvuje u ubijanju različitih patogena, kao što su bakterije, protozoe i *Candida albicans*.

Monociti/makrofagi sekretuju različita jedinjenja kao što su: IL-1, TNF - alfa, interferoni, G-SCF (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*), GM-CSF itd. Makrofagi sintetišu i prvih pet komponenti klasičnog puta komplementa, lizozim, plazminogen aktivator, elastazu, kolagenazu, kiselu hidrolazu, proteine matriksa kao što je fibronektin, proteoglikane itd. Oni mogu da razlože partikule u veoma širokom rasponu vrednosti pH a proces prati pojačano razlaganje glikoze. Inhibicija oksidativnog metabolizma utiče na smanjivanje efikasnosti fagocitne sposobnosti monocita/makrofaga. Makrofagima u alveolama je za odvijanje procesa fagocitoze neophodna aerobna proizvodnja: energije. Pinocitoza, proces sličan fagocitozi, u toku koga se razlažu rastvorljivi molekuli, a ne čestice, smanjuje se ukoliko su blokirani aerobni procesi.

Fagociti mogu da uspostave direktan kontakt sa bakterijama, ali su njihovo vezivanje i fagocitoza olakšani ako su bakterije opsonizovane. Opsonizaciju obavljaju specifični I nespecifični opsonini: komponente komplementa i imunoglobulina G i M klase. Na površini ćelijske membrane monocitno/makrofagne linije nalaze se specifični receptori za navedene opsonine. Iako monociti/makrofagi fagocituju pojedine mikrobe i uništavaju ih, postoje pojedini patogeni koji parazitiraju u makrofagima. U njima se razmnožavaju *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis* i *Histoplasma capsulatum*. Virus humane imunodeficijencije (HIV)

inficira monocito/makrofage i replikuje se u njima. HIV može da postoji kao integrisani provirus u domaćinovoj DNK ili kao virion u makrofagima.

Sudbina monocita u zapaljenjskim uslovima nije potpuno jasna. Jedan broj ovih ćelija se diferentuje u makrofage, dok se drugi deo razara na nepoznatim mestima. Sudbina šta se događa ostalih makrofaga nije poznata.

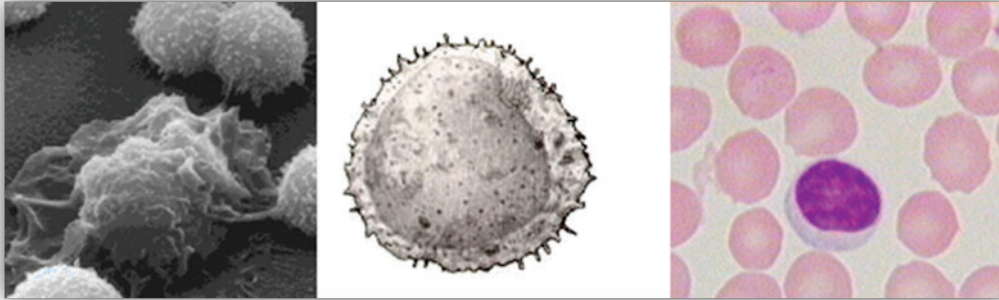
Promene broja monocita

Monocitoza predstavlja povećanje broja monocita i uglavnom je znak infektivnih ili zapaljenjskih hroničnih procesa. Apsolutni broj monocita kod monocitoza je veći od: $0,38 \times 10^9/L$ kod konja, $0,4 \times 10^9/L$ kod goveda; $0,6 \times 10^9/L$ kod svinja; $0,2 \times 10^9/L$ kod malih preživara; $0,75 \times 10^9/L$ kod pasadi i $0,35 \times 10^9/L$ kod mačaka. Monocitoze mogu biti benigne-reaktivna monocitoza i maligne, kao što su akutne i hronične monocitne leukemije. Monocitoza se javlja kod piropilozoze, kala-azara, bruceloze, subakutnih bakterijskih endokarditisa itd. Tuberkuloza je bolest koju prati monocitoza, naročito zbog uloge monocita u obrazovanju granuloma. Trebalo bi istaći i to da broj monocita nije u korelaciji sa stadijumom i težinom tuberkuloznog procesa kao što se to ranije mislilo. Izvesni virusi, posebno citomegalo virus, dovode do povećanja broja monocita. Monocitoza se javlja i kod kolagenih bolesti i gastrointestinalnih poremećaja. Ona je znak infekcije, zapaljenjskih, imunskih i neoplastičnih poremećaja.

Monocitopenija je poremećaj koji se retko javlja a nastaje u toku bolesti pluripotentnih matičnih ćelija. Prolazna monocitopenija nastaje posle davanja glukokortikoida. Zato, životinje koje su tretirane ovim hormonima češće oboljevaju od infekcija izazvanih oportunističkim mikroorganizmima.

Limfociti

Ove ćelije predstavljaju heterogenu grupu krvnih ćelija, koje međusobno razlikuju po veličini i građi. Okrugle su veličine 6-10 μm , iako se u krvnim razmazima nalaze i veliki limfociti, promera do 15 μm , sa jedrom ovalnog ili bubrežastog oblika. Postoje razlike između velikih i malih limfocita u odnosu na veličinu jedra prema citoplazmi i histološkom bojenju, tj. prisustvu ili odsustvu azurofilnih granula. Primenom svetlosne mikroskopije i bojenjem po Gimzi razlikuju se dva navedena tipa limfatičnih ćelija: *mali limfociti*, koji imaju jedro, ali nemaju granule u citoplazmi i *veliki granulisani limfociti (LGLs)*, koji imaju manje jedro i granule u citoplazmi.



Slika 37. Limfociti

Kod domaćih životinja broj limfocita zavisi od vrste životinja, a broj LGLs iznosi oko 3 % od ukupne limfocitne populacije. Kao i drugi leukociti, i limfociti na svojoj ćelijskoj membrani imaju veliki broj molekula na osnovu kojih mogu da se definišu pojedini tipovi i podtipovi.

Limfociti se stvaraju u kostnoj srži iz pluripotentne matične ćelije od koje nastaju ćelije svih krvnih loza. Matična ćelija se diferentuje i iz nje nastaje i limfopoetična roditeljska ćelija, od koje potiču različite vrste T limfocita, B limfocita, veliki granulirani limfociti i najverovatnije dendritske ćelije, koje su visoko razvijene AP ćelije. Dendritske ćelije imaju veliki broj Fc receptora i adhezivnih molekula i MHC II klasu antigena. Nalaze se u mnogim tkivima, ali ih u krvi ima manje od 0,1 %. Specijalizovane su za obradu i predaju antigena T ćelijama. Sazrevanje T ćelija se odvija u timusu. Proces njihove proliferacije, sazrevanja i diferentovanja odvija se pod uticajem citokina: IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, e-kit liganda i drugih faktora mikrookoline, kao što su direktne fizičke interakcije sa timusnim epitelnim ćelijama i fibroblastima. T ćelije su značajne u reakcijama pozne preosetljivosti i citotoksičnim reakcijama, i u sintezi i lučenju citokina, koji regulišu imuni odgovor. B limfociti kod živine, sazrevaju u Fabriciusovoj kesi, a kod sisara u kostnoj srži. Oni su prethodnici plazma ćelija. Rast i sazrevanje B limfocita iz B limfocitnih prekursora se odvija pod uticajem mikrookoline u kostnoj srži. Prekursori B ćelija se preko svojih adhezivnih molekula vezuju za receptore ćelija strome kostne srži ili za adhezivne molekule samog matriksa (VLA4/VCAM-I; VLA4/ICAM-I; VLA 4/fibronektin; VLA5/fibronektin). Dužina života limfocita je različita a najduže žive T ćelije i B ćelije pamćenja, dok preostale krvne limfocite čine ćelije koje kratko žive. Za razliku od granulocita i monocita limfociti imaju osobinu da recirkulišu.

T ćelije (T limfociti) - Pomoću monoklonskih antitela T limfociti su klasifikovani u dva različita podtipa: Th (helper) i Tc/s (cytotoxic/suppressor) ćelije. Najveći broj Th i Tc/s ćelija pripadaju grupi malih limfocita i u citoplazmi imaju Galovo telo, koje čine primarni lizozomi i masne kapljice. Manji broj Th ćelija (do 10%) i Tc/s ćelija (do 30%) morfološki liče na velike granulirane limfocite. U membrani Th limfocita se nalaze glikoproteini označeni kao CD4 površinski antigeni (CD-cluster of differentiation), a u membrani Tc/s ćelija prisutni su CD8 površinski molekuli. Glavni T ćelijski marker je T ćelijski antigeni receptor (TCR), koji je udružen sa CD3 kompleksom. U membrani T limfocita nalaze se i adhezivni molekuli, koji pripadaju grupi $\beta 2$ integrina. Th ćelije čine najbrojniju populaciju T limfocita a neophodne su za

regulisanje imunog odgovora, lučenjem velikog broja citokina, od kojih su najznačajniji: IL-2, 3,4, S, 6, 10, GM - CSF i interferon γ . Citotoksični T limfociti se preko površinskih receptora vezuju za ciljne ćelije i pomoću glikoproteina perforina koje sekretuju, na membrani napadnute ćelije stvaraju pore, kroz koje ulaze voda i rastvori dovodeći do osmotske lize. Zato imaju naziv ćelije ubice, a imaju sposobnost da unište ćelije inficirane virusom, kao i maligne ćelije. O supresorskim T limfocitima se najmanje zna, ali se smatra da onisuprimiraju aktivnost i pomoćnih i citotoksičnih ćelija, iako je malo verovatno da predstavljaju posebnu ćelijsku populaciju. Oni verovatno kontrolišu pojačane imune reakcij, koje bi mogle da oštete organizam. Postoje podaci da i CD4 i CD8 T ćelije mogu da inhibiraju imuni odgovor, najverovatnije pomoću supresivnih citokina.

B ćelije (B limfociti) - B limfociti čine 5-15% limfocita u cirkulaciji, a karakteriše ih prisustvo površinskih antigena u ćelijskoj membrani kao što su: CD9, CD10, CD19, CD20, CD21, CD22 itd. Ne sadrže veliki broj granula. U njihovoj citoplazmi se nalaze pojedinačni lizozomi, a u ćelijskoj membrani imaju imunoglobuline određene specifičnosti. Na površini najvećeg broja B ćelija nalaze se imunoglobulini M i D klase. Na površini B ćelija, slično TCR kompleksu na T limfocitima, nalazi se B ćelijski receptorski kompleks (BCR). Kada antigeni (T zavisni ili T nezavisni) dođu u dodir sa imunoglobulinskim receptorima na površini B limfocita, ćelije se aktiviraju, proliferišu i diferentuju u funkcionalne plazmocite, koji tada sintetišu molekule imunoglobulina identične onima koji se nalaze u ćelijskoj membrani roditeljskih B ćelija. Plazmociti, shodno svojim proizvodnim osobinama, imaju dobro razvijen granulisani endoplazmatski retikulum i Goldži sistem. U toku sazrevanja B limfocita u plazmocite, gube se mnogi ćelijski antigeni, koji se uobičajeno nalaze na B ćelijama.

NK ćelije - NK ćelije (prirodne ubice-*engl natural killer*) su morfološki slične velikim granulisanim limfocitima (LGLs) i označavaju se kao ne-T, ne-B ili nulti limfociti. Nemaju ni TCR ni BCR anti genske receptore. Glavni markeri NK ćelija su CD16 (receptor za IgG) i CD56 (adhezivni molekul imunoglobulinske superfamilije). Njihova aktivnost se povećava delovanjem IL-2 i INF- γ . T ćelije, koje morfološki podsećaju na LGLs i jedan broj Tc ćelija CD8, mogu da se aktiviraju pod dejstvom IL-2 i označavaju se kao LAK (ubice aktivirane limfokinima-*lymphokineokine activated killers*). Slično citotoksičnim T limfocitima, ove ćelije, sekretuju perforine koji osmotskom lizom razaraju ciljne ćelije, ubijaju maligno transformisane ćelije i ćelije koje su inficirane virusima. Jedinke sa selektivnim deficitom NK ćelija osetijive su na povratne infekcije izazvane virusima.

Poremećaj broja limfocita

Limfocitoza - Predstavlja povećanje broja limfocita u perifernoj krvi, iznad: $4,7 \times 10^9/L$ kod pasa; $4 \times 10^9/L$ kod mačaka; $3,5 \times 10^9/L$ kod konja; $4,5 \times 10^9/L$ kod preživara i $8,5 \times 10^9/L$ kod svinja a nastaje zbog povećanog stvaranja ili poremećaja recirkulacije limfocita. Limfocitoze mogu biti *primarne i sekundarne*. Primarne limfocitoze su pojave kod kojih se povećava apsolutni broj limfocita kao posledica neoplastičnih proliferacija B, T i NK ćelija. Sekundarne ili reaktivne limfocitoze, nastaju kao posledica odgovora na virusne infekcije, dejstvo toksina, citokina, na

stresna stanja, autoimune poremećaje i drugo. Jedan od najčešćih oblika reaktivne limfocitoze je infektivna mononukleoza. To je oboljenje koje se javlja kod mladih, a izaziva ga najčešće Epstein-Barav virus (EBV). Bolest može da se javi u tri različita oblika: faringealni, žlezdani i tifoidni. Od nevirusnih uzročnika jedino *Toxoplasma gondii* izaziva infektivnu mononukleozu praćenu limfadenopatijom i groznicom koja ne mora da bude uvek prisutna. Akutna infektivna limfocitoza je zarazno oboljenje nepoznate etiologije, koje prati veliko povećanje broja limfocita od 20 do 30x10⁹/L. Bolest protiče bez nekih specifičnih simptoma, ali mogu da se jave groznica i dijareja. Dominantnu limfocitnu populaciju čine T, NK i B ćelije. U toku stresa, traume, septičnog šoka, srčanog infarkta, epileptičnog napada i dr, može doći do akutne limfocitoze. U navedenim slučajevima ona je, najverovatnije, posledica oslobađanja adrenalina. Trajna limfocitoza (hronična) se javlja kod autoimunskih bolesti, kancera, hroničnih zapaljenskih bolesti, kao što je sarkoidoza, kao i kod alergijskih reakcija kasne preosetljivosti.

Limfocitopenija (limfopenija) - Predstavlja stanje akutnog ili hroničnog smanjenje broja limfocita u perifernoj krvi. Nastaju bilo zbog smanjene produkcije limfocita ili poremećaja njihove recirkulacije. Oko 80% limfocita periferne krvi pripada T limfocitima, u najvećem procentu ih čine Th CD4 ćelije, te se limfocitopenija najvećim delom odnosi na smanjenje broja T limfocita ćelija. Mogu biti *nasledne i stečene*. Nasledne se javljaju kod poremećaja pluripotentne matične ćelije, dok se stečene javljaju kod infektivnih bolesti. Primarna kombinovana imunodeficijencija arapskih konja i crnih danskih goveda, praćena je adenovirusnim infekcijama i limfocitopenijom, kao i odsustvom nekoliko klasa imunoglobulina. Kod AIDS-a limfocitopenija nastaje usled destrukcije CD4 T ćelija koje su inficirane HIV-1 ili HIV-2. Smanjenje broja limfocita može da se javi i kod virusnih i kod bakterijskih bolesti kao što su TBC, bakterijska pneumonija, sepsa itd. Limfocitopenija se javlja i kod aplikacije glukokortikoida koji dovode do apoptoze limfocita. Primenom radio i hemoterapije kod malignih oboljenja, kod ljudi, smanjuje se broj limfocita usled njihovog razaranja. Limfocitopenija može da se javi i kao posledica poremećaja u ishrani. Smanjeno unošenje cinka, koji je neophodan za normalan razvoj T ćelija, izaziva limfocitopeniju.

Patofiziologija leukoza domaćih životinja

Leukoza (leucosis) je maligno oboljenje sisara i ptica uslovljeno patološkim, atipičnim progresivnim bujanjem ćelija jedne ili više loza hematopoeznog tkiva. Ovo oboljenje karakteriše blastna proliferacija krvnih ćelija i njihovih prethodnika u toku njihovog sazrevanja. Kod životinja se najčešće javljaju kod: goveda, živine, mačaka, pasa, a retko kod ovaca. Bolest se najčešće mladih životinje a javlja se i kod starijih.

Kao poznati etiološki činioci su: virusi, hemijske kancerogene materije, jonizujuća zračenja, poremećaji metabolizma, genetski faktori i drugi za sada nepoznati činioci. Najčešći uzročnik leukoza je onkogeni virus familije *Retroviridae* (lat. retro – natrag). Kod kokošaka, miša, mačke, goveda i ovce dokazane su S partikule virusa. Pripadaju grupi RNA virusa a imaju virion veličine 80-100 nm. Za ove viruse su karakteristične 3 značajne osobine: sporo razmnožavanje i posledično jako duga inkubacija, kao i naglašena sposobnost antigenog skretanja

tzv. antigenic drift. Zbog ovih osobina inficirane jedinke nikada ne dolaze u fazu ozdravljenja, pošto se stalno menja antigenski sastav virusa. Stvaranjem antitela, ona više ne reaguju sa antigenima novonastalih virusa, jer novi antigeni imaju nove antigenske osobine, napadaju RES i izazivaju bujanje ćelija ovog sistema a to su pre svega endotel krvnih sudova, histociti i ćelije retikuluma. Pod-porodica ove porodice virusa su Oncovirinae (lat. onco – tumor) u koju spadaju: 1.Rod Oncovirus tip A; 2.Rod Oncovirus tip B, u koji se ubraja virus tumora mlečne žlezde mišice; 3.Rod Oncovirus tip tip C, u koji se ubrajaju:virus leukoze goveda- Bovine Leukosis Virus – BLV (srodan HTVL), virus Mačije leukemije i sarkoma, virus mišije leukemije i sarkoma, Humani T-Leukemija Virus (HTLV-1 i HTLV-2), virus kokoške leukemije i sarkoma i zmijski onkovirus; 4.Rod Oncovirus tip D, u koji se ubraja virus karcinoma mlečne žlezde majmunice. Prenošenje virusa se vrši horizontalnim putem preko pljuvačke,izmeta,urina, mleka nosnog sekreta i krvi. Postoji i mogućnost vertikalnog, transovarijalnog načina prenošenja. Inkubacija od momenta infekcije virusom može da traje u različitim vremenskim intervalima dug vremenski period, nedeljama, mesecima a ponekad i godinama. Sve dok se ne postavi dijagnoza leukoze, u organizmu postoji latentna infekcija, koja se može utvrditi pomoću seroloških testova, hematološkim pregledima i patomorfološkim ispitivanjem. Za sada ne postoje pouzdani dokazi o mogućnosti prenošenja virusa leukoze životinja na ljude.

Postoje nekoliko *podela leukoza životinja*. Jedna podela leukoza životinja je izvršena po vrsti ćelija koje nastaju proliferacijom, druga podela je napravljena po toku leukoza a treća u odnosu na prisustvo proliferisanih ćelija krvotoka. Prema *vrsti ćelija* koje nastaju proliferacijom, leukoze se dele na: limfatične (limfosarkomorfoza), mijeloidne, monocitne i eritremijske. Prema *toku* leukoze se dele na: akutne, subakutne i hronične. U odnosu na *prisustvo proliferisanih ćelija u krvotoku*, razlikuju se: *leukemična* i *aleukemična* forma leukoza.

Limfatična leukoza se najčešće javlja kod domaćih životinja a *mijeloidna* leukoza se ređe javlja. Limfatičnu limfozu karakterišu promene na limfnim čvorovima, slezini ,timusu, kostnoj srži i jetri, mada se javljaju i u sirištu, crevima, miokardu kod goveda i ovaca i u bubrezima kod mačke. Dolazi do difuznog povećanja limfnih čvoreva ili pojave čvorastih tumoroznih proliferata ili se javljaju oba oblika. Promene su beličaste do sivocrvenkaste boje i imaju kašastu konzistenciju. Na preseku u uvećanim limfnim čvoremima su vidljive nekrotične promene i krvavljenja. Pored ovih lokalizacija moguće su promene i u drugim organima. Slezina je povećana sa jasno izraženim limfnim folikulima i pojavom tumoroznih proliferata veličine zrna graška do pesnice. U timusu su prisutna masivna tumorska bujanja, koja ga u potpunosti prožimaju, sa promenama u medijastinalnim limfnim čvorovima i drugim organima. Kostna srž je ispunjena difuznim leukotičnim proliferatom a veoma retko se javljaju solitarni tumori. U jetri se, pored difuznih leukotičnih proliferata, nalaze i tumorske formacije. U bubrezima prevladava nalaz solitarnih tumorskih masa, izuzev kod mačaka kod kojih je bubrežni korteks difuzno prožet tumorskim proliferatom. U sirištu i crevima pored difuzne forme ili čvornovitih leukoznih promena nastaju i ulceracije. Srčani mišić, zid desne pretkomore i komore, naročito kod goveda je leukozno promenjen. To su čvrsti beličasti tumori u miokardu, ili čvornovate formacije, koje štrče u lumen. Oni su beličasto sive boje, neoštro ograničeni, ili u vidu ognjišta, a mikroskopski

izgled podseća na o hijalinu degeneraciju mišića. Dolazi i do pojave leukoze kože sa difuznim zadebljanjima ili pojavom mnogobrojnih čvorova neoštro ograničenih.

Leukoze domaćih životinja su ozbiljan epizootiološki i ekonomski problem. Ne mogu da se preveniraju i leče a ishod je uvek letalan. Zbog dugog i nedefinisanog perioda inkubacije i skrivenosti, forenzička procena leukoza je kompleksna i otežana.

LEUKOZA GOVEDA

Na osnovu etiologije, morfologije i epizootiologije leukoze goveda postoji podela na dva osnovna oblika i to enzoosku leukozu goveda i sporadičnu leukozu goveda.

Enzooska leukoza goveda (Leucosa enzootica bovini, Enzootic bovine leukosis) je bolest odraslih goveda prouzrokovana virusom familije Retroviridae, podfamilije Oncovirinae, tip C. Goveda mogu da budu inficirana virusom bovine leukoze u bilo kom uzrastu i u bilo kojoj fazi embrionalnog razvoja. U većini slučajeva javlja se supklinička forma oboljenja. Najveća frekvencija bolesti je kod goveda uzrasta od 2-3 godine. Kod goveda uzrasta preko 3 godine razvija se limfocitoza u 30% slučajeva, a u manjem procentu limfosarkomatoza sa pojavom tumora u različitim unutrašnjim organima. Kasniji tok protiče u leukemičnom obliku. Limfocitoza ćelija tipa B perzistira dugo bez tumoroznih formacija. Rutinsku dijagnostičku metodu u cilju otkrivanja infekcije predstavljaju AGID i ELISA testovi. Oboljenje se suzbija na osnovu veterinarskog Zakona, a konkretne mere propisuje Pravilnik o merama za suzbijanje i iskorenjivanje enzooske leukoze goveda. Obavezno sprovođenje dijagnostičkih ispitivanja u cilju njenog otkrivanja u zaptima goveda propisano je Programom mera zdravstvene zaštite životinja u Srbiji. Nalazi se na listi „B“ OIE-a. Infekcija se javlja prvenstveno horizontalnim putem-kontaktom, mlekom i drugim sekretima i insektima, koji bodu i mehanički prenose virusi i hirurškim instrumentima. Vertikalna infekcija (dijaplacentarno), koja je nekad smatrana dominantnim načinom infekcije, danas se smatra drugorazrednim značajem.

Ekonomski gubici koji nastaju su posledice: isključivanja obolelih grla iz daljeg uzgoja i korišćenja; smanjenja mlečnosti i od 50%; ponekad neupotrebljivosti mleka za ishranu ljudi kod leukoze vimena i zbog velikog broja ćelija u mleku; odbacivanja mesa zaklanih životinja sa generalizovanim tumoroznim oblikom; zbog steriliteta; mogućnosti infekcije teladi tokom graviditeta obolelih krava; zbog uginuća obolelih grla i širenja leukoze u zapatu.

Izvori zaraze, direktnim ili indirektnim putem, su obolele životinje sa klinički manifestnim znacima, ili latentno inficirane. Vertikalna infekcija je preko obolele majke na potomstvo, preko placente i kolostruma a horizontalnim putem- sa životinje na životinju, ili posredstvom ljudi ili jatrogenim putem. Virus se izlučuje i širi putem krvi, sekretom rana, plodovim vodama, spermom, mokraćom i fecesom.

Leukoza može dugo vremena da bude skrivena čak do egzitusa. Po nekim podacima inkubacija kontaktom u prirodnim uslovima iznosi 2 meseca. Inokulacijom materijala leukoznih krava teladima, oboljenje je izazvano posle 2,5-14 godina. Po nekim podacima period skrivenosti može da traje 2-60 meseci pa i više, odnosno najmanje 200 dana-7 godina. U eksperimentima vertikalnog prenošenja inkubacija je trajala 100-750 dana. Bolest traje dugo a tok je obično

subklinički, a samo 70% inficiranih goveda ima perzistentnu limfocitozu, dok tumoroznu formu ima 0,1-10% inficiranih životinja.

Virus u čijoj je građi jednostruki RNK lanac, detektuje se PCR metodom u perifernoj krvi i tumorima in situ a AGID i ELISA testom u krvnom serumu i mleku. Identifikacija virusa je moguća i elektronskom mikroskopijom, TFA i RIA. Specifična antitela se identifikuju serološkim analizama od 3-16 nedelja posle infekcije. Rezultat je negativan 2-3 pre i posle teljenja. Moguća su i nagla i neočekivana uginuća u 2/3 slučajeva. Obolela goveda od tumorozne forme dugo ne ispolje znake poremećenog zdravstvenog stanja te se tek u završnoj fazi koja traje oko 14 dana jave gubitak apetita i mršavljenje. U 1/3 slučajeva koji su ređi klinički tok bolesti je duži od 14 dana. Prosečno vreme trajanja bolesti do uginuća je 7 godina. Po pravilu se bolesna grla posle otkrića bolesti zbog neplodnosti, smanjenja mlečnosti i mršavljenja privode klanju.

Dijagnostika leukoza goveda - Od spoljašnjih vidljivih promena karakteristične su uvećane žlezde, veličine kokošijeg jajeta i pesnice, egzoftalmus sa zamućenom rožnjačom, njenim sasušanjem i nekrozom, kasnije panoftalmijom što ukazuje na dugi tok i skori egzitus.

Na unutrašnjim organima promene se otkrivaju tek nakon smrti i klanja. Limfni čvorovi su uvećani mase od 100 do 1500 grama, slezina je uvećana i do 18 kg, jetra mase do 25 kg sa tumoroznim proliferacijama sivo-beličaste boje slaninastog izgleda. Slične promene su i u bubrezima, a srce je uvećano u celosti sa promenama u celom miokardu. Promene se nalaze i u sirištu i mlečnim žlezdama a takođe i u materici i na cerviksu. Po Marshaku učešće promena u organima su sledeće: Limfni čvorovi 95%, srce 89%, bubrezi i ureteri 59%, abomazus 57%, uterus cerviks 51%, kičmena moždina 49%, creva 46%, jetra 37%, slezina 27%, mokraćna bešika 21%, rumen, retikulum, omazus 19%, žučna kesa 11%, pluća 8% i ovarijum i srž nadbubrega 3%. Zbog nemogućnosti određivanja vremena trajanja bolesti po Pravilniku se sprovodi dvokratni serološki pregled krvi u razmaku od 3 meseca, te se tako utvrđuje da li je životinja pre kupovine bila inficirana. Dijagnostičke metode za utvrđivanje leukoze su: 1. Identifikacija agensa, 2. Serološki testovi: AGID, ELISA.

Sporadične forme leukoze goveda se javljaju u tri forme: teleća juvenilna, timusna i kožna. Ispoljavaju se u akutnom, subakutnom ili hroničnom toku. Najčešće oboljevaju telad uzrasta oko 6 meseci i starija grla u uzrastu od 2,5-1 god. Etiologija bolesti još uvek nije razjašnjena.

LEUKOZA ŽIVINE

Predstavlja primarno, ireverzibilno, progresivno, često tumorozno sistemsko oboljenje MMS. Čelijski proliferati potiču iz hematopoeznih organa, ali i iz drugih organa sa aktivnim mezenhimom. Leukoza/sarkoma kompleks pernate živine zauzima posebno mesto u odnosu na druge životinje jer ima specifičnosti u vidu: eritroleukoza, osteopetroza i raznih vrsta tumorskih proliferata. Pored kokošaka mogu da obole: ćurke, patke, guske, golubovi, galebvi, fazani i papagaji. Kokoške obole posle 14 nedelje uzrasta a najčešće posle polne zrelosti. Virus mijeloidne leukoze, eritroleukoze i sarkoma virusi sadrže specifične gene koji dovode do brze neoplastične transformacije ćelija i razvoja tumora za nekoliko dana ili nedelja. Virus limfatične leukoze dovodi do polagane transformacije ćelija, pa je za razvoj bolesti potrebno više nedelja i

meseci. Širenje bolesti u jednom jatu nastaje vertikalnim putem sa kokoške na potomstvo preko inficiranih jaja i horizontalnim načinom, direktnim i indirektnim kontaktom. U ovaj kompleks se ubrajaju limfoidna leukoza, mijeloidna leukoza, eritroleukoza, tumori vezivnog tkiva, hemangiomi (endoteliomi), neke vrste epitelnih tumora (hepatocarcinoma, adenocarcinoma pancreatis, thecoma, seminoma i dr.). Kod živine postoje tri oblika leukoze: limfoidna, mijeloidna i eritroleukoza. Uzročnici su Retroviridae, avijarni tip C onkovirusa.

Limfoidna leukoza (limfatična leukoza, limfomatoza, visceralna limfomatoza). Može da ima akutni i hronični tok. Deli se na dve podgrupe na osnovu veličine i izgleda limfoblasta:

Leukoza matičnih ćelija (LMĆ) nastaje proliferacijom matičnih nediferentovanih B limfocita, prekursora ćelija i ćelija hematopoeznog retikuskog tkiva.

Prolimfoblastni, tip akutne leukoze s nediferentovanim ćelijama (stem cell leukoza, leukemija) je oblik kod koga se javljaju limfociti koji imaju izgled nezrelih ćelija sa obimnom citoplazmom. Javlja se kao akutna a retko kao hronična leukemija odnosno subleukemijska limfoidna leukoza matičnih ćelija a češće kao limfoidna leukoza. Znaci bolesti se javljaju krajem prve godine života jedinki a uginuće se javlja 2-5 dana kasnije, posle pojave simptoma. Lečenje ne postoji. Zaklana živina, nakon utvrđenih promena se ne koristi, a trup se uništava. Period inkubacije posle eksperimentalne infekcije prijemčivih jednodnevnih pilića virusom limfoidne leukoze HPRS-103 J subgrupa, iznosi 2-5 nedelja, a u hroničnom toku bolesti znaci se javljaju najranije oko 150 dana posle eksperimentalne infekcije. Spontana limfoidna leukoza, akutnog i hroničnog toka se javlja početkom pronošenja i kasnije a bolest se retko javlja rano.

Dijagnostika i procena trajanja - Akutni leukemijski oblik se ispoljava znacima opšte slabosti, slabim uzimanjem hrane ili anoreksijom, sa letalnim ishodom nakon nekoliko dana od pojave kliničkih znaka a kod hroničnog toka se javljaju znaci anemije i mršavljenja do kaheksije. Akutna i hronična LMĆ ili limfoidna leukoza, ima karakteristične patomorfološke promene u vidu proliferativnih neoplastičnih procesa. U jatu se povećava dnevni mortalitet, a ponekad se uočava uvećanje abdomena, opšta slabost, bledilo i zaprljanost kloake uratima. Prve neoplastične promene nastaju u pojedinim folikulima bursa Fabricii, bujanjem limfnih folikula, za koje se predpostavlja da su ciljne ćelije za neoplastičnu transformaciju. Promene se javljaju i u jetri, slezini, bubrezima, srčanom mišiću, gonadama, kostnoj srži i drugim tkivima a izuzetno u plućima. Promene su u vidu većih čvorova ili difuznog karaktera, ili kombinacija oba oblika.

Tumori su glatki svetlucavi na preseku slaninastog izgleda, meke konzistencije, vlažni, beličasti, svetlo žute do zelene ili braon boje sa nekrotičnim ognjištima. Struktura kostne srži je izmenjena zbog nakupljanja proliferisanih limfoblasta i boja je izmenjena. Ako je izražen nodozni oblik leukoze organi mogu ali i ne moraju da budu uvećani. Ako su promene difuzne organi su uvećani, jetra dostiže masu od 500-700 grama, slezina veličine oraha do jajeta, bubrezi obostrano povećani sivo-zelenkaste boje, srce uvećano a ovarijum tumoroidno-karfiolastog izgleda. Testisi nekoliko puta uvećani kao i bursa Fabricii. Hematološki nalaz pokazuje povećan broj nediferentovanih matičnih ćelija, i promijeloblasta uz agranulocitozu, smanjenje vrednosti venskog hematokrita uz postojanje polihromazije i bazofilije sa mnoštvom eritroblasta. Dijagnoza se postavlja dokazivanjem prisustva limfocitnih ćelija, patohistološkim pregledom organa, kao i virusološkim i imunološkim ispitivanjima.

Mijeloidna leukoza (ML). Ima leukemijski oblik, nastaje neoplastičnom proliferacijom mijeloblasta, poreklom iz ekstrakapilarnih ćelija retikuluma. Oboljenje počinje proliferacijom mijeloidnih ćelija u kostnoj srži a širi se u organe. Izazivaju je virusi soja BAI-A, koji je defektan te ima viruse pomoćnike A i B podgrupe. Infekcija prijemljivih jednodnevnih pilića visokim dozama virusa za 5-6 dana izaziva specifične promene u krvi i tokom 132 dana završava se letalno. Prvi znaci bolesti posle infekcije su apatija, nakostrešeno perje, proliv ,anemija i usporen rast. Javlja se trostruko uvećanje jetre i jednostruko slezine, koja je izrazito crveno-sive boje mramorastog izgleda, čvrste konzistencije. U difuzno povećanim bubrezima i kostnoj srži nastaju analogne promene. Patohistološki nalaz se odlikuje intravaskularnim i ekstravaskularnim nakupljanjem mileloblasta i promijelocita. U slezini se vidi hiperplazija folikula, kao i interfolikulske strome sa proliferisanim monocitnim ćelijama. Patohistološki nalaz u kostnoj srži daje sliku hiperplazije mijeloblasta između eritrocitopoeznih sinusa gde se nalazi i proliferacija proeritroblasta. Mijeloidni elementi sadrže pseudofilne i eozinofilne granule koje se nalaze u zrelim oblicima ćelija, odnosno u mijelocitima. Mijeloblasti su manji od eritroblasta, citoplazma im je acidofilna a oblik uglast.

Mijelocitomatoza predstavlja vid mijeloblastoze slična mijeloidnoj leukozi ali se tumorski proliferati nalaze na kostima, na periostu, obično gde se kost spaja sa hrskavicom. Promene nastaju primarno u kostnoj srži iz dva tipa ćelija-hemocitoblasta i mijelocita. Kasnije ovi proliferati prorastaju kostnu srž i na površini periosta formiraju tumorske formacije. Tumorski proliferati se nalaze na rebrima, sternumu, dugim cevastim kostima, pljosnatim kostima, pljosnatim kostima glave. Proliferati su nodularne i difuzne rasprostranjenosti žuto-bele, meko-trošne konzistencije, simetrični na parnim kostima. Sastoje se od nakupina mijelocita sa vrlo malo strome, odgovaraju mijelocitima iz kostne srži. U citoplazmi se nalaze gusto zbijene acidofilne granule, koje se bojenjem po May-Grunwald-Gimsa metodom boje crveno.

Eritroleukoza se javlja kao spontano oboljenje živine različitog uzrasta, obično kod pilića preko 3 meseca. Karakteristika je neoplastična, progresivna proliferacija eritropoeznih elemenata-proeritroblasta i eritrogenija, odnosno nezrelih ćelijskih oblika koji se ubacuju u krvotok. Ovo je iskučljivo intravaskularni oblik leukoze. Javlja se izrazita anemija, vodenaste krv koja slabo koaguliše, ascites i anasarka, a ponekad nastaje ruptura jetre i slezine sa posledičnim iskrvavljenjem. Jetra je uvećana i slezina, a boja organa je svetlo-crvena, tamno-crvena ili ljubičasta. Bubrezi su povećani, po površini kao i na jetri se zapažaju žuto-crvena ili žuto-crvene boje, želatinoznog izgleda. ponekad iščezavaju spongiozne gredice i dolazi do atrofije kompaktnih delova kosti. Kod anemičnog oblika eritroleukoze upadljiva je anemija, atrofija slezina, saćast izgled kostne srži, a vidljive patološke promene su u drugom planu. Patohistološki nalaz u kostnoj srži sinusi su ispunjeni eritroblastima i uočavaju se mala ostrvca mijeloidne aktivnosti. Karakteristično je nagomilavanje eritroblasta i eritrogenija u sinusima i sunisuodnim kapilarima visceralnih organa-hemostaza, odnosno leukostaza. Kao posledica ovih promena nastaje kompresivna atrofija parenhima, tako da se u jetri oko vene centralne našu nekroze usled anoreksije. Teško se razlikuje eritroleukoza od mijeloblastoze. Kod mijeloblastoze jetra je blede-crvena, kostna srž beličasta, a kod eritroleukoze su kostna srž i jetra boje višnje. Kod mijeloblastoze ćelije se nalaze intra- i ekstravaskularno, a kod eritroleukoze isključivo

intravaskularno. Sojevi virusa RPL 12 i 42 su nedefektni, a ES i R su defektni. Kod aplikovanja soja RPL 12, inkubacija iznosi 21-110 dana a kod soja P iznosi 7-12 dana, ili 8-35. Kod pilića se najranije 4 dana posle aplikovanja virusa razvije akutna eritrolekoza sa nezrelim atipičnim elementima eritrocitne loze. U ovim slučajevima ove elemente čine eritroblasti i eritoblasti.

LEUKOZA MAČAKA

Ovu bolest izaziva mačji virus leukoze, koji se razmnožava u limfocitima, makrofagima tonzila, ždreću, regionalnim limfnim čvorovima i limfnom tkivu, te krvotokom dospeva u druge organe i tkiva. Oboljevaju mačke uzrasta između 2-5 godina i mačke uzrasta 6-8 godina. Dijagnoza se postavlja primenom AGID i ELISA testa. Infekcija FeV se prenosi horizontalnim putem bilo direktnim kontaktom, ili indirektno, korišćenjem zajedničkog pribora za jelo i higijenu. Pljuvačka, krv i mokraća su osnovni rezervoar virusa. Virus na sobnoj temperaturi preživi 2 sata. Bitan je blizak kontakt među životinjama da bi se infekcija prenela. Vertikalni put prenošenja je ređi u odnosu na horizontalnu transmisiju i opisuju se pojedinačni slučajevi. Moguća je i galaktogena infekcija. Prosečna starost kod FeV pozitivnih mačaka oko 3 godina. Timusni i multicentrični oblik se sreće kod mlađih životinja od 2,4-3,8 god, dok neki navode 2 godine, a prosečna starost uzrasta od 137 nedelja. Veliki rizik za infekciju FeV postoji kod nekastriranih mačaka. Najmanja učestalost leukoze zabeležena je kod ovariektomisanih jedinki. Infekcija nastaje primarno oronazalnim putem pa se inicijalno umnožavanje virusa odvija u lokalnom limfoepitelu farinksa ili tonzila. Posle 2-14 dana od infekcije virus naseljava limfne čvorove i dospeva u kostnu srž 3-12 dana posle infekcije. Tu dolazi do razmnožavanja FeV i moguće je dokazati prisustvo p27 antigena FeV u kostnoj srži. Sa replikacijom virusa počinje multifokalna produktivna infekcija stem ćelija kripti tankog creva. Neutrofili i granulociti koji sadrže p27 javljaju se u cirkulaciji kao posledica infekcije kostne srži posle 18-28 dana.

Postoje 4 klinička oblika FeV infekcije: perzistentna, prolazna, lokalna i latentna infekcija. Period inkubacije i period indukcije je vreme pojave virusnih antigena u krvi do pojave klinički prepoznatljivih simptoma FeV. Inkubacija za neoplastična oboljenja je 1,5-3 godine a za neneoplastična 2 godine. Teška imunosupresija nastaje u vezi sa FeV infekcijom koja se karakteriše proliferativnim, inflamatornim i degenerativnim procesima.

Felin leukemia associated diseases (FLAD) obuhvata različite oblike leukoza, fibrosarkoma, anemija, sindrom stečene imunodeficijencije mačaka, timusnu atrofiju, sekundarne virusne infekcije, bakterijske i parazitske etiologije, FeLV propratni enteritis, poremećaje u reprodukciji, glomerulonefritis, nervni simptomi, limfadenopatije i druge.

Leukoze mačaka se dele prema tipu ćelijskog proliferata (limfatična i mijeloidna leukoza), stepenu diferencijacije ćelija, kliničkom toku i nalazu u perifernoj krvi.

Limfatična forma leukoza - razlikujemo: Limfatičnu leukozu, limfosarkomatozu, čini oko 80% svih leukoza mačaka, deli se na timusnu, multicentričnu, intestinalnu i ostale. Imunološki: T i B ćelijski limfosarkomi, T ćelijski kod multicentričnog limfosarkoma, B ćelijski kod intestinalnog limfosarkoma i istovremeno obe forme kod multicentričnog limfosarkoma. Limfatična leukemija

ne stvaraju se solidni tumori. primarno oboljenje je kostnoj srži, krvotokom maligne ćelije dospevaju u crvenu pulpu slezine, medulu limfnih čvorova i sinusoidne kapilare jetre.

Mijeloidna forma se javlja sa malignom transformacijom jedne ,dve ili svih nelimfatičnih loza heterogene ćelijske populacije kostne srži. Maligne ćelije idu u brojne organe: slezinu, jetru i limfne čvoveve. Učestalost ovih leukoza je od 62-83%. Timusni oblik ove bolesti se javlja od 68-91%, multicentrični oblik je zastupljen od 50-75% i intestinalni oblik ove bolesti od 25-50%. Više od 2/3 FeLV životinja uginu od neoplastičnih pratećih bolesti. Limfatične leukemije eksprimiraju virusne antigene u 60-70% a mijeloidne u 60-100% slučajeva. Najčešća se javlja timusna leukoza, zastupljena je sa 30%, multicentrična sa 9-43%, intestinalna u 1-7% FeLV pozitivnih mačaka a ostali oblici sa 8-16%. Kod FeLV pozitivnih mačaka učestalost pojave leukemije je 42-51%.

Metode dokazivanja virusa leukoze mačaka. Jarrett je 1964.god dokazao antigene FeLV u ćelijama i tkivima što je potvrđeno 1969.god. elektronskom mikroskopijom. Postoji veliki broj metoda za dokazivanje virusa: test imunodifuzije, test hemaglutinacije i heminhibicije, izolovanje virusa u tkivnoj kulturi, test indirektno fluorescencije na fiksiranim tkivnim razmazima, kao i na parafinskim isečcima, imunohemijske metode peroksidaze i peroksidaza-antiperoksidaza. Antigeni FeLV su dokazani i u tkivnim isečcima u formalinu. Serološke metode omogućavaju dokazivanje antitela protiv antigena FeLV, test imunodifuzije, RVK, ELISA, RIA i SNT.

LEUKOZA OVACA

U našoj zemlji prvi nalaz opisan 1969.godine (Đukić). Retko se javlja i otkriva se prilikom klanja, jer je ova leukoza asimptomatsko oboljenje. Promene su limfosarkomatozne i javljaju se u potkožnim limfnim čvorovima i u unutrašnjim organima. Dijagnoza se postavlja na osnovu hematološkog pregleda (limfocitoza) i serološki. Patomorfološke promene predstavljaju pouzdan dijagnostički nalaz.

PATOFIZIOLOGIJA HEMOSTAZNOG SISTEMA

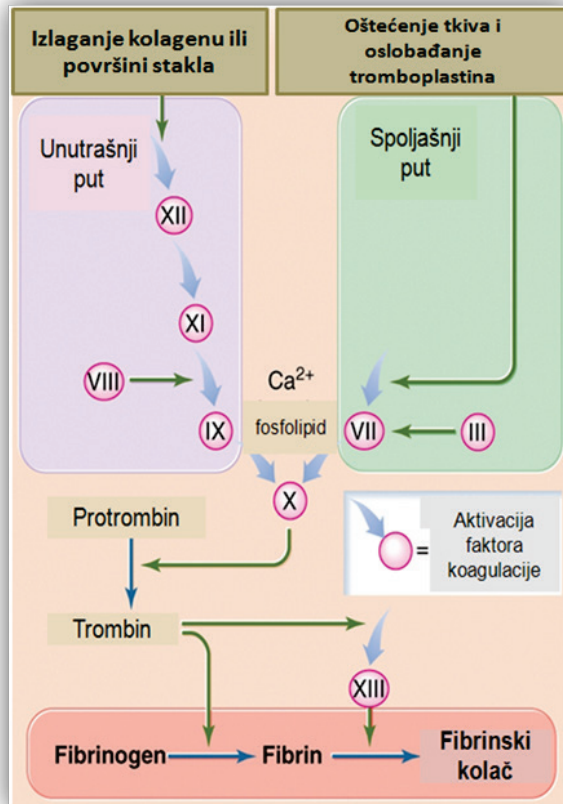
Hemostazni sistem ima nekoliko uloga u održavanju homeostaze organizma. Jedna od najznačajnijih uloga je zaustavljanje krvarenje iz povređenog ili oštećenog krvnog suda, a taj fiziološki proces se naziva hemostaza. Pored ove uloge značajno je i sprečavanje nastanka krvnog ugruška ili tromba unutar krvnih sudova i srčanih šupljina. Hemostazni sistem održava krv u tečnom stanju unutar srčano-sudovnog prostora. Za ostvarivanje ovih uloga hemostaznog sistema neophodno je očuvanje ravnoteže osnovnih komponenti hemostaznog sistema i usklađenost njihovih funkcija.

Osnovne komponente hemostaznog sistema su krvni sudovi, trombociti i plazmatski proteini. Plazmatski proteini se dele u tri grupe: 1. činioci koagulacije, 2. činioci fibrinolize i 3. inhibitori koagulacije i fibrinolize.

Od izuzetnog je značaja da se aktiviranje pojedinih komponenti hemostaznog sistema odvija lokalizovano, na samom mestu nastanka oštećenja krvnog suda da ne bi došlo do širenja procesa aktivacije što bi moglo da izazove veoma štetne posledice za ceo organizam. U cirkulaciji se komponente hemostaznog sistema nalaze u neaktivnom obliku, te je proces njihove aktivacije kaskadan ili stepenast. Aktivacija se vrši samo za onaj činilac čija je uloga i funkcionalnost potrebna u datom momentu, te odmah nakon obavljene funkcije datog činioca, što je obično i proteolitička aktivacija sledećeg činioca u nizu, dolazi do njegove inaktivacije, a aktivisani činilac nastavlja narednu aktivaciju, dok ne dođe do ostvarenja krajnjeg cilja ovog procesa a to je stvaranje odnosno formiranje krvnog ugruška. Krvni ugrušak dovodi do zaustavljanja krvarenja.

Mehanizam hemostaze

Hemostaza je proces kojim se zaustavlja krvarenje iz oštećenog krvnog suda i sprečava nastanak ugruška u krvnom sudu i srcu. Posle oštećenja krvnog suda dolazi do vazokonstrikcije, koja prolazno smanjuje protok a time i gubitak krvi iz povređenog krvnog suda. Nastanku vazokonstrikcije doprinose supstance koje nastaju u procesu aktivacije trombocita i stvaranja tromba. Serotonin je najvažniji vazokonstriktor on se oslobađa iz aktivisanih trombocita, zatim tromboksan A₂, koji nastaje kao produkt metabolizma arahidonske kiseline iz membrane trombocita, fibrinopeptid B, nastao delovanjem trombina na fibrinogen, kao i bradikinin.



Slika 38. Koagulacija krvi

U procesu hemostaze dolazi do preklapanja tri procesa: 1. Primarna hemostaza ili obrazovanje primarnog ugruška, 2. Koagulacija, 3. Fibrinoliza.

1. Primarna hemostaza ili obrazovanje primarnog ugruška. Trombociti koji se nalaze u cirkulaciji su neaktivni, a bivaju aktivisani ubrzo nakon čak i minimalnog oštećenja endotela i uključuju se u proces hemostaze. Na mestu oštećenja krvnog suda nakuplja se veliki broj trombocita, koji se vezuju za kolagen oštećenog krvnog suda, smešten u subendotelu naime dolazi do procesa adhezije trombocita, koja je prvi korak u formiranju ugruška, pri čemu slepljivanje trombocita u jednom sloju na mestu gde je oštećen endotel i tkivo subendotelne matriksa biva izloženo krvnoj struji, te dolazi do povezivanja trombocitnog receptora GpIb i subendotelne struktura pomoću Fon Vilebrandovog (von Willebrand) činioca. Ovaj faktor se deponuje ispod endotela u tankom sloju u zidu krvnog suda. Adhezija trombocita se odvija vezivanjem fon Vilebrandovog faktora za kolagen, a zatim se pomoću receptora GpIb pričvršćuje za trombocite. Fon Wilebrandov faktor je veliki glikoprotein, nađen je u alfa-granulama trombocita i u endotelu. Nakon adhezije dolazi do agregacije trombocita odnosno do međusobnog slepljivanja ili povezivanja trombocita jednih za druge u trombocitni čep. Trombocitni čep se ostvaruje povezivanjem trombocita molekulima fibrinogena koji se vezuju za eksponirani kompleks glikoproteina GpIIb/IIIa trombocitne membrane i predstavljaju receptore za koje se

vezuje fibrinogen. Na ovaj način formiran primarni ugrušak je nestabilan i lako se razlaže. Na mestu povrede trombociti se lepe za subendotelijum, počinju da se aktiviraju, što je rezultat kontakta sa kolagenom i prvoformiranim trombinom. Na ove trombocite lepe se drugi, koji se na taj način aktiviraju i oslobađaju supstance koje pojačavaju aktivaciju trombocita. Tokom aktivacije, trombociti menjaju oblik, postaju sferni sa mnogobrojnim pseudopodama. Time se povećava površina za adheziju, agregaciju i sekreciju. Kada se formira primarni ugrušak trombociti počinju da sekretuju sadržaj svojih granula. Prvo dolazi do pražnjenja α -granula u kojima se nalazi fibrinogen, fibroneklin, fon Vilebrandov faktor, V faktor koagulacije i mnogi drugi, a zatim guste granule iz kojih se oslobađaju ADP, ATP, Ca^{2+} i serotonin. Lizozomalne granule se prazne poslednje.

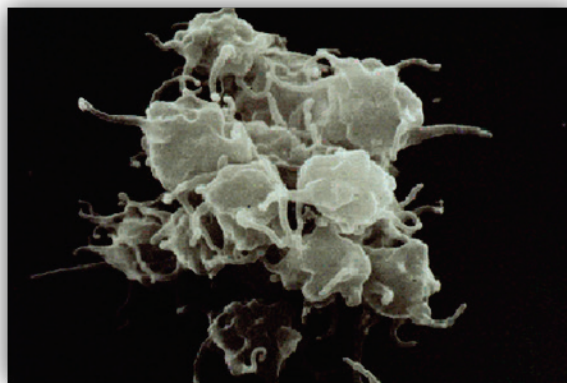
2. *Koagulacija* je drugi proces u hemostazi gde dolazi do prelaska primarnog ugroška koji je nestabilan u stabilan uzorak koji je ojačan fibrinom. Ovaj složen biohemijski proces je sastavljen iz niza kaskadnih proteolitičkih reakcija u koje se po određenom redosledu uključuju svi faktori koagulacije iz cirkulacije, a završava se stvaranjem fibrinskog ugruška. Krvni ugrušak nastaje sadejstvom činilaca prisutnih na površini oštećene ćelije kao i u cirkulišućoj krvi i strogo je lokalizovan i ograničen na mesto oštećenja krvnog suda, bez širenja u okolinu. Povećanjem koncentracije trombina na mestu gde je došlo do povrede, trombociti koji su dosta labavo slepljeni iz primarnog ugruška stvaraju stabilni ugrušak. Dolazi do konstrikcije mase slepljenih trombocita se te ugrušak postaje čvrst i kompaktno. U sastav krvnog ugruška ulaze trombociti, eritrociti i leukociti koji su uhvaćeni u fibrinsku mrežu nastalu na mestu oštećenja. Dolazi do aktivacije i sekrecije sadržaja trombocitnih granula, izazvana bilo sastojcima subendotelne matriksa, bilo solubilnim agonistima (ADP). Za učestvovanje trombocita u procesu koagulacije je značajna ekspresija trombocitnog fosfolipida i nastanak trombocitnog faktora 3 (pF3). U ovoj fazi je značajno ostvaranje dovoljnih količina trombina koji pretvara fibrinogen u fibrin procesom katalizacije i daje neophodnu čvrstinu ugrušku. Novoformirani fibrin je na trombocitima vezan preko receptorskog kompleksa Gp IIb/IIIa. Nakon protoka izvesnog vremena kao posledica skraćivanja fibrinskih vlakana koja su vezana za receptore trombocita javlja se retrakcije koagulumu. Usled kontrahovanja i skraćivanja fibrinskih vlakana dolazi do smanjenja ugruška, a uzrokovano je kontrakcijom aktomiozinskih molekula iz citoskeleta trombocita.

Proces *koagulacije krvi* je složen proces u kome se odvija niz reakcija kojima se proteolitičkom razgradnjom aktiviraju neaktivirani činioci koagulacije i prevode u aktivni oblik. Kao rezultat ovih reakcija dolazi do konverzije protrombina u trombin i nastanka fibrina. Koagulacioni proces deluje kao kaskada, pa se za objašnjenje procesa koagulacije koristi naziv kaskadna hipoteza. Pošto tkivni faktor nije prisutan u cirkulaciji, aktivacija FX delovanjem tkivnog faktora odnosno kompleksa TF-FVIIa je nazvana spoljašnji put koagulacije. Unutrašnji put koagulacije predstavlja aktivaciju činilaca koji su prisutni u cirkulišućoj krvi, a nastaje aktivacijom FIX pod dejstvom aktivisanog FXIa, koji je nastao delovanjem aktivisanog XIIa kao i kontaktnih činilaca - kalikreina i kinina. Koagulacioni proces je u znatnoj meri kontrolisan ćelijskim površinama, te je novi koncept i shvatanje procesa koagulacije nazvan ćelijski model.

Nakon povrede krvnog suda krvna struja dolazi u kontakt sa eksponiranim tkivnim faktorom, za njega se vezuje F VII i nastaje kompleks T F-FVIIa, koji na površini ćelije nosioca tkivnog

faktora aktivira istovremeno FX i FIX, koji u daljem toku procesa koagulacije imaju različite uloge. FXa uz sadejstvo kofaktora FVa konvertuje protrombin u trombin. Ovom reakcijom nastaju veoma male količine trombina, koje nisu dovoljne da dovedu do prelaska fibrinogena u fibrin. Ipak, iako male one su dovoljne da posluže kao okidač sledeće faze, kada dolazi do aktivacije trombocita, aktivacije dodatnih količina FVa, odvajanja FVIII od kompleksa fon Vilebrandovog činioc, njegovo aktivisanje i aktivisanje FXI. FXa i kompleks T F-FVIIa-FXa se inaktiviraju dejstvom inhibitoratktivnog faktora (TFPI-inhibitora tissue factor pathway inhibitor). Aktivisani činioci, nastali kao rezultat ove prve faze -faze inicijacije – vezuju se za površinu aktivisanih trombocita. Osnovna uloga FXa koji je nastao kao rezultat delovanja kompleksa T F-FVIIa je da obezbedi prve količine trombina dovoljne da iniciraju dalje reakcije koje će se odvijati na površini trombocita. Faktor IX nastao delovanjem kompleksa TF-FVIIa odvaja se od ćelije nosioca tkivnog faktora, vezuje se za površinu aktivisanih trombocita odmah pored svog kofaktora FVIIIa. Faktor IXa igra ključnu ulogu u posledičnoj eksploziji stvaranja trombina na trombocitnoj površini. Ova faza je faza amplifikacije.

Aktivisani trombocit je primarno mesto stvaranja trombina koje je zavisno od količine FIXa. Ovaj faktor koagulacije nastaje bilo delovanjem TF-FVIIa (što bi odgovaralo spoljašnjem putu aktivacije koagulacije) bilo delovanjem FXIa (što odgovara unutrašnjem putu koagulacije). F IXa uz sadejstvo F VIIIa deluje na dodatne količine FX iz okoline i aktivira ih na površini trombocita. Na ovaj način aktivisani FXa uz prisustvo kofaktora FVa dovodi do konverzije velike količine protrombina u trombin. Novonastala količina trombina je dovoljna za pretvaranje rastvorljivog fibrinogena u nerastvorljive fibrinske niti. Ovo je treća faza – faza propagacije.



Slika 39. Aktivirani trombocit

Brojni *inhibitorni činioci* svojim kontrolnim mehanizmima sprečavaju ekscesivnu koagulaciju odnosno propagaciju koagulacionog procesa dalje od mesta povrede krvnog suda. Najznačajniji inhibitor procesa koagulacije i inaktivator trombina je *antitrombin*, koji inaktivira svaki molekul trombina koji se nađe u cirkulaciji. Krvna struja odnosi aktivisane trombocite i

činiocce zgrušavanja i smanjuje njihovu koncentraciju na mestu formiranja ugruška, a ćelije jetre i mononuklearno-fagocitnog sistema uklanjaju aktivisane činioce koagulacije i fibrinolize. Nakon formiranja, hemostatski ugrušak se postepeno zamenjuje novim tkivom koje nastaje procesima zarastanja rane. Za nesmetano odvijanje ovog procesa, neophodna je prethodna razgradnju stvorenog ugruška, što je funkcija fibrinoliznog sistema. Centralnu ulogu u fibrinoliznom sistemu ima aktivni enzim, plazmin, koji nastaje iz prethodno neaktivnog plazminogena. Aktivacija plazminogena nastaje pod dejstvom tkivnog aktivatora plazminogena (tPA), dok je za njegovu inaktivaciju zadužen 2 - antiplazmin. Plazminogen i tPA se vezuju za fibrinogen i nakon stvaranja fibrina ostaju unutar ugruška, zaštićeni od inhibitornog delovanja a₂ - antiplazmina, obezbeđujući razgradnju krvnog ugruška. Poremećaji hemostaznog sistema ispoljavaju se smanjenjem odnosno nedovoljnom funkcijom bilo koje od komponenti hemostaznog sistema, što se ispoljava pojavom hemoragijskih sindroma, ili suprotnim poremećajem pojačanom funkcijom, kada nastaju tromboze. Najteži poremećaji funkcije hemostaznog sistema ispoljavaju se istovremenim postojanjem krvarenja i tromboza, odnosno složenog trombo-hemoragijskog poremećaja.

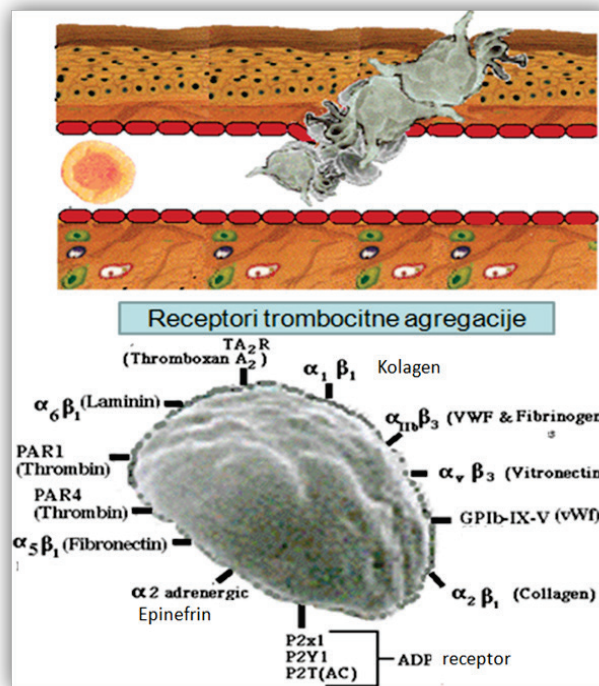
Kao što je pomenuto značajnu ulogu u procesu koagulacije krvi imaju faktori koagulacije. Faktori koagulacije su proteini iz grupe lipoproteina i Ca²⁺ joni. Obeležavaju se rimskim brojevima od I do XIII (faktor VI ne postoji) a brojeve su dobijali redosledom kojim su faktori otkrivani i ne odnose se na redosled reakcija u procesu koagulacije. Grupisani su u nekoliko grupa u odnosu na funkciju koju obavljaju.

Kontaktilni aktivacioni faktori proenzimi serin proteaza: faktor XII, prekalikrein, faktor XI i visokomolekularni kininogen. Visokomolekulski kininogen u plazmi formira komplekse sa prekalikreinom i XI faktorom koagulacije. Vitamin K zavisni proteini, koji su proenzimi serin proteaza koji sadrže ostatke γ -karboksiglutaminske kiseline. Vitamin K deluje u posttranslacionoj reakciji u kojoj se na amino kraju ovih proteina dodaje jedna karboksilna grupa i to na γ -ugljenik glutaminske kiseline. Na taj način se stvara mesto za vezivanje kalcijuma, čime ovi proenzimi dobijaju strukturnu konformaciju koja je potrebna za njihovu hemostatsku funkciju. U ovu grupu ubrajamo faktore VII, IX, X faktor i trombin. Protein C, koji se isto tako ubraja u ovu grupu, je antikoagulantni enzim.

Kofaktori koji učestvuju u obrazovanju kompleksa enzim – kofaktor i delimo ih u dve podgrupe: a) *strukturne komponente ćelijske membrane: tkivni faktor i fosfolipid*. Tkivni faktor ili tkivni tromboplastin-lipoprotein se satoji od fosfolipida i proteina. Normalno se nalazi na površini nekih ćelija, a posle povrede može da se indukuje i na površini ćelija (endotelne, mišićne i druge). Kofaktor je za VII faktor. Fosfolipid (FL) se nalazi na površini aktiviranih trombocita, a u manjoj količini i na endotelnim ćelijama. Kofaktor je za IXa i Xa faktor. b) *rastvorljivi proteinski faktori, a to su faktor VIII i faktor V*. Oni su neaktivni u nativnom stanju, a proteolizom pomoću trombina i faktora Xa konvertuju se u aktivnu formu kofaktora. Faktori koji učestvuju u stvaranju i nagomilavanju fibrina. To su fibrinogen i faktor XIII. Faktor VIII je transpeptidaza koja katalizuje reakcije obrazovanja kovalentnih veza između susednih molekula fibrina, kao i njegovo vezivanje za proteine međućelijskog matriksa.

Svi faktori koagulacije se sintetišu u jetri,osim faktora VIII, koji se sintetetiše u endotelnim ćelijama heparičnih sinusoida, mononuklearnim ćelijama bubrega, slezine i alveolarnim makrofagima.

3. *Fibrinoliza* je treći proces koji se preklapa u procesu hemostaze, pri kome se uvećavanjem fibrinskog ugruška započinje razlaganje fibrina i ograničavanje ugruška na mesto povrede krvnog suda. Suprotno procesu koji se naziva hemostaze, patološko stanje tromboze karakteriše poremećaj zgrušavanja koji dovodi do formiranja ugruška koji delimično ili potpuno prekida protok krvi kroz zahvaćeni krvni sud, uz uvek opasnost da se deo ugruška otkine i postane embolus.



Slika 40. Receptori trombocitne agregacije

Uloga endotelnih ćelija u supresiji hemostaze

Kada govorimo o hemostazi treba navesti i ulogu endotelnih ćelija u supresiji hemostaze. Endotelne ćelije krvnih sudova u odsustvu povrede krvnog suda, suprimiraju hemostatske reakcije: svojim položajem, fizičkim razdvajanjem krvi od materija koje se nalaze u unutrašnjosti zida krvnog suda, a koje mogu da aktiviraju trombocite i započnu koagulaciju krvi, sintezom i oslobađanjem prostaciklina (PGI₂) i azot oksida (NO), koji su vazodilatatori i inhibitori agregacije trombocita i mestima na površini endotela gde se vezuje trombina, a koja su bitna za odvijanje reakcija koje zaustavljaju koagulaciju krvi. Značajno mesto zauzima i protein visokog

afiniteta za koji se vezuje trombin trombomodulin. Vezivanjem trombina za trombomodulin menja se enzimski specifičnost trombina, i on stiče sposobnost da aktivira protein C, koji ima sposobnost da razloži Va faktor koagulacije i VIIIa faktor koagulacije. Na površini endotelnih ćelija krvnih sudova identifikovani su proteoglikani (molekuli slični heparinu), to su mesta za vezivanje antitrombina III, koji neutrališe trombin i druge enzime koagulacije (IXa faktor koagulacije, Xa faktor koagulacije i XIa faktor koagulacije).

Hemoragijski sindromi

Poremećaji hemostaznog sistema koji se ispoljavaju pojavom spontanijih krvarenja ili produženim i obilnim krvarenjima nakon povređivanja mogu nastati kao posledica nenormalnosti građe ili funkcije krvnih sudova, kvantitativnog i kvalitativnog poremećaja trombocita poremećaja koagulacije krvi i poremećaja fibrinolize. Ovi poremećaji se mogu javiti na svakom od opisanih nivoa hemostaze. Klinički se hemoragijski sindromi najčešće manifestuju pojavom krvarenja u koži i sluznicama u vidu tačkastih krvarenja tzv. petehije i ehimoze. Krvarenja u koži se naziva purpura, a hemoragije koje su posledica promena u zidu krvnih sudova, zovu se netrombocitopenične purpure. Ovi poremećaji su česti i obično ne izazivaju velike probleme. U nekim slučajevima hemoragije mogu biti i teške, posebno ako se odigravaju u mišici ma ili zglobovima. Krvarenja iz sluznice nosa (epistaksa), iz sluznice desni (gingivoragia), materice (menoragia i metroragia), digestivnog trakta (hematemeza, melena, enteroragia), urinarnom traktu (hematuria), iskašljavanje krvi (hemoptizija) krvarenja u zglobovima (hemartrosa) i mišićima su najčešći znaci hemoragijskog sindroma. Broj trombocita i vreme krvarenja su u granicama normale.

Najčešća oštećenja krvnih sudova se javljaju: u bakterijskim infekcijama (vaskulitis, DIK), pod dejstvom različitih lekova koji deluju kao hapteni i izazivaju stvaranje antigen/antitelo komplekse koji se deponuju u zidovima krvnih sudova (hipersenzitivni vaskulitisi), deficit vitamina C dovodi do krvarenja, usled poremećaja u sintezi kolagena, smeštenih u subendotelu atrofija kolagena kod starih životinja je razlog krvarenja iz krvnih sudova i kod Kušingovog sindroma, zbog pojačane sinteze kortikosteroida, dolazi do pojačanog razlaganja proteina na periferiji i gubitka perivaskularnog potpornog tkiva i javljaju krvarenja u koži i sluznicama.

Poremećaji hemostaznog sistema mogu biti urođeni ili stečeni, a svi hemoragijski sindromi se mogu svrstati u tri grupe, a to su: vaskulni hemoragijski sindromi, trombocitni hemoragijski sindromi i koagulopatije.

Osnovni laboratorijski orijentacioni testovi za ispitivanje hemostaznog sistema su vreme krvarenja, broj trombocita, aktivisano tromboplastinsko vreme (aPTT), protrombinsko vreme (PTT) i trombinsko vreme (TT) dalja ispitivanja podrazumevaju primenu specifičnih testova, koji ispituju funkciju trombocita, određivanje nivoa pojedinih faktora koagulacije i ispitivanje fibrinoliznog sistema.

Trombocitni hemoragijski sindromi

Trombociti su najmanje krvne ćelije, veličine od 30-100 nm, nastaju fragmentacijom citoplazme megakariocita, najvećih ćelija kostne srži, iz matičnih ćelija opredeljenih za megakariocitopoezu (CFU-GEMM). Fragmentacija citoplazme megakariocita odvija se u kostnoj srži i u plućnoj cirkulaciji. U toku diferencijacije i maturacije megakariocita od megakarioblasta, jedra podležu deobama, tzv. endomitozama, a citoplazma se ne deli. Posle deobe stvara se ćelija sa velikim brojem jedara. Megakariociti sazrevaju pod uticajem različitih faktora rasta. Meg-CSF (*engl. megakaryocyte colony stimulating faktor*), i manje specifičnih faktora rasta drugih ćelijskih linija, GM-CSF (granulocitno monocitni faktor rasta), G-CSF (granulocitni faktor rasta), IL-3 (interleukin-3), IL-6 i trombopoetin (TPO). Međusobno se razlikuju po svojoj veličini, koja zavisi od brzine fragmentacije, potrebe za trombocitima i mesta gde se proces odigrava. Cirkulišu u perifernoj krvi 8-9 dana nakon čega ih odstranjuju ćelije mononuklearno-fagocitnog sistema. Trombociti nemaju jedro, ali sadrže druge ćelijske organele: mitohondrije, mikrotubule, glikogenske granule, Golđi cisterne, ribosome i lizosome a u citoplazmi dva tipa sekretornih granula koje sadrže različita jedinjenja, neophodna za učešće trombocita u hemostazi i inflamaciji. Razlikujemo, guste granule, koje sadrže neproteinske komponente značajne u procesu aktivacije trombocita. ATP, ADP, GTP, GDP, Ca²⁺ joni i serotonin i alfa granule, koje sadrže raznovrsne proteine specifične za trombocite (faktor trombocita 4-β-tromboglobulin i bazni protein). Prisustvo ovih granula u plazmi se koristi kao marker intravaskularne aktivacije krvnih pločica. Trombociti sadrže i faktore koagulacije (fibrinogen, faktor V i faktor VIII), katjonske proteine (mitogeni faktor, faktor propustljivosti, baktericidni faktor i hemotoksički faktor za leukocite), faktore rasta, albumin i fibronektin. U trombocitima je posle mišićnih ćelija prvo otkriveno prisustvo aktomiozina.

Membrana trombocita. Značajnu komponentu membrane trombocita čine lipidi., od kojih su 80% fosfolipidi, a 20% su neutralni lipidi. U sastavu membrane trombocita se nalazi i slobodni holesterol zajedno smešten sa vitaminom E, i on utiče na njenu viskoznost. Glavna komponenta fosfolipida je arahidonska kiselina, prekursor za sintezu eikosanoida u toku aktivacije trombocita. Na membrani trombocitase nalaze brojni specifični receptori, neophodni za ostvarivanje njihove fiziološke uloge. Za njih se vezuju: trombin, fibrinogen, faktor aktivacije trombocita (PAF), vazopresin, prostaglandini, tromboksani, fon Vilebranelov faktor, kolagena vlakna i fibronektin.

Trombociti na više načina učestvuju u hemostazi krvi. Oni se u dodiru sa kolagenim vlaknima povređenog krvnog suda i fon Vilebrandovim faktorom endotelijuma, priljubljuju uz njih odnosno dolazi do adhezije. Nakon vezivanja za kolagen, počinje njihova aktivacija, koju mogu da izazovu i trombin i ADP. Posle aktivacije dolazi do agregacije trombocita, a stimuliše faktor aktivacije trombocita PAF (*engl. platelet activating factor*). On je lipid, luče ga neutrofili, makrofagi i sami trombociti omogućavaju sintezu tromboksana A₂. Obrazuje se primarni trombocitni čep a oslobođeni serotonin i tromboksan A₂ dovode do konstrikcije ozleđenog krvnog suda. U dodiru sa oštećenim tkivom trombociti oslobađaju fosfolipide (trombocitni faktor 3), a neophodni su i u procesu retrakcije koagulumu.

Tabela 3. Prosečan broj trombocita kod različitih vrsta životinja

<i>Vrsta</i>	<i>Broj trombocita (10⁹/L)</i>	<i>Vrsta</i>	<i>Broj trombocita (10⁹/L)</i>
Pas	300	Koza	450
Mačka	450	Konj	225
Krava	500	Svinja	520
Ovca	400		

Poremećaj trombocita može da se ispolji kao smanjenje njihovog broja - trombocitopenija, poremećaj trombocitne funkcije uz normalan broj trombocita - trombocitopatija i povećanje broja trombocita-trombocitoza. U kvantitativne poremećaje se ubrajaju trombocitopenija i trombocitoza a u kvalitativne trombocitopatija.

Trombocitopenije

Trombocitopenija predstavlja najčešće poremećaje trombocita odnosno smanjenje broja trombocita u krvi ispod $100 \times 10^9/L$. Ukoliko postoji smanjenje broja trombocita do $50 \times 10^9/L$, dolazi do krvarenja posle trauma, dok se spontana krvarenja javljaju tek pri padu broja trombocita ispod $20 \times 10^9/L$. Proizvodnja trombocita je oštećena u stanjima aplazije kostne srži, displazije i kada je kostna srž infiltrirana drugim ćelijama. Izolovan poremećaj proizvodnje trombocita van oštećenja ostalih krvnih loza retko se sreće. Trombocitopenije zbog smanjene proizvodnje trombocita mogu biti nasledne i stečene. Nasledne se ispoljavaju hemoragijskim sindromom odmah po rođenju a stečene se mogu podeliti u nekoliko grupa u zavisnosti od uzroka njihovog nastanka pa razlikujemo: trombocitopenije izazvane lekovima, infektivne trombocitopenije, imune trombocitopenije, izoimune trombocitopenije, idiopatske - trombocitopenične purpуре, trombocitopenije izazvane preraspodelom trombocita, trombocitopenije izazvane pojačanim iskorišćavanjem trombocita, trombocitopenije izazvane neoplazijom i dilucione trombocitopenije.

Trombocitopenije izazvane lekovima – Brojni lekovi kao što su antibiotici, antiinflamatorni lekovi, kardiovaskularni lekovi i hormoni, mogu da izazovu supresiju kostne srži i trombocitopeniju a takođe da izazivaju poremećaj u stvaranju trombocita ili ubrzavaju njihovo razaranje. Lekovi koj se direktno povezuju sa aplazijom kostne srži su hloramfenikol, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, antiepileptici i soli zalata. Korišćenje estrogena u terapijske svrhe dovodi do vrlo teških sporednih efekata-aplastična pancitopenija, koja je pored anemije i leukopenije praćena i teškom trombocitopenijom. Klinički znaci – slabost životinja, petehije, bledilo vidljivih sluznica i dijareja sa primesama krvi. Prognoza je vrlo nepovoljna ukoliko trombocitopenija traje duže od dve nedelje. Kod obolelih životinja smrt nastupa zbog teške leukopenije. Terapija citokinima, posebno granulocitnim stimulišućim faktorom (G-CSF) u dozi

od 50 g/kg telesne mase, IL-6 i trombopoetinom. Trombocitopenija obično nastaje 1-2 nedelje nakon uzimanja lekai posredovana je imunoglobulinima IgG .Broj trombocita se obično normalizuje nekoliko dana nakon prestanka uzimanja leka.

Infektivne trombocitopenije - Ove trombocitopenije izazivaju: virusi (adeno,corona, herpes, parvo, i retro virusi), bakterije (*Rickettsiae, Ehrlichiae, Leptospire, Salmonellae*) i protozoe (*Babesia spp.,Toxoplasma gondii*). Virusi oštećuju progenitorske ćelije i javlja se smanjeno stvaranja megakariocita u kostnoj srži koje dovodi do virusnih trombocitopenija.Oni mogu da dovedu i do pojačane destrukcije trombocita a i da dovedu do stvaranja antigen-antitelo kompleksa što takođe dovodi do pojave ove trombocitopenije. Rikecije takođe dovode do trombocitopenije.One prvo oštećuju endotelne ćelije domaćina i izazivaju nekrotski vaskulilis. Zbog promena endotela kapilara aktiviraju se trombociti i fibrinolitički proces, dovodeći do trombocitopenije sa klinički manifestnim petehijama i mogućim DIK-om. Erlihije kod pasa izazivaju akutno, subakutno ili hronično oboljenje koje izaziva trombocitopeniju. U akutnoj fazi bolesti karakteristične su hemoragije, posebno jednostrano krvarenje iz nosa i na sluznicama u vidu petehija ili purpura. U hroničnoj fazi navedene promene i su zraženije i teže, odnosno izražene su veće hemoragije.

Imune trombocitopenije - Nastaju kao posledica stvaranja antitela protiv antigena trombocitne membrane ili protiv stranih antigena najčešće virusnih koji su adsorbovani na trombocitnu membranu ili se kao imuni kompleksi vezuju za trombocite. Antitela protiv trombocitaci vezuju se za epitope njihove plazmine membrane, a zatim dolazi do fagocitoze ili razaranja ovako opsonizovanih trombocita. Te trombocite uklanjaju ćelije mononuklearnog fagocitnog sistema jetre ili slezine u zavisnosti od vrste antitela. Najčešći su uzrok teških trombocitopenija kod pasa i konja.Vek trombocita a u kostnoj srži se nalazi povećan broj megakariocita.je jako skraćen. Etiologija ovih oblika trombocitopenija nije sasvim jasna, ali prisustvo antitrombocitnih antitela ukazuje na neoplazije, infekcije, dejstvo lekova i autoimune bolesti.

Izoimune trombocitopenije - Javljaju se posle prelaska majčinih antitela u cirkulaciju novorođenčeta posle uzimanja kolostruma. Najčešće se javljaju kod prasadi. Ova trombocitopenija se javlja u dve faze. Početna faza traje 1-3 dana po rođenju, kao rezultat razaranja opsonizovanih trombocita a prasad koja prežive prvu krizu, u uzrastu od 10-14 dana, ulaze u mnogo jaču trombocitopeničnu fazu, kada su napadnuti megakariociti i njihovi prekursori u kostnoj srži. Ponekad može doći do pojave generalizovanih petehija i ehimoza. Ova bolest često ima fatalan ishod.

Idiopatske trombocitopenične purpure - Kod ove hronične autoimune bolesti, dolazi do pojave razaranja trombocita formiranjem antitrombocitnih antitela. Autoantitela su usmerena ka glikoproteinima Gp IIb/IIIa ili Ib-IX i pripadaju klasama IgG i IgM. Razaranje trombocita vrše ćelije monocitno/makrofagnog sistema. Pošto ovi glikoproteini učestvuju u procesu koagulacije, dolazi do njenog poremećaja.

Trombocitopenične purpure najčešće su kod pasa i konja.Početak bolesti je postepen i ispoljava se pojavom petehija i ekhimoza po koži, ponavljanim epistaksama i menometroragijama.Kod težih oblika dolazi do krvarenja u gastrointestinalnom traktu hematurije.

Trombocitopenija izazvana preraspodelom trombocita - Do ove trombocitopenije dolazi zbog prelaska trombocita u slezinu. U slezini se nalazi oko 30% trombocita, koji se po potrebi mogu brzo mobilisati. Povećano deponovanje trombocita u slezini se javlja kod splenomegalije (do 90%) i kod hipersplenizma. Postoje zabeleženi i slučajevi trombocitopenije uzrokovane hepatomegalijom gde dolazi do mobilizacije i deponovanja trombocita u jetri.

Trombocitopenija izazvana pojačanim iskorišćavanjem trombocita - Ova trombocitopenija je izazvana pojačanim trošenjem trombocita zbog njihove aktivacije. Aktivirani trombociti se vezuju za različite površine i započinju agregaciju, koja je često indukovana inflamacijom.

Trombocitopenija izazvana neoplazijom – Ova trombocitopenija je posledica postojanja neoplazmi u organizmu životinje. Sarkomi, karcinomi i limfoproliferativne i mijeloproliferativne bolesti često su praćeni trombocitopenijom. Dolazi do pojave patogenetskih mehanizama koji obuhvataju sekvestracije trombocita u slezini, jetri i velikim vaskularnim tumorima, smanjeno stvaranje trombocita kod tumora koji stvaraju estrogen i kod hemoterapije i pojačano gubljenje trombocita kod hemoragija izazvanih tumorima.

Dilucione trombocitopenije - Ove trombocitopenije se javljaju posle obimnih transfuzija konzervirane krvi. Ukoliko je krv čuvana duže od 24 časa, u njoj nema vijabilnih trombocita, koji kao veoma osetljive ćelije prilikom stajanja propadaju. Do propadanja trombocita dolazi u konzervisanoj krvi a samo držanjem koncentrata na mešalici za trombocite, trombociti mogu biti vijabilni 3-5 dana u zavisnosti od konzervansa.

Na osnovu broja trombocita razlikujemo umerenu trombocitopeniju ($50-150 \times 10^9$), trombocitopeniju srednjeg stepena ($30-50 \times 10^9$), tešku trombocitopeniju ($10-30 \times 10^9$) i vrlo tešku trombocitopeniju (10×10^9). Kliničke manifestacije trombocitopenija su vrlo promenljive i nespecifične. Kao što smo naveli kod hemoragijskih sindroma javljaju se krvarenja u koži i sluznicama u vidu ehimoza, petehija i purpura, produženo estralno krvarenje, krvarenje iz nosa, desni, pojava melene (nalaz svarene krvi u stolici), hematurija, krvarenje u meka tkiva. Kod trombocitopenija se kod životinja mogu javiti i intrakranijalna krvarenja, koja mogu da ugroze život životinje.

Trombocitoze

Trombocitoze su stanja povećanog broja trombocita iznad referentne vrednosti. Obično su posledica pojačanog stvaranja trombocita. Prema etiologiji trombocitoza može biti primarna, gde spadaju trombocitoze u mijeloproliferativnim bolestima i sekundarna u kojoj broj povećanja trombocita prati druge bolesti.

Primarna (esencijalna) trombocitoza je klonski poremećaj matične ćelije hematopoeze nepoznate etiologije. Ona je autonomni mijeloproliferativni poremećaj, koji nastaje kao primarna bolest kostne srži. U perifernoj krvi postoji trombocitoza a u kostnoj srži se nalazi veliki broj izrazito velikih megakariocita. Klinički se ispoljava u zavisnosti od broja i funkcije trombocita.

Sekundarne trombocitoze se javljaju kao fiziološki odgovor organizma ili se razvijaju kao posledica bolesti (reaktivna trombocitoza). U oba slučaja povećanje broja trombocita je umereno, asimptomatsko i ne traje dugo.

Fiziološka sekundarna trombocitoza javlja se usled pojačane mobilizacije trombocita iz slezine i pluća. Mobilizacija iz pluća obično nastaje za vreme umerene mišićne aktivnosti, dok se za vreme intenzivnog mišićnog rada aktiviraju oba depoa.

Reaktivna trombocitoza se javlja kod životinja sa hroničnim inflamatornim bolestima (tuberkuloza, ciroza jetre) u periodu rekonvalescencije od akutnih infekcija, kod akutnih hemoragija i malignih tumora i kod splenektomije, Kušingove bolesti, terapije glukokortikoidima. Kod navedenih stanja stvaranje trombocita se povećava usled povećane koncentracije plazmatskog trombopoetina. U kostnoj srži se povećava broj megakariocita. Ovaj oblik reaktivne trombocitoze traje danima, za razliku od fiziološke, koja je prolazna i kratkotrajna, i kod koje se broj trci normalizuje u roku od tridesetak minuta. Reaktivna trombocitoza uglavnom ne izaziva kliničke manifestacije, mada ponekad može da dovede do venske tromboze.

Trombocitopatije

Kvalitativni poremećaji funkcije trombocita su trombocitopatije koje mogu biti nasledni i stečeni. Receptori trombocita koji omogućavaju njihovo učešće u procesu athezije i agregacije su smešteni na glikoproteinima GPIb-IX i GPIIb/IIIa. Nasledni defekti u građi ovih glikoproteina dovode do oštećenja trombocitne funkcije i poremećaja athezije trombocita ukoliko je oštećen GPIb-IX ili poremećaja agregacije ukoliko je oštećen GPIIb/IIIa.

Nasledni poremećaji su retki kod domaćih životinja, dijagnostikovani kod pasa, goveda i kod životinja sa Čediak-Higaši (*engl. Chediak - Higashi*) sindromom. Ovi poremećaji se ubrajaju u promene funkcije trombocita usled nedostatka glikoproteinskih receptora u njihovoj membrani, ili u sekrelorne poremećaje i autozomno su recesivni. Heterozigoti su asimptomatični, a kod homozigota klinički znaci podsećaju na trombocitopenije. Variraju od vrlo blagih do teških, pogoršavaju se pod delovanjem traume, stresa ili hirurške intervencije. vreme krvarenja je produženo, bez obzira na normalan broj trombocita, jer su athezija i agregacija postojećih trombocita promenjene.

Stečeni poremećaji su česti i nastaju kao posledica delovanja lekova ili kod nekih bolesti. Trombocitopatije, izazivaju najčešće aspirin i drugi nesteroidni inflamatorni preparati. Aspirin je blokator ciklooksigenaze i onemogućava sintezu prostaglandina, koji učestvuju u agregaciji i sekreciji aktiviranih trombocita zato se aspirin koristi kod pacijenata koji su preležali srčani infarkt. Bolesti sa promenjenom funkcijom trombocita su brojne. Hronične bubrežne bolesti dovode do promenjene funkcije trombocita zbog akumulacije toksičnih metabolita ili poremećaja u sintezi proslaglandina u endotelnim ćelijama i trombocitima. Kod hroničnih bolesti jetre javlja se disfunkcija trombocita kao posledica smanjenja broja trombocitnih receptora.

Fon Vilebrandova bolest (Morbus von Willebrand) – Najčešći je nasledni poremećaj hemostaze u kome istovremeno postoji različit stepen oštećenja primarne hemostaze i koagulacije

kod domaćih životinja. Obuhvata heterogenu grupu poremećaja koji su posledica kvantitativnog ili kvalitativnog poremećaja Fon Vilebrandovog faktora (vWf) koji je neophodan za normalno odvijanje hemostaze. Omogućava adheziju trombocita za kolagena vlakna subendotela, služi i kao nosač VIII faktora koagulacije, pojačavajući njegovu stabilnost. Poluživot faktora VIII u cirkulaciji, ukoliko je vezan za vWf je 12 časova, a samo 2,4 časa ako je vWf odsutan. Različiti geni kodiraju za ova dva proteina i sintetišu ih različite ćelije. Fon Vilebrandov faktor sintetišu endotelne ćelije i megakariociti, a VIII faktor endotelne ćelije hepatičnih sinusoida, mononuklearne ćelije bubrega i slezine i alveolarni makrofagi. Fon Vilebrandova bolest opisana je kod preko 50 rasa pasa. Javlja se kod dobermana, nemačkih ovčara, zlatnih retrievera, šnaucera. Otkrivena kod svinja, zečeva, mačaka i konja. Kod nekih jedinki oboljenje je nasledno, autozomno dominantno, a kod drugih sa izazetkom tipa III autozomno recesivno. Tip III je najređi i najteži oblik u kome osim nedostatka Fon Vilebrandovog činioca postoji i težak nedostatak FVIII koagulacije što pored krvarenja u kožu i sluzokože uzrokuje i krvarenja u zglobove, kao kod osoba sa klasičnom hemofilijom. Koncentracija fon Vilebrandovog faktora može biti blago smanjena ili je potpuno odsutan iz cirkulacije. Klinički znaci bolesti variraju od asimptomatskih do veoma teških, u zavisnosti od stepena deficijentnosti fon Vilebrandovog faktora. Klinički znaci su isti kao kod trombocitopenije. Fon Vilebrandovog faktora (VWF). VWF je multimerni glikoprotein koji se sintetiše u endotelnim ćelijama i megakariocitima a gen koji kodira njegovu sintezu se nalazi na hromozomu 12. VWF ima važnu ulogu u procesu adhezije trombocita na subendotelne strukture, naime proces adhezije trombocita je posredovan VW faktorom, koji se jednim svojim receptorom vezuje za kolagen oštećenog subendotelijuma, a sa druge strane za GPIb trombocitne membrane. Druga uloga VWF je ta što je on nosilac FVIII u cirkulaciji i obezbeđuje njegovo prisustvo na ćelijskim površinama gde je FVIII neophodan u procesu koagulacije krvi. Bolest se uobičajeno manifestuje krvarenjem u kožu i sluzokože, najčešće se javlja epistaksa zatim po učestalosti hematomi, menoragije i gingivoragije. Hematurija i gastrointestinalna krvarenja su ređe manifestacije bolesti. Krvarenja se javljaju nakon povrede, hirurških intervencija, vađenja zuba ili posle porođaja. Ova heterogena bolest je klasifikovana u tri tipa. Tip 1 i tip 3 su kvantitativni deficiti, gde postoji podjednako sniženje antigena i aktivnosti VWF i FVIII, dok tip 2 predstavlja kvalitativni defekt u sintezi VWF, gde najčešće nedostaju multimeri velike molekulske mase. Vreme krvarenja može biti produženo, postoji različit stepen produženja aktivisanog parcijalnog tromboplastinskog vremena, zavisno od nivoa FVIII, snižen je nivo antigena i aktivnosti Fon Vilebrandovog činioca. Ispitivanjem agregabilnosti trombocita ne dobija se kriva agregacije uz dodatak ristocetina. U specijalizovanim laboratorijama utvrđuje se multimerna struktura Fon Vilebrandovog faktora.

Poremećaji koagulacije krvi

Poremećaji koagulacije krvi nastaju usled nedostatka ili smanjenja aktivnosti jednog ili više činilaca koagulacije. Danas je poznato da postoje nedostaci svakog od poznatih faktora koagulacije krvi, te da oni svojim nedostacima dovode do pojava hemoragičnih dijateza.

Najčešće se javljaju velike ehimoze ili hematomi posle ozlede ili se na kon oštećenja tkiva javlja produženo krvarenje. Najčešća se javljaju krvarenja u gastrointestinalnom, urinarnom traktu i u zglobovima, te se posledično javlja šepavost životinje. Poremećaji koagulacije krvi mogu biti **nasledni** ili **stečeni**. Nasledni poremećaji se javljaju kao posledica smanjene sinteze pojedinih činilaca koagulacije ili sinteze nefunkcionalnih molekula. Ovi poremećaji se manifestuju kao nedostatak funkcionalne aktivnosti jednog činioca koagulacije, a stečeni poremećaji nastaju kao posledica nedostatka više činilaca koagulacije. Pošto je nasleđivanje većine koagulopatija autozomno recesivno, ove bolesti su izuzetno retke. Češće se javljaju koagulopatije koje se nasleđuju autozomno dominantno kao što su Fon Vilebrandova bolest i disfibrinogenemija kao i recesivno vezano za X hromozom hemofilija A i B. Karakteristika naslednih koagulopatija je krvarenje u mišiće, zglobove i telesne šupljine. Ova krvarenja mogu da traju veoma dugo te se mogu meriti satima ili danima nakon što je došlo do povrede. Nasledne koagulopatije, koje kako smo naveli spadaju u retke bolesti iako retke, predstavljaju značajan medicinski problem zbog pojave ponovnih epizoda teških krvarenja i nastanka invalidnosti kod životinja.

Nasledni poremećaji koagulacije krvi

Hemofilija A je bolest koja se javlja zbog naslednog nedostatka faktora VIII. Naziva se još i klasična hemofilija a ubraja se u najčešće nasledni poremećaje koagulacionih proteina. Nasleđuje se preko X hromozoma vezano recesivno odnosno polno-vezano. U plazmi se VIII faktor koagulacije, nalazi u kompleksu sa Fon Vilebrandovim faktorom, a za normalnu koagulaciju krvi neophodan je nivo FVIII od najmanje 25% aktivnosti. Ukoliko postoji nedostatak, FVIII dolazi do usporavanja ili onemogućavanja aktivaciju FX i stvaranja trombina, što dovodi do nedovoljnog stvaranja fibrina, odnosno nemogućnosti stvaranja hemostatskog ugruška. Sa plazmatskim nivoom FVIII direktno korelira težina kliničke slike kod hemofilije. Glavna karakteristika bolesti su dugotrajna krvarenja izazvana minimalnim povredama. Najčešća krvarenja u hemofiliji su krvarenja u zglobove, takozvane hemartroze, a javljaju se i krvarenja i u mekim tkivima i mišićima. Ova krvarenja potiču iz sinovijalnih krvnih sudova, a praćena su jakim bolovima. Zahvaćeni zglobovi kod životinja su otečeni i imaju ograničenu pokretljivost. Zbog nepotpune resorpcija krvi iz zglobnog prostora, dolazi do nastanka zapaljenja sinovijalne ovojnice. Kao posledica ponovljenih krvarenjima, nastaje zadebljane i sinovijalne opne, dolazi do erozije hijaline hrskavice, do razvoaj fibroze i kasnije ankiloze zgloba uz atrofiju okolne muskulature. Kod životinja su krvarenja najčešće izazvana hirurškim intervencijama, vakcinacijom, estrusom, i drugim. Od ovog oboljenja oboljevaju mužjaci, a ženke su prenosioci bolesti. Ženke veoma retko oboljevaju od ove bolesti, osim, kada se ženke prenosioci pare sa obolelim mužjacima. U slučaju blagog oblika bolesti, životinje mogu da dožive polnu zrelost. Od ovog recesivnog oboljenja najčešće oboljevaju psi, ali i mačke, a javlja se i kod konja i goveda. Kod pasa se kao prvi klinički znaci ove bolesti, javljaju krvarenja u gingivama pri izbijanju stalnih zuba. Ekhimoze i petehije su odsutne ali se kao zajednički klinički znaci javljaju povratna ili šetajuća hromost, koja se javlja zbog krvarenja u zglobovima. Javljaju se i supkutani i intramuskularni hematomi, koji nastaju zbog trauma. Kod obolelih životinja često dolazi i do

pojave povratne melene i hematurija, a javljaju se i produžena estrusna ili postpartalna krvarenja. Često smrt može da nastupi odmah po rođenju, kada dođe do presecanja pupčane vrpce. Ukoliko se krvavljenja kod starijih životinja javljaju se krvarenja kao posledica mehaničkih ozleda, ona veoma često mogu da dovedu do smrti životinje. Kod mačaka se hemofilija A javlja u vidu blagog poremećaja, koji se ponekad neprepoznaje, sve do momenta nastanka teške traume ili u slučaju potrebe hirurške intervencije. Teška trauma i hirurška intervencija mogu da dovedu do pojave produženog krvarenja. Hemofilija A kod konja a naročito kod mladih živorinja, može da izazove teška krvarenja. Laboratorijskim ispitivanjem hemostaznog sistema u hemofiliji nalazi se produženo aktivisano parcijalno tromboplastinsko vreme, što zahteva određivanje nivoa aktivnosti pojedinačnih dinilaca koagulacije unutrašnjeg puta - FVIII, FIX, FXI i FXII. Pored produženog aktivisanog parcijalnog tromboplastinskog vremena treba naglasiti daje broj trombocita je u granicama fizioloških vrednosti kao i vreme krvarenja. U hemofiliji A snižen ili je on potpuno odsutan, nivo FVIII, dok su ostali činioci koagulacije u fiziološkim granicama. Stepem nedostatka VIII faktora određuje i težina kliničkih znaka kod hemofilije A. Do poremećaja dolazi Poremećaj zbog delecija i tačkastih mutacija gena za faktor VIII. U retkim slučajevima FVIII je prisutan u cirkulaciji, ali nema funkciju zbog promenjene strukture.

Hemofilija B je bolest koja nastaje zbog nedostatka ili ne funkcionalne aktivnosti IX faktora koagulacije, nasleđuje se recesivno vezano za X hromozom kao i hemofilija A, sedam puta je ređa od hemofilije A. Kliničko ispoljavanje hemofilije B je identično hemolilijom A. Laboratorijskim ispitivanjem se nalazi produženo aktivisano parcijalno tromboplastinsko vreme, nivo FIX je snižen ili odsutan, a FVIII, FXI i FXII su u fiziološkim granicama. Bolest prenose ženke, a oboljevaju mužjaci. Ova koagulopatija je kod životinja opisana kod pasa i mačaka.

Hemofilija C je bolest koja nastaje zbog nedostatka XI faktora koagulacije. Predstavlja retko autozomno oboljenje i kod životinja je do sada opisana kod goveda, pasa i mačaka. Usled nedostatka ili smanjenja koncentracije XI faktora, ponekad, posle deorožavanja može doći do krvarenja ili obrazovanja hematoma. Veoma često su klinički znaci zanemarljivi, pa i u slučajevima kada postoje veliki nedostaci ovog faktora koagulacije. Aktivacija XI faktora koagulacije potrebna za hemostazu u nekim situacijama, ali nije neophodna da se uvek izvrši. Kod domaćih životinja je veoma redak nedostatak faktora XII, prekalikreina i visokomolekularnog kininogena.

Stečeni poremećaji koagulacije krvi

Stečeni poremećaji koagulacije su najčešće posledica bolesti jetre, nedostatka vitamina K ili složenih poremećaja koji nastaju bilo preteranom aktivacijom fibrinoliznog sistema koji dovodi do sindroma defibrinacije i posledičnog hemoragijskog sindroma, bilo sistemskom aktivacijom koagulationog sistema, kada do potrošnje činilaca koagulacije i trombocita dovodi intravaskularno zgrušavanje krvi – sindrom potrošne koagulopatije.

Poremećaji pretvaranja protrombina u trombin mogu biti urođeni i stečeni. Urođeni poremećaji se retko javljaju kod domaćih životinja, a stečeni su češći i manifestuju se pri

smanjenoj koncentraciji protrombina. Smanjenje koncentracije protrombina nastaje kao posledica nedostatka vitamina K, koji je neophodan za njegovu sintezu. Nedostatak vitamina K se kod domaćih životinja retko sreće, jer mikroflora digestivnog trakta ima sposobnost da ga sintetiše. Do pojave avitaminoze K, dolazi ako se javi oštećenje bakterijske flore, što se događa zbog dugotrajne upotrebe antibiotskih ili sulfonamidskih preparata. Nedostatak vitamina K može da nastane i kod poremećaja u resorpciji masti u digestivnom traktu kod opstruktivnog ikterusa. Ova avitaminoza se javlja kod trovanja dikumarolom kod domaćih životinja. Pored smanjenja koncentracije protrombina nedostatak vitamina K izaziva i smanjenje koncentracije fibrinogena, VII, IX i X faktora koagulacije, koji se sintetišu u jetri uz pomoć vitamina K. Vitamin K je kofaktor, koji ima značajnu ulogu u procesu posttranslacione karboksilacije ostataka glutaminske kiseline na navedenim proteinima, pri čemu se obrazuje γ -karboksiglutaminska kiselina. Ukoliko postoji nedostatak vitamina K, ne dolazi do reakcija karboksilacije i proteini nemaju koagulantna svojstva. Ovaj poremećaj može da nastane kod naslednih bolesti usled: afibrinogenemije, hipofibrinogenemije i disfibrinogenemije.

Afibrinogenemija potpuno odsustvo fibrinogena, krv ne može da koaguliše. Afibrinogenemija praćena produženim vremenom krvarenja i poremećenom agregacijom trombocita, što za posledicu ima hemoragičnu dijatezu. Smanjena sposobnost zgrušavanja krvi javlja se i kao posledica hipofibrinogenemije i disfibrinogenemije.

Hipofibrinogenemija može dovesti do spontanih, ali i teških postoperativnih krvarenja.

Disfibrinogenemija se karakteriše stvaranjem strukturnih alteracija u molekulu fibrinogena, koje obično dovode do abnormalnosti u pretvaranju fibrinogena u fibrin.

Proces koagulacije krvi u zdravom organizmu je u stalnoj ravnoteži sa faktorima koji sprečavaju koagulaciju, a to su tzv. antikoagulansi krvi. Najznačajniji prirodni inhibitori koagulacije su: antitrombin III, alfa2makroglobulin i protein C. Antitrombin III se nalazi u plazmi, inhibira serin proteaze: trombin, IXa, Xa, XIa, XIIa, tako što blokira njihovu aktivnost kao faktora koagulacije. Alfa2makroglobulin inhibira proteaze iz plazme, posebno trombin i Xa faktor ali može u manjoj meri da neutrališe delovanje i IXa, XIa i XIIa faktora. Protein C je enzim zavistan od vitamina K koji proteolizom inaktivira VIIIa i Va faktor. Aktivaciju proteina C vrši trombin posle vezivanja za trombomodulin endotelnih ćelija krvnih sudova.

Heparin je antikoagulans koji se koristi u terapiji kod hiperkoagulopatija. Omogućava vezivanje antitrombina III za aktivno mesto ne samo trombina, nego i IXa, Xa, XI i XIIa faktora koagulacije krvi. Molekul heparina, bez učešća antitrombina III ima veoma slabo ili nikakvo antikoagulantno delovanje. Kada se heparin veže za antitrombin III efikasnost mu se povećava do 1.000 puta, te se zato koristi u praksi.

Razgrađivanje krvnog ugruška čini integralni deo procesa hemostaze. U ovom procesu učestvuje nekoliko proteina, a najvažniju ulogu ima plazminogen neaktivni proenzim, koji se aktivacijom transformiše u plazmin.

Aktivatori plazminogena su *tkivni plazminogen aktivator (t-PA)*, iz endotela krvnih sudova i urokinaza, koju sekretuju endotelne ćelije, aktivirani makrofagi i neke bakterije. Plazmin-proteolitički enzim, ima sposobnost da razlaže fibrin, fibrinogen, protrombin, V, VII i XII faktor koagulacije. Kada se plazmin stvori u ugrušku, može da izazove njegovu lizu, ali i destrukciju

drugih faktora koagulacije. Posle formiranja fibrinskog čepa, endotelne ćelije krvnih sudova oslobađaju tkivni plazminogen aktivator (t-PA). On pretvara plazminogen u plazmin, koji otpočinje lokalnu fibrinolizu. Proces je lokalnog karaktera i mnoštvo malih krvnih sudova u kojima je došlo do obrazovanja ugruška i zaustavljanja protoka krvi, ponovo se otvara.

U cirkulaciji se stalno formiraju male količine plazmina, koje bi mogle da izazovu sistemsku fibrinolizu, kada u plazmi ne bi postojao inhibitor plazmina α_2 -antiplazmin. Proteoliza faktora koagulacije u plazmi je ograničena i prisustvom *inhibitora plazminogen aktivatora (t-PAI)*. Ravnoteža fibrinolitičkog sistema može da bude narušena, u pravcu pojačane fibrinolize, ili u pravcu stvaranja tromba u cirkulaciji (tromboza).

Pojačana fibrinolitička aktivnost posledica je povećane koncentracije aktivatora plazminogena ili smanjene koncentracije faktora koagulacije, kao što je slučaj kod DIK-a ili pak smanjenja koncentracije inhibitora plazmina, što dovodi do krvarenja.

Tromboza je obično posledica poremećene fibrinolize, usled smanjenog oslobađanja plazminogen aktivatora iz vaskulamog endotela.

Sistemska fibrinoliza se javlja kod domaćih životinja u akutnim stanjima: toplotni šok, hipoksija, hirurški zahvati na toraksu, davanje trombolitičnih lekova i kod hroničnih bolesti (neoplazme i ciroza jetre).

Diseminovana intravaskulama koagulacija- DIK

Diseminovana intravaskulama koagulacija (DIK) je složen stečeni klinički sindrom koji karakteriše intravaskularna aktivacija koagulacije, pri čemu dolazi do stvaranja fibrina i mikrotromboza u mikrocirkulaciji, što izaziva utrošak svih faktora koagulacije i dovodi do nastanka hemoragijskog sindroma.

Zbog stalnog aktiviranja koagulacione kaskade, može da dođe do trošenja trombocita, fibrina i drugih koagulacionih i antikoagulacionih faktora. Tada se sekundarno aktivira fibrinolitički proces, koga može da prati nekontrolisano, te se može zaključiti da DIK može da se javi kao dva poremećaja, hemoragijski i trombotični. Zbog toga može da dođe do smrti životinja, bez obzira da li je nastupila tromboza ili hemoragija, mnogo ranije, dok se ne otkrije i ukloni uzrok nastanka DIK-a.

DIK se definiše i kao akutni, subakutni ili hronični trombohemoragični poremećaji, koji se javljaju kao sekundarna komplikacija mnogih bolesti, te oni nikad primarno oboljenje. Do nastanka DIK-a, dovode mnogi etiološki činioci, ali najčešće se javlja u komplikacijama, u toku infekcija, metastatskih malignih tumora, masivnim traumama, sepsi, šoku, pri ujedu zmije i drugim stanjima.

Inicijalni događaj u DIK-u je oslobađanje tkivnog faktora u cirkulaciju do koga dolazi oštećenjem endotela ili direktnim oštećenjem tkiva. Na taj način dolazi do aktivacije spoljašnjeg puta koagulacije i aktivacije unutrašnjeg puta koagulacije.

Oštećenje endotela je okidač nastanka DIK-a u sepsi, a posledica je delovanja bakterijskih endotoksina, koji izazivaju oslobađanje proinflamatornih citokina kao što su TNF, IL-1, IL-6, IL-8 i činilac aktivacije trombocita, koji dovode do oslobađanja tkivnog faktora i fon

Vilebrandovog faktora iz epitelnih ćelija. Istovremeno dolazi i do supresije fibrinolize i smanjenja antikoagulantnih svojstava endotelne ćelije, što zajednički dovodi do nastanka tromba. Obzirom da je oštećenje endotela okidač za nastanak DIK-a, treba napomenuti, da se rasprostranjena oštećenja endotela mogu javiti kod taloženja antigen-antitelo kompleksa, kao kod sistemskog lupusa eritematozusa, kod opekotina na većoj površini tela i pod dejstvom različitih mikroorganizama ko što su meningokoke i rikecije.

Oslobađanje velike količine tkivnog faktora nastaje pri ishemiji, nekrozi, u toku hiruških intervencija kontuzija i kraš povreda. Velika količina tkivnog faktora koji se oslobađa u cirkulaciju potiče iz različitih najtežih opstetričkih komplikacija, kao što su prevremeno odlublivanje posteljice, mrtav plod i tokom masivne hemolize. DIK nastaje i kao posledica direktne proteolitičke aktivnosti faktora X delovanjem zmijskog otrova ili enzima oslobođenim iz ćelija pankreasa tokom pankreatitisa. Nivo tkivnog faktora može biti povišen i u akutnim leukemijama, pošto se iz granula izmenjenih leukemičnih ćelija oslobode lipoproteini, koji imaju funkciju tkivnog faktora. Kao tkivni faktor mogu da deluju i lipoproteini koji se oslobađaju iz pojedinih karcinoma. U sepsi izazvanoj Gram-negativnim mikroorganizmima, bakterijski endotoksini aktiviraju monocite koji oslobađaju citokini IL-1 i TNF, koji povećavaju ekspresiju tkivnog faktora na endotelnim ćelijama. Oni istovremeno indukuju pojavljivanje adhezivnih molekula na endotelu, aktiviraju neutrofile i izazivaju respiratorni prasak, koji je praćen oslobađanjem slobodnih radikala kiseonika koji oštećuju endotel. Kada dođe do povećanja koncentracija tkivnog faktora u cirkulaciji, odmah započinje spoljašnji put koagulacije krvi.

Pored navedena dva glavna mehanizma koji započinju DIK treba napomenuti i treći mehanizam, koji se javlja kao proizvod kombinovanog dejstvo navedenih mehanizama.

Kada dođe do početne aktivacije koagulacije, velike količine nastalog trombina prevazilaze kapacitet antitrombina za njegovu inaktivaciju, te trombin pretvara fibrinogen u fibrin, a fibrinski monomeri se polimerizuju i deponuju u mikrocirkulaciju, stvarajući mikro i makro tromboze koji opstruišu tok krvi i oštećuju zahvaćeni organ. Zbog nakupljanja fibrinskih naslaga, sužava se lumen malih krvnih sudova, javljaju se mikroangiopatske hemolitične anemije, ishemije zahvaćenih područja i posledične nekroze. Istovremeno trombin uzrokuje agregaciju trombocita koja dalje doprinosi nastanku tromboza. U toku nastanka tromba javlja se utrošak svih činilaca koagulacije što dovodi do hemoragijskog sindroma.

Aktivacijom koagulacione kaskade aktivira se sistem fibrinolize i nastaju velike količine plazmina u cirkulaciji. Zbog razgradnje fibrina i cirkulišućeg fibrinogena plazminom, nastaju razgradni produkti fibrina FDP-fibrin-degradacioni produkti, koji ometaju polimerizaciju fibrinskih monomera i uz sniženje koncentracije fibrinogena, dolazi do povećanog intenziteta hemoragijskog sindroma. Ovi produkti uzrokuju i disfunkciju trombocita zbog afiniteta koji imaju prema njima i time dolazi do pogoršanja krvarenja

Plazmin pored razgradnje fibrina aktivira i kontaktni kalokrein-kinin sistem i sistem komplementa, što dovodi do nastanka tromboza i krvarenja. Zbog delovanja kinina i sistema komplementa dolazi do povećane propustljivosti krvnih sudova, hipotenzije i šoka. Dolazi do hipotenzije brojnih organa zbog opstrukcije mikrocirkulacije zatim do ishemije i nekroze tkiva.

Nastala oštećenja tkiva u daljem toku produbljuju i komplikuju postojeći DIK. Smanjena perfuzija brojnih organadovodi do multisistemske disfunkcije i insuficijencije.

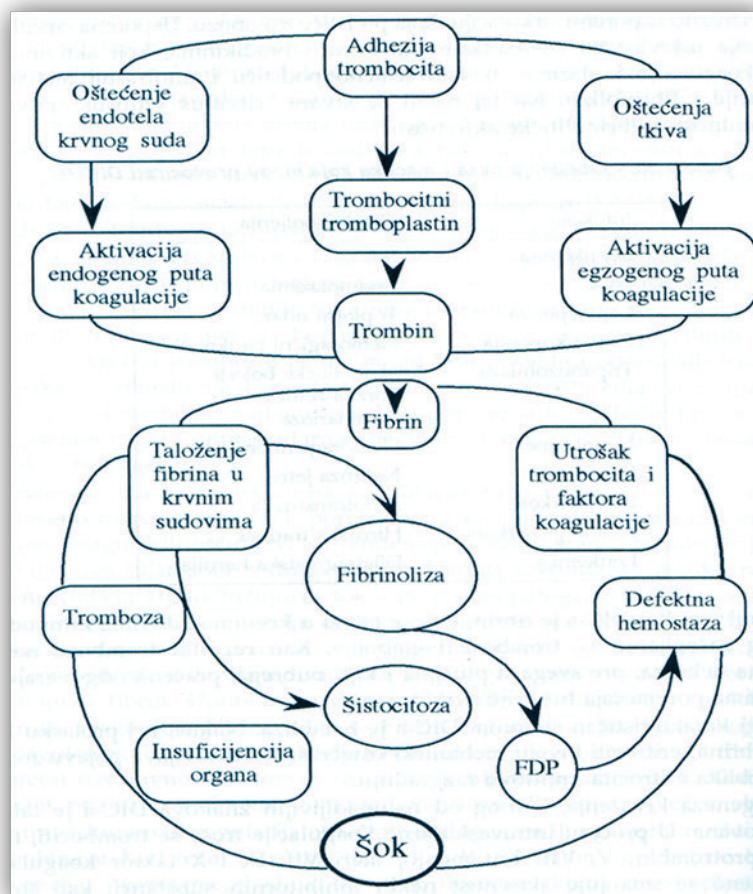
U akutnom obliku DIK-a se javljaju znaci hemoragijskog sindroma-krvarenja iz mesta venepunkcijearterijskih linija, hiruških rana, krvarenja u konjunktive, kod akušerskih trauma i komplikacija, karakteriše se hemoragičnom dijatezom, zbog trošenja trci i faktora koagulacije i aktivacije plazminogena.

U hroničnom obliku DIK-a, manifestacije su blažeg stepena a krvarenja blažeg intenziteta, u koži i sluzokožama a tromboze mogu biti lokalizovane. Ovaj slučaj se javlja kod jedinki sa neoplazmama, gde dominiraju trombotične komplikacije.

U subakutnom obliku DIK-a , postoji nizak stepen aktivacije koagulacije, koji se često javlja kod malignih bolesti,u kome su laboratorijski pokazateljipotrošne koagulopatije bez kliničkih znaka krvarenja i tromboze.

Dijagnoza se postavlja na osnovu krvne slike i laboratorijskih nalaza. Porast D-dimera je pouzdan i specifičasan test za DIK, jer on nastaje razgradnjom fibrinskog ugruška u kome su susedni molekuli povezani stabilnim ukrštenim vezama pod dejstvom XIII faktora koagulacije.U zavisnosti od primarnog poremećaja može se dati prognoza bolesti, ali svaku jedinku treba posebno posmatrati i lečiti.

Terapija se primenjuje u odnosu na kliničku sliku a daju se antikoagulansi, heparin, ili koagulansi u obliku sveže zamrznute plazme a po potrebi može da se primeni i transfuzija koncentrata trombocita.

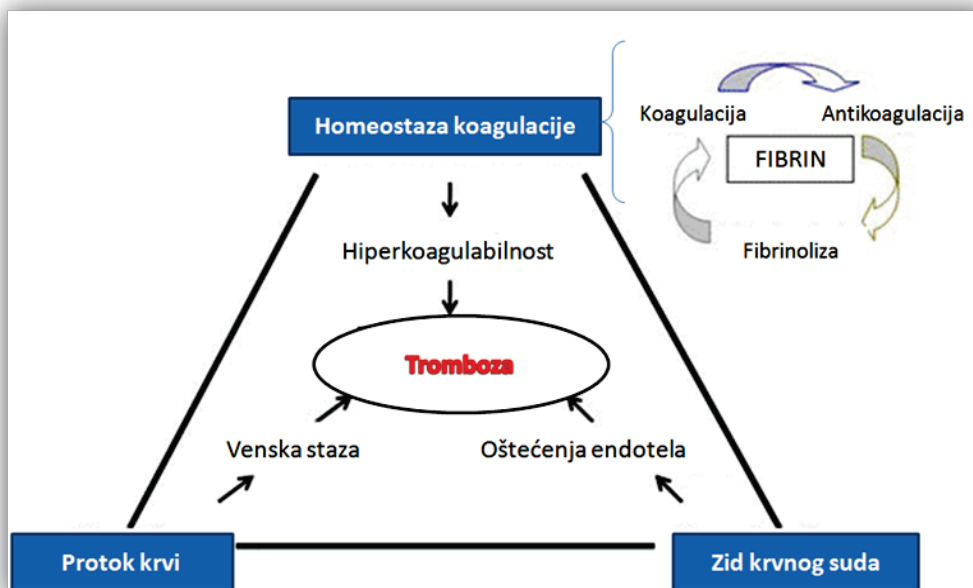


Slika 41. Patofiziologija diseminovane intravaskularne koagulacije

Tromboembolijska bolest - tromboza

Tromboza je intravaskularno ili intrakardijalno stvaranje krvnog ugruška, a u zavisnosti od vrste zahvaćenog krvnog suda razlikujemo *arterijsku i vensku trombozu*. Patofiziološki mehanizmi nastanka tromba bitno se razlikuju u arterijskoj i venskoj trombozi. Arterijski trombi nastaju u uslovima brzog protoka krvi i sastoje se uglavnom od trombocitnih agregata povezanih fibrinskim nitima. Venski trombi nastaju u uslovima usporenog toka krvi i sastavljeni su od većih količina fibrinskih niti i eritrocita, sa veoma malo trombocita. Uvećanjem mase tromba nastaje opstrukcija zahvaćenog krvnog suda sa posledicama, koje zavise od vrste zahvaćenog krvnog suda i lokalizacije tromboze. Opstrukcija arterijskih krvnih sudova dovodi do ishemije i nekroze područja koje je trombozirani krvni sud snabdevao krvlju, a opstrukcija vena dovodi do smetnji oticanju krvi sa periferije ka srcu. Deo tromba može da se otkine i da kao *embolus* krvotokom dospe u plućnu cirkulaciju ili u distalni deo arterijskog krvnog suda gde izaziva okluziju sa posledičnom ishemijom i nekrozom područja, distalno od mesta okluzije.

Mehanizam nastanka tromboze podrazumeva oštećenje jedne ili više komponenti *Virhovljevog (Virchow) trijasa*, opisanog još u XIX veku, koji podrazumeva zid krvnog suda, tok krvi i sastav krvi. Praktično ovaj trijas odnosno faktori koji određuju mesto, sastav i veličinu tromba su promene na zidu krvnih sudova, protok krvi i kvantitativno-kvalitativne promene u krvnim komponentama. Neoštećeni zid krvnih sudova ne stupa u reakciju sa sastavnim komponentama krvi, ali oštećenja endotela izazvana metaboličkim, imunim, hemijskim i zapaljenjskim procesima, aktiviraju trombocite i proteine, koji učestvuju u obrazovanju tromba. Oštećenje zida krvnog suda, prvenstveno endotelnih ćelija koje svojim brojnim antitromboznim ulogama sprečavaju nastanak tromba, dovodi do kontakta cirkulišuće krvi, posebno trombocita, sa subendotelnim strukturama i do oslobađanja tkivnog faktora. Na mestu oštećenja započinje proces adhezije i agregacije trombocita, što čini osnovu budućeg tromba. Ovaj mehanizam je najviše zastupljen u procesu nastanka arterijskih tromboza. U arterijskim krvnim sudovima glavni činiac tromboze je oštećenje krvnog suda, odnosno njegovog endotela. Na oštećeno mesto se adheriraju trombociti i stvaraju ugrušak. Poremećaj toka krvi-staza, koja dovodi do poremećaja laminarnog toka krvi (koji podrazumeva da su ćelijske komponente krvi lokalizovane centralno unutar krvnog suda, odvojene su od vaskulnog endotela slojem plazme koji se sporije kreće) bitan je činiac u procesu nastanka venskih tromboza. Obrazovanje ugruška u venama otpočinje u venskim valvulama na mestima maksimalne staze, jer se na ovim mestima stalno obrazuju i nagomilavaju male količine trombina i drugih prokoagulanata. Poremećaj sastava krvi je retko kada primarni uzrok nastanka tromboze, već deluje kao doprinosni činiac zajedno sa drugim uzročnicima tromboze. Tromboza je multifaktorska bolest čija se incidencija povećava starenjem, a broj etioloških činilaca čije je sadejstvo neophodno za nastanak tromboze se starenjem smanjuje.

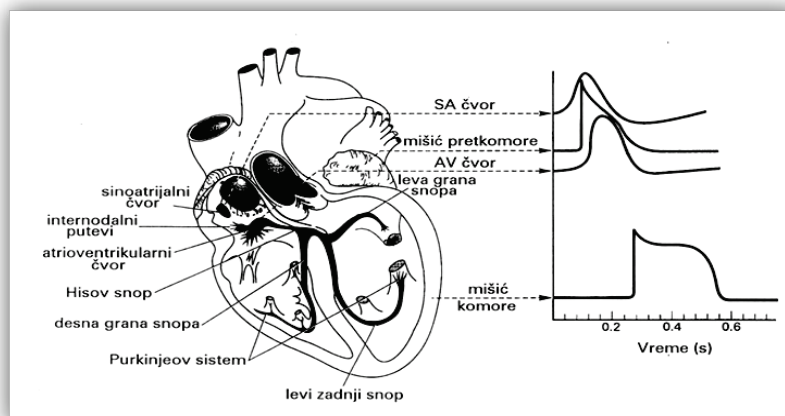


Slika 42. Virhovljeve trijase (Virchow's triad)

PATOFIZIOLOGIJA KARDIOVASKULARNOG SISTEMA

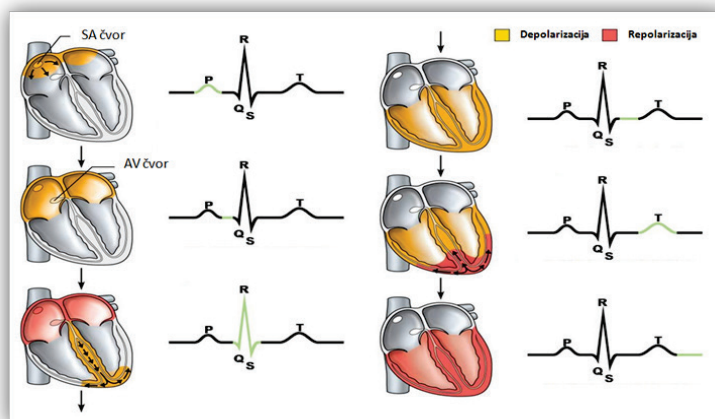
Kardiovaskularni sistem podrazumeva srce i krvne sudove. Srce je šuplj mišićni organ koji se sastoji od četiri šupljine – dve pretkomore i dve komore. Ono je preko sistema krvnih sudova povezano sa celim telom, a najznačajnija uloga je obezbeđivanje dotoka oksigenisane krvi u organizam i pumpanje krvi bogate ugljendioksidom u pluća. U levu pretkomoru srca se uliva sistem od 5-8 plućnih vena koje dolaze od pluća donoseći oksigenisanu krv, koja prolazi u levu komoru i preko aorte odlazi u sistemski krvotok. U desnu pretkomoru srca se ulivaju šuplje vene, koje donose krv bogatu ugljendioksidom, koja ulazi u desnu pretkomoru, pa u desnu komoru i odatle preko plućnih arterija odlazi u pluća gde se vrši oksigenacija te krvi. Na izlasku plućne arterije iz desne komore i aorte iz leve nalaze se polumesečasti zalisci i ima ih tri na svakom kružnom otvoru. Sa desne strane srca između pretkomore i komore se nalaze trikuspidalni zalisci, a sa leve strane bikuspidalni zalisci. Ovi zalisci su deo endokarda (unutrašnje srčane ovojnice) i sa jedne strane pričvršćeni za zid otvora, a sa druge strane su preko papilarnih mišića povezani sa zidom srca. Otvaranje i zatvaranje zalistaka nije spontano u fiziološkim uslovima, već je u vezi sa srčanom kontrakcijom. Na kraju, srce leži u srčanoj ovojnici koje omogućuje pokretljivost srca, pa ukoliko ova fiziološka uloga izostane mogu nastati poremećaji u radu.

Srce pokazuje brojne fiziološke adaptacije koje omogućuju da sinhronizovano radi tokom života, omogućujući pravilnu oksigenaciju organizma. To su sledeće fiziološke osobine: a) srčani mišić uvek reaguje maksimalnom kontrakcijom po principu sve ili ništa, b) snaga i veličina srčane mišićne kontrakcije proporcionalna je početnoj dužini mišićnih vlakana, odnosno stepenu punjenosti komora krvlju, c) srčana kontrakcija omogućena je preko autonomnih nervnih centara u srcu. To su sinoatrijalni čvor (SA), atrioventrikularni čvor (AV), Hisov snop i Purkinjev sistem. Ovaj sistem ima sposobnost spontane depolarizacije i stvaranja impulsa, koji započinje SA čvor, koji ima vrenost potencijala mirovanja na nivou od -55 do -60 mV, što je značajno niže od potencijala mirovanja membrane ćelija miokarda koji je od -80 do -95mV.

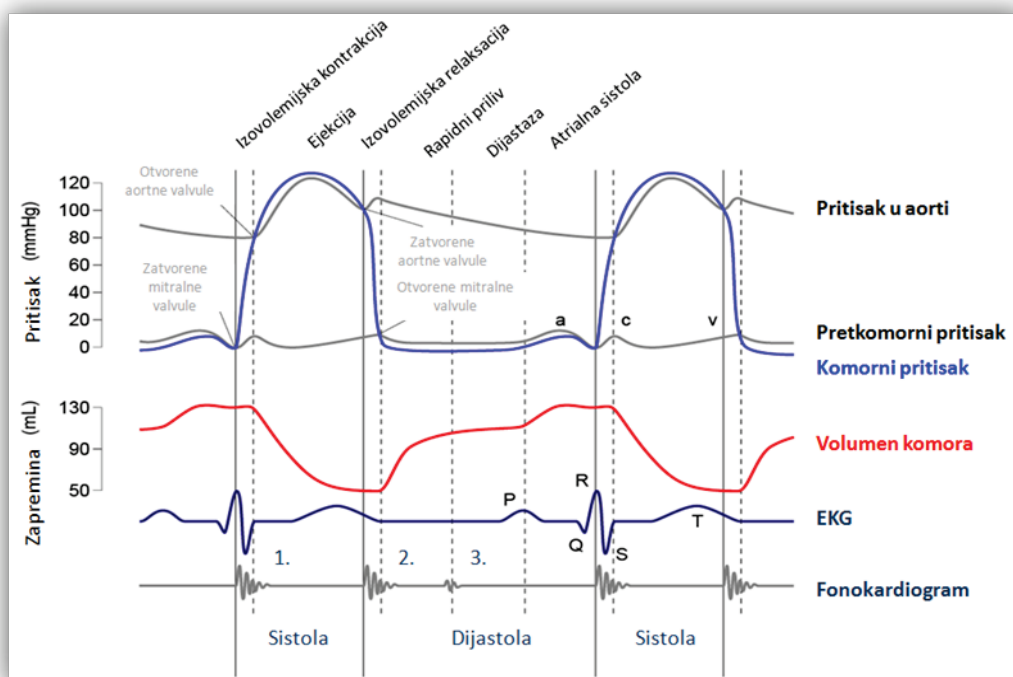


Slika 43. Autonomni sistem srca i električni impulsi

Srčane funkcije se dešavaju sinhrono u okviru srčane revolucije. Srčana revolucija ili srčani ciklus predstavlja vremenski period od momenta pokretanja depolarizacije pretkomora, kompletne depolarizacije komora, repolarizacije komora i pretkomora pa do pokretanja sledeće depolarizacije. To je razdoblje od jedne do druge srčane kontrakcije. Prostiranje talasa repolarizacije kao i sonhrona dešavanja koja se odnosi na pritisak u aorti, pretkomorama i komorama, te promene u volumenu komora i beleška na EKGu i fonokardiogramu prikazane sun a slikama koje sledi. Odsustvo sinhronizacije navedenih procesa ukazuje na postojanje patoloških procesa.



Slika 44. Prostiranje impulsa kroz srce i nastanak EKG zapisa



Slika 45. Sinhronizacija dešavanja u srčanoj revoluciji

Zbog svega navedenog poremećaji kardiovaskularnog sistema se mogu podeliti na:

- Poremećaje u stvaranju impulsa u srcu – koji se dele na nomotopne poremećaje (poremećaji koji nastaju u SA čvoru) i heterotopne poremećaje (poremećaji koji nastaju u drugim centrima u srcu)
- Poremećaje u prenosu impulsa kroz srce
- Poremećaje u miokardu
- Poremećaje u endokardu
- Poremećaje u perikardu
- Poremećaji u krvnim sudovima –šok (opisan u zasebnom poglavlju) i poremećaji u puls
- Poremećaji u srčanim tonovima

Treba imati na umu da je ova podela nastala na osnovu morfoloških i fizioloških svojstava koje smo nabrojali, ali da je moguće da budu međusobno isprepletani i da etiopatogenetski predhode jedan drugom ili ishode jedan iz drugog, a posebno je značajna činjenica da srce uvek reaguje promenama u miokardu u procesu kompenzacije i dekompenzacije.

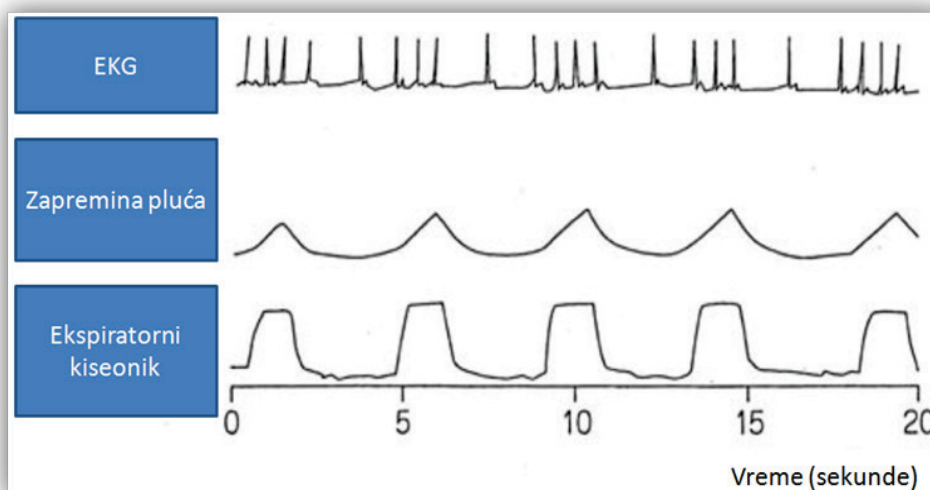
Nomotopni poremećaji stvaranja impulsa u srcu

Sinusna tahikardija predstavlja povećanje broja impulsa koji nastaju u SA čvoru u jedinici vremena. Ona nastaje kao posledica ekstra- i intrakardijalnih faktora. Ekstrakardijalni faktori su svi oni faktori koji dovode do aktivacije simpatikusa, kada je potrebno da se održi krvni pritisak i minutni volumen. Kao uzroci javljaju se gubici veće količine krvi, kod hiperkapnije i hipoksemije i drugo. Intrakardijalni faktori su oni koji dovode do tahikardije kao posledice oštećenja miokarda, endokarda ili perikarda usled upale, nekroze ili ishemije. Pored aktivacije simpatikusa, sva stanja koja dovode do pada tonusa parasimpatikusa (n.vagus) mogu dovesti do tahikardije. U tahikardiji dolazi do skraćivanja pause i skraćivanja srčane dijastole, pa se smanjuje vreme potrebno za punjenje srca krvlju, a smanjuje se vreme potrebno za biohemijsku reparaciju miokarda i sintezu fosfokreatina, kada se može desiti smanjenje protoka krvi kroz koronarne krvne sudovi i pumpanje srca na prazno, što dodatno pogoršava hipoksemiju i druga stanja koja će opet aktivirati simpatikus, a moguća je ishemija vitalnih organa kao što je mozak, uz pad pritiska i uginuće životinje.

Sinusna bradikardija podrazumeva smanjeno stvaranje impulsa u SA čvoru u jedinici vremena. Ekstrakardijalna bradikardija se fiziološki javlja u toku sna. SA čvor se delovanje acetilholina preko muskarinskih receptora udaljava od sopstvenog praga akcionog potencijala, pa se smanjuje spontana depolarizacija. Pored delovanja acetilholina, uticaj endorfina i drugih inhibitora holinesteraze, zatim hiperkaliemija, delovanje antiaritmika i beta blokatora dovode do sinusne bradikardije. Kod mnogih drugih bolesti javlja se prenaplašenost parasimpatikusa kada se može razviti bradikardija i to kod: meningitisa, encefalitisa, tumora mozga, drugih stanja koja dovode do porasta intrakranijalnog pritiska, potom kod ileusa i bolnih promena u abdomenu. Bradikardija u ekstremnim slučajevima dovodi do srčanog zastoja i uginuća.

Sinusna aritmija predstavlja pojavu različitog, neravnomernog broja impulsa u jedinici vremena u SA čvoru. Ova promena može biti fiziološka u slučajevima kada prati disanje, pa se naziva respiratorna aritmija. U toku udisaja vrednost intratorakalnog pritiska se smanjuje, pa dolazi do povećanog priliva krvi u srce i povećava se razdražljivost SA čvora. Kod izdisaja process je suprotan. Izostanak respiratorne aritmije kod pasa može govoriti o intrakardijalnim oštećenjima ili oštećenjima n.vagus-a. Aritmije mogu biti pravilne ili nepravilne.

Sinusna ekstrasistola predstavlja nastanak prevremene kontrakcije celog srca koja nastaje usled delovanja impulsa iz SA čvora.



Slika 46. Respiratorna sinusna aritmija

Heterotopni poremećaji stvaranja impulsa u srcu

Heterotopni poremećaji nastaju kada izvan SA čvora nastaju razdraženja koja dovode do kontrakcije srca ili nekih njegovih delova tokom redovnog srčanog rada. Ovakva stanja prate različita oboljenja srca. Ukoliko je očuvana aktivnost SA čvora radi se o aktivnim heterotopnim poremećajima, a ukoliko se radi o nepotpunom ili prekinutom stvaranju i širenju impulsa iz SA čvora radi se o pasivnim heterotopijama.

Aktivni heterotopni poremećaji

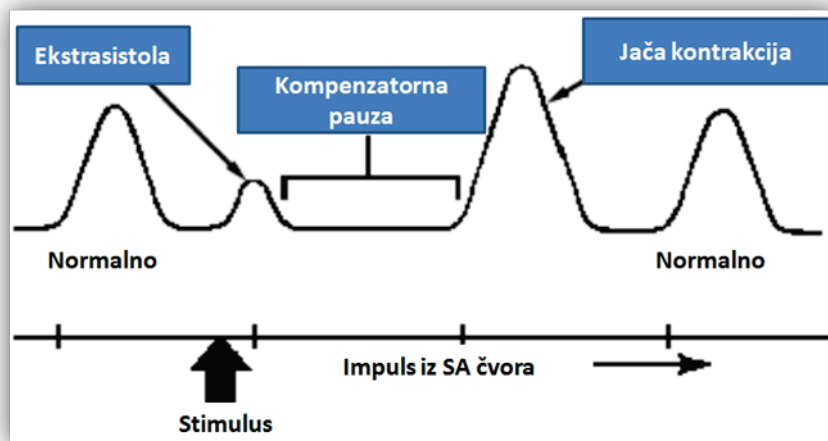
Aktivna heterotopna ekstrasistola nastaje kada se desi prevremena srčana kontrakcija jednog dela ili celog srca pod uticajem impulsa izvan SA čvora. Ove ekstrasistole mogu biti supraventrikularne (kada nastaju iznad Hisovog snopa u prektkomoara ili AV čvoru) i ventrikularne (koje nastaju ispod AV čvora, u Hisovom snopu, Pirkinijevim vlaknima i u komori). Ove promene mogu biti monotone – ako nastaju na jednom mestu, odnosno politopne – ako nastaju na više mesta u srcu. Na osnovu ritmičnosti ekstrasisteole se dele na ritmične i

pojednačne. Ukoliko se posle sistole javi jedna ekstra sistola onda je u pitanju ritam bigeminus, ako se javljaju dve onda je ritam trigeminus, a ako se javljaju tri onda je ritam kvadrigeminus.

Prilikom ekstrasistole supraventikularnog tipa javlja se pozitivan venski puls, jer se krv vraća iz pretkomora u vene. Posle ekstrasistole nastaje period produžene srčane pause, pa u sledećoj kontrakciji raste sistolni volumen i pulsni talas.

Kod atrioventrikularne ekstrasistole karakteristično je da se može javiti u gornjem, srednjem ili donjem delu AV čvora. Ukoliko se javi u gornjem delu AV čvora impuls se širi najpre ka pretkomorama, pa je P zubac na EKGu negativan. Ukoliko se radi o razdraženju srednjeg dela impuls se šalje ka pretkomori i ka komori, pa je P zubac slab, a QRS kompleks odnosno razdražaj komore dominantan. Ukoliko se radi o razdraženju doleg denja AV čvora takođe postoji negativan P zubac.

Ventrikularna ekstrasistola podrazumeva da se od komora impuls širi retrogradno na pretkomore. Kod ovih ekstrasistola opada sistolni volumen i pada pulsni talas.



Slika 47. Ventrikularna ekstrasistola

Paroksizimalna tahikardija nastaje kada se ekstrarazdraženja javljaju kao ograničena serija impulsa koja traje određeno vreme i onda prestaje. Ona može nastati u zidu pretkomore (supraventikularna) ili u zidu komore (ventrikularna). Kod ovog poremećaja javlja se deformacija P zupca. Dugotrajna i učestala pojava ovih tahikardija dovodi do smanjenja minutnog volumena, pada u snabdevanju kiseonikom, sa razvojem gubitka svesti i grčevima, što se naziva Adams-Stoksov sindrom. Supraventikularna tahikardija je blaža i najčešće je posledica poremećaja u delovanju vagusa i simpatikusa. Ventrikularni poremećaji nastaju kao posledica poremećaja u miokardu u vidu degeneracije.

Lepršanje i treperenje pretkomora nastaje kod pojavljivanja većeg broja dodatnih nadražaja u miokardu pretkomora. Tada se komore kontrahuju većom brzinom od fiziološke, pa postoje znaci tahikardije. Kod treperenja pretkomora javlja se veliki broj impulsa kada dolazi do slabih kontrakcija veće grupe miofibrila. U toku treperenja pretkomora javljaju se karakteristični f

talasi na EKG-u. U ovakvim slučajevima javljaju se poremećaji u punjenosti krvnih sudova sa vrlo slabim punjenjem, a frekvenca pulsa se ne poklapa sa frekvencom udara srca o zid grudnog koša (ictus cordis). Hemodinamske smetnje dovode do poremećaja u oksigenaciji, svesti, a prenos procesa na komore dodatno dovodi do pada minutnog volumena i pada krvnog pritiska.

Lepršanje i treperenje komora ima mehanizam sličan treperenju pretkomora. Na EKGu se vide dvofazni zupci bez znaka pause, a može se razviti i Adams-Stoksov sindrom.

Pasivna heterotopija

Pasivna heterotopija se tako naziva jer je SA čvor pasivan, odnosno neaktivan, pa se kompletna funkcija odvija pod dejstvom nižih centara koji su u sistemu za stvaranje i sprovođenje impulsa. Ovo se dešava kod izražene vagotonije, ali i kod organskog oštećenja srca. Ovakvo stanje značajno smanjuje vitalne sposobnosti životinje.

Poremećaji prenosa impulsa kroz srce

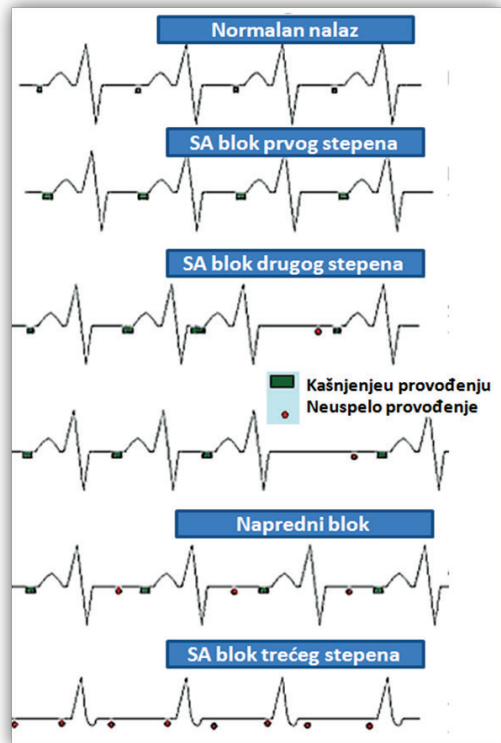
Poremećaji prenosa impulsa kroz srce se nazivju srčane blokade. U zavisnosti od toga gde je došlo do blokade razlikujemo: sinoatrijalni blok, atrijski blok, atrioventrikularni blok (kod oštećenja AV čvora) i intraventrikularni blok. Prema jačini blokade se dele na blokade I (usporeno sprovođenje impulsa), II (prekinuto sprovođenje pojedinih impulsa) i III stepena (prekinuto sprovođenje svih impulsa).

U slučaju sinoatrijalne blokade srce radi pod delovanjem AV čvora, koji preuzima ulogu pejsmejke. Međutim vreme potrebno za aktiviranje AV čvora je duže u odnosu na vreme potrebno za SA čvor, pa ako ova pauza do momenta aktivacije potraje duže od 10 minuta može doći do ozbiljnog oštećenja srca. Ovde postoji negativni P zubac, kratak P-R interval i normalan komorni kompleks na EKGu.

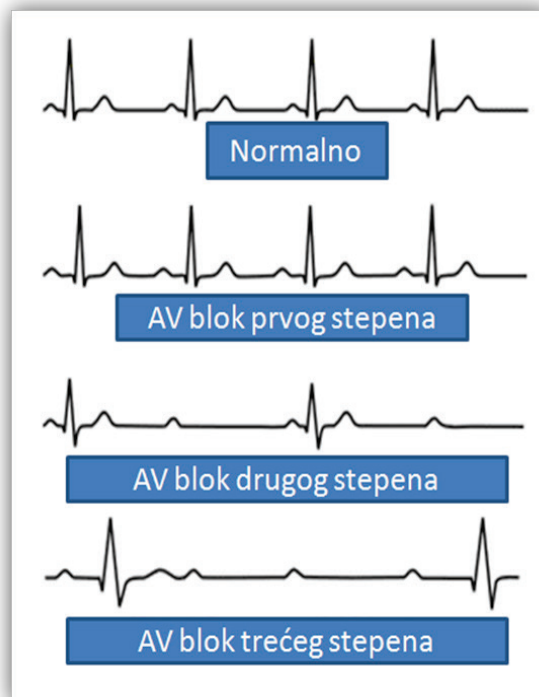
Kod blokade u okviru atrijuma vide se deformisani P zupci na EKGu.

Kod atrioventrikularne blokade postoji produženje P-R interval u I stepenu. Kod II stepena izostaje QRS-T kompleks i javlja se iregularan puls. Postoji i poseban tip kombinovne blokade I i II stepena kada se impuls sve duže zadržava u AV čvoru i naziva se Wenckebahova periodika ili Mobitz tip-I AV blokade, a rezultira I povremenim izostajanjem komornih kompleksa. Ovaj nalaz nema klinički značaj i vezan je za poremećaje u gornjem delu AV čvora. Poremećaji u donjem delu AV čvora imaju javlja se Mobitz tip II blokada koja je nepovoljnija jer se impulse ne sprovode do komora. Kod blokade trećeg stepena javljaju se P zupci, ali se na svakih nekoliko P zubaca javlja komorni kompleks, a kompleksi su raspoređeni pravilno. Ovaj tip slabosti vodi do hemodinamskih promena, zamora i srčanog zastoja.

Kod intraventrikularne blokade postoje poremećaji na QRS kompleksu. Blokade mogu biti funkcionalne i organske, koje su nastale usled oštećenja. Ovaj tip blokada najčešće ne daje klinički značajne manifestacije zbog činjenice da se miokard jedne komore može depolarizovati i impulsima koji stižu iz druge komore.



Slika 48. EKG nalaz kod SA bloka

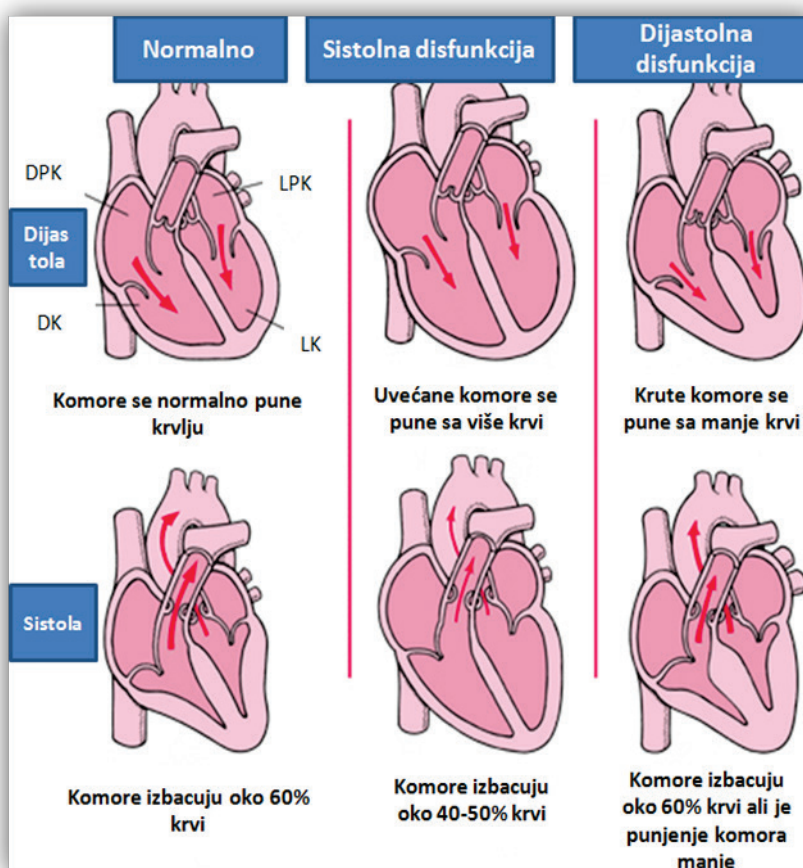


Slika 49. EKG nalaz kod AV bloka

Poremećaji funkcije miokarda

Miokard ima glavnu funkciju u procesu pumpanja krvi i obezbeđivanja cirkulacije. Ono se nalazi pod stalnim opterećenjem, pa se kardiomiociti konstantno prilagođavaju tim opterećenjima. Uzimajući u obzir da je srce složen višekomorni sistem koji je pregrađen i autonomno regulisan, jasno je da veliki broj faktora utiče na miokard. Posebno je značajno napomenuti da promene u miokardu u vidu hipertrofije dovode do daljih promena u vidu slabije prokrvljenosti srca i lezija, kada mogu nastati i poremećaji u prenosu impulsa, pa se srce mora posmatrati i morfološki i funkcionalno u toku dijagnostičkog procesa. Vrlo često u početnim fazama poremećaja postoje samo morfološke promene koje se dijagnostikuju ultrazvučnim pregledom srca, dok se tek kasnije otkriju promene na EKG-u.

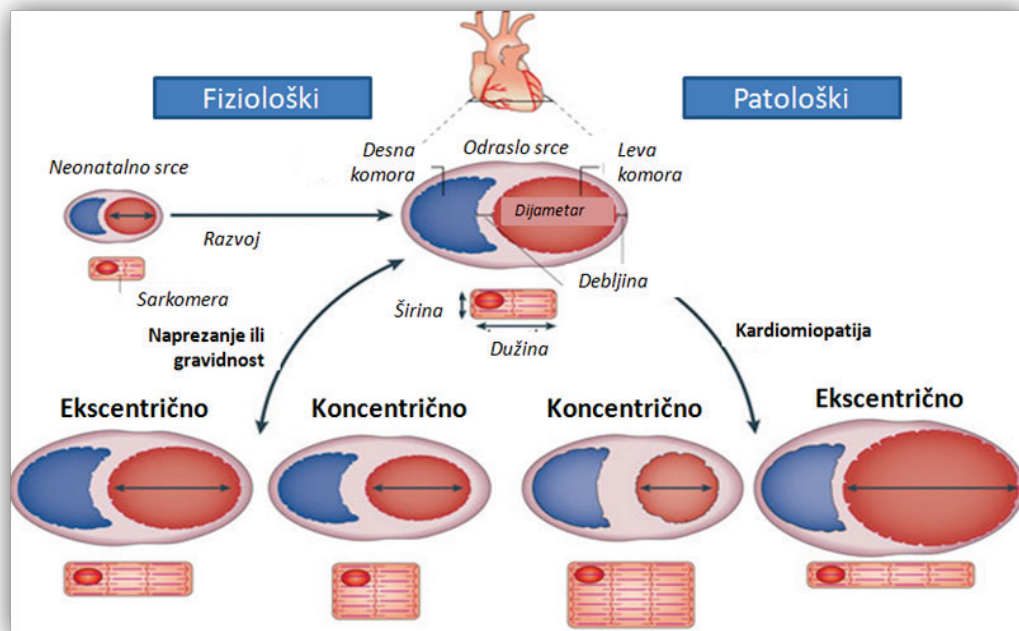
Srce je u svakom momentu opterećeno većim brojem sila. Sistolno opterećenje srca nastaje u momentu kada se krv iz komora ubacuje u aortu i a.pulmonalis, tako što raste pritisak u komorama kako bi se savladao pritisak u navedenim krvnim sudovima. Dijastolno ili volumensko opterećenje nastaje tokom punjenja srca i zavisi od količine krvi koja se nalazi u komorama tokom dijastole. Veći venski priliv dovodi do većeg opterećenja i jače kontrakcije u sistoli.



Slika 50. Sistolna i dijastolna disfunkcija srca

Jačina opterećenja srca direktno zavisi od debljine srčanog zida, jer je tenzija u miokardu jednaka količniku između proizvoda srednje vrednosti pritiska po jedinici srčane površine sa poluprečnikom srčane šupljine i dvostruke debljine srčanog zida. Jasno je da sa povećanjem debljine zida komora opada tenzija. Zbog toga je hipertrofija srca glavni nalaz kada srce trpi povećan pritisak.

Hipertrofija srca nastaje kao posledica velike napetosti u zidu srca i ima za cilj da smanji tenziju u srčanom mišiću. Ukoliko process zahvati i vezivno tkivo srce lako može ući u ireverzibilnu fazu. Hipertrofija može biti koncentrična i ekscentrična. Kod koncentrične hipertrofije srca dolazi do zadebljanja zida srca bez promena u poluprečniku srčane šupljine, dok kod ekscentrične hipertrofije uz hipertrofiju dolazi do dilatacije i povećanja prečnika srčane šupljine. Postoje razlike u histološkom izgledu kardiomiocita u zavisnosti od tipa poremećaja, što se može videti na slici.



Slika 51. Hipertrofija srca

Kod hipertrofije srca najveći problem je što se u kardiomiocitima pored morfologije menja i njihov biohemijski profil. U toku hipertrofije raste sinteza i opada razgradnja proteina. Dokle god je miokard dovoljno prokrvljen srce ćeraditi u novim okolnostima i prilagođavati se. Međutim u uslovima kada dođe do hipoksemije, kardiomiociti ulaze u proces masnedistrofije i nekroze, a proizvodi se i veća količina laktata. Ovakav sled dogašaja brzo uvodi srce u stanje srčane slabosti.

Srčana slabost (*insuffitientia cordis*) je nesposobnost srca da obezbedi minutni volumen i krvni pritisak koji su dovoljni da zadovolje metaboličke potrebe tkiva. Ona može biti apsolutna

(kada srce ne može da obezbedi potrebe kada je životinja u mirovanju) i relativna (kada ne mogu da se obezbede potrebe u vreme fizičke aktivnosti). Insuficijencija leve polovine srca najčešće je izazvana povećanim opterećenjem kod stenozе aorte, kod arterijske hipertenzije ili poremećaja aortalnih zalistana (povećano dijastolno opterećenje), kod poremećaja protokoa krvi iz pretkomore u komoru itd. Slabost desne strane srca nastaje najčešće sekundarno kao posledica insuficijencije leve polovine srca. Kompnezacija srčane slabosti podrazumeva pojavu dilatacije i hipertrofije srca kao posledica na dijastolno i sistolno opterećenje, povećanje tonusa simpatikusa kako bi se održao sistolni volume srca, zadržavanje natrijuma i vode usled aktiviranja rennin-angiotenzin-alosteron sistem zbog smanjenog protoka krvi kroz bubrege, a u cilju održavanja cirkulišućeg volimena krvi i na kraju dolazi do povećane sinteze materija koje smanjuju afinitet hemoglobin prema kiseoniku, kako bi u stanju hipoksije hemoglobin lakše otpustio kiseonik u tkivo koje lagano ulazi u acidozu. Prilikom dekompenzacije srčane slabosti dolazi do nakupljanja intersticijalne tečnosti i edema pluća, a otežano se razmenjuju gasovi na nivou kapilari:alveoli, opada perfuzija mozga krvlju kada dolazi do solmnolencije, razdražljivosti pa sve do gubitka svesti i kome, opada perfuzija bubrega krvlju pa se javlja prereanlna azotemija i bubrežna insuficijencija, javlja se transudacija krvi kroz zid creva i dijareja sa gubitkom proteina, a u trbušnoj duplji se javlja ascites, u mišićima se javlja adinamija i brzo opada radna sposobnost uz gubitak svesti i uginuće životinje.

Poremećaji u endokardu

Poremećaji koji nastaju na novou endokarda mogu biti urođeni i stečeni. Urođeni poremećaji se nazivaj srčane mane (*vitia cordis*) i do su: subaortna stenozа, ductus arteriosus Botalli persistens (levo-desni šant, komunikacija levog i desnog srca), stenozа otvora a.pulmonalis. Stečeni su oni poremećaji koji nastaju kao posledica zapaljenja endokarda kod različiti oboljenja, kada se javljaju slabosti srčanih zalistaka leve ili desne polovine srca.

Slabost srčanih zalistaka podrazumeva da oni nemaju mogućnost da obezbede jednosmerno kretanje krvi kroz srce, pa se dešava regurgitacija (vraćanje) krvi u suprotnom pravcu u odnosu na normalan tok krvi, odnosno ukoliko postoji suženje otvora kroz koji krv prolazi javlja se otežano istiskivanje krvi kroz srce. Kod slabosti zalistaka postoji povećano dijastolično opterećenje, kada počinje da se razvija hipertrofija srca, sa insuficijencijom kao ishodom. Kod slabosti levog srca postoji poremećaj na EKGu u vidu proširenog P zupca, jer su najviše opterećene pretkomore. U slučaju slabosti sevog srca, ono postaje nesposobno da primi krv iz pluća što dovodi do edema pluća i gušenja životinje. U slučaju slabosti desne polovine srca javlja se pozitivan venski puls zbog regurgitacije krvi u densu pretkomoru.

Kod urođene bolesti nezatvaranja Botalijeovog duktusa dešava se da se ovaj duktus ne zatvori posle rođenja. Pre rođenja ima značajnu ulogu u fernalnom krvotoku. U najvećem procentu slučajeva postoji čevo desni šant, kada iz levog srca krv odlazi u desno, što dovodi do povećanja zapremine krvi u plućnoj cirkulaciji, koji dodatno opterećuje levu stranu srca izazivajući njenu hipertrofiju. Klinički se registruje stalan srčani šum, proširen P kompleks i proširen QRS kompleks. Kod subaortne stenozе doći će do povećanog opterećenja i hipertrofije levog srca

takođe. Kod stenozе otvora pulmonalne arterije dolazi do zadebljanja desne komore i prektokome uz pozitivan venski puls.

Poremećaji u perikardu

Perikard ili srčana ovojnica ima za cilj da omogući normalnu pokretljivost srca, koje je omogućeno zahvaljujući produkciji transudatske tečnosti između dva lista perikarda. Kod perikarditisa koje nastaje najčešće kao posledica delovanja različitih infektivnih agenasa ili vrlo često traumatski kod preživara, dešava se inflamacija koja može biti serozna, mukozna, gnojna ili fibrinozna. Velika količina eksudata pritiska srce i onemogućava njegovu dilataciju i punjenje krvlju. Ovo se najpre vidi u desnoj polovini srca jer je zid desne komore tanji, pa se javlja jak pozitivan venski puls i potom pad arterijskog pritiska. Ovakvo stanje se naziva tamponada srca. Drugi problem koji se može javiti je srašćivanje visceralnog i parijetalnog lista i fibroza srčane ovojnice, kada dolazi od nemogućnosti širenja srca u diastoli i slabog punjenja srca krvlju. Javlja se pozitivan venski puls zbog nemogućnosti ulaska krvi iz venskog sistema u srce, sa posledičnim edemima unutrašnjih organa, dolazi do gubitka proteina jer se krv cedi kroz krvne sudove digestivnih organa, kada se javlja gubitak proteina, što dodatno potencira edeme na ventralnoj strani tela životinje.

Specifični biomarkeri oštećenja srca i srčane insuficijencije

Patofiziološka procena funkcionalnog statusa srca ispituje se određivanjem sledećih značajnih biomarkera: troponin, kreatin kinaza MB izoenzim (CKMB), N-terminalni pro B-tip natriuretski peptid (NT-proBNP), Laktat dehidrogenaza (LDH) i mokraćna kiselina (acidum uricum).

Troponin je preko svojih komponenti (koje se nazivaju C, I i T komponente) vezan za aktinska vlakna, te je on sastavni deo kardiomiocita (mišićne ćelije srca). Kod oštećenja srčanog mišića dolazi do oslobađanja troponina u cirkulaciji. Troponin se oslobađa u periodu 2-6 časova nakon nastanka oštećenja. Oslobađanja troponina dešava se usled nastanka infarkta miokarda ili kod drugih stanja u organizmu koja sekundarno mogu dovesti do ishemije srca kao što su: sepsa, hipotenzija i hipovolemija, hipertrofija leve komore srca, atrijalne fibrilacije, kod infiltrativnih bolesti srca, miokarditisa, perikarditisa, bubrežne insuficijencije, plućne embolije, plućne hipertenzije, fizičkog napora. Troponin C vezuje za sebe kalcijum i dovodi do promene konformacije troponina I, tako da mišići mogu da se kontrahuju. Troponin T ima funkciju da povezuje same proteine troponina i mišićna vlakna (troponin-tropomiozin kompleks), dok troponin I se vezuje za aktinska vlakna i održava troponin-tropomiozin kompleks.

N-terminalni pro B-tip natriuretski peptid (NT-proBNP) – Zlatni standard za procenu insuficijencije srca su natriuretski peptidi. Postoje tri vrste natriuretskih peptida: tip A, B i C. Kada dođe do opterećenja komora pritiskom i volumenom oslobađa se B tip. ANP i BNP se

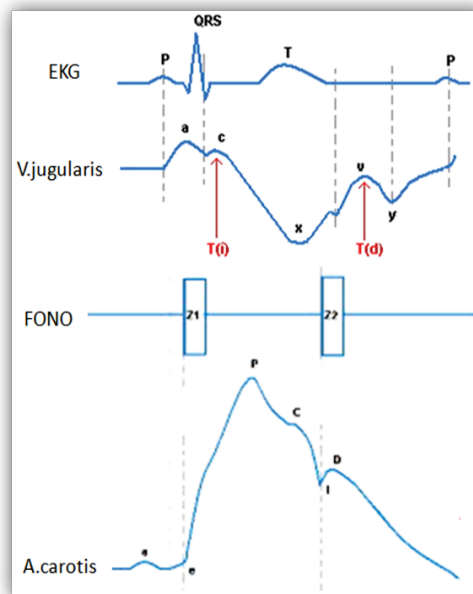
sintetišu u ćelijama miokarda, cirkulišu kao hormoni i u različitim tkivima se ponašaju tako da izazivaju vazodilataciju, natriurezu i diurezu. ANP se izlučuje iz pretkomora, BNP iz komora, ali u patološkim stanjima se oba mogu sintetisati u komorama. ANP se čuva u granulama, sintetise se i oslobađa egzocitozom usled stimulusa kao što je rastezanje pretkomora. Nivo natriuretskih peptida se povećava, sem u srčanoj insuficijenciji, i u atrijalnoj fibrilaciji, plućnoj emboliji, akutnoj miokardnoj ishemiji, bubrežnoj insuficijenciji, sepsi, ali i u kasnom životnom dobu. Natriuretski peptidi podstiču diurezu, natriurezu, vazodilataciju i inhibiraju simpatički nervni sistem, sistem renin-angiotenzin-aldosteron i na taj način se bore protiv srčane insuficijencije. To je kompenzatorni mehanizam koji štiti organizam. Uloge BNP su značajne u sledećim procesima: homeostazi telesnih tečnosti (natriuretski i diuretski efekat); regulaciji vaskularnog tonusa (smanjuje nivo angiotenzina II); inhibiciji simpatikusa - inhibicija sinteze norepinefrina i povećanju parasimpatičkog tonusa. Opterećenje volumenom ili preopterećenje pritiskom indukuje sintezu pre-proBNP-a u miokardu komora. Pre-proBNP se cepa do proBNP-a, a on na BNP koji je aktivan i na NT-proBNP koji je neaktivan oblik. Oslobađanje BNP-a ima za posledicu relaksaciju miokarda kao regulatorni odgovor na povećanje zapremine komore tako što se protivi vazokonstrikciji, zadržavanju natrijuma i antidiuretičnom efektu aktiviranog renin-angiotenzin-aldosteron sistema. Davanje terapije koja smanjuje nivo NT-proBNP-a rasterećuje levu komoru srca, smanjuje stres zida leve komore i zahtev za kiseonikom i na taj način usporava opadanje funkcije miokarda.

Poremećaji pulsa

Puls je fenomen koji nastaje kao posledica rastezanja krvnih sudova pod pritiskom krvi koja je iz leve komore ubačena u aortu. Ovaj puls je arterijski ili pozitivan. Pored navedenog postoji i venski puls koji je negativan, koji nastaje kao posledica oscilacije velikih vena u blizini srca, prilikom kontrakcije desne pretkomore i komore. Arterijski puls se može palpirati na mestima gde su krvni sudovi dostupni, a može se meriti i na razne druge načine kada se dobija kriva koja se zove sfigmogram. Venski puls se ne može palpirati, a ukoliko je to ipak moguće uz prepunjenost venskih krvnih sudova onda se govori o pozitivnom venskom pulsu koji ukazuje na prisustvo nekog poremećaja. Venski puls se grafički predtavlja na flebogramu. Njihov izgled i kretanje u odnosu na srčanu revoluciju zabeleženu EKGom možete videti na slici koja sledi.

Poremećaj arterijskog pulsa odnosi se na promenu sledećih osobina pulsa: promena frekvence pulsa (povećana frekvencija – pulsus frequens i smanjena frekvencija koja dovodi do retkog pulsa – p.rarus); promena u ritmu pulsa (p.regularis i p.irregularis seu arhythmicus); poremećaj visine pulsa (zavisi od sistolnog volumena i elastičnosti aorte, p.equal/p.anequal – puls sa jednakim ili različitim talasima, p.magnus-puls sa visokim talasom, p.parvus – puls sa niskim talasom); poremećaj brzine pulsa (naglo opadanje pulsa kod regurgitacije krvi usled slabosti aortnih zalistaka kada postoji brzi puls – p.celer, kod stenozе aortnog otvora postoji spori puls – p.tardus); poremećaj tvrdoće pulsa (tvrđi puls kod povišenja pritiska – p.durus ili meki puls – p.mollis, tanki puls u stanju šoka – p.filiformis).

Poremećaj venskog pulsa najčešće se ogleda u postojanju pozitivnog venskog pulsa. On nastaje kada postoje maksimalne oscilacije venskog pulsa u toku sistole komore. To se dešava kod insuficijencije trikuspidalnih zalistaka, kod dilatacije desne komore ili smetnji u komunikaciji komora i pretkomora. Kod stenozе desnog AV otvora krv se vraća u pretkomore i u velike vene kada raste pritisak u ovim venama.



Slika 52. Sfingmogram i flebogram i njegov izgled u funkciji srčane revolucije

Poremećaj u srčanim tonovima

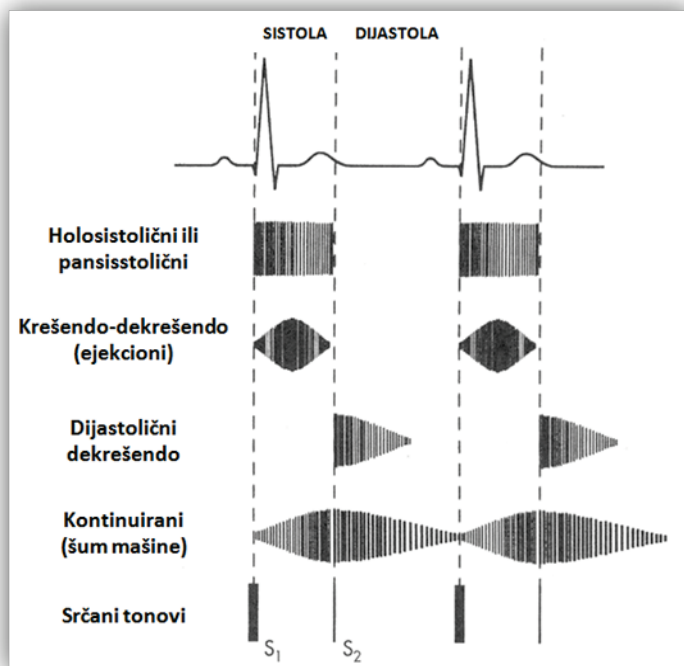
Srčani tonovi su akustični fenomeni koji nastaju tokom srčanog rada. Srčani tonovi koji nisu normlani nazivaju se srčani šumovi. Oni se beleže fonokardiografom, a glavni se mogu čuti auskultacijom srca.

Postoje četiri srčana tona koja se obeležavaju od S1 do S4: prvi ili sistolni (nastaje kod zatvaranja AV zalistaka i proticanja krvi kroz početni deo aorte i a.pilmonalis); drugi ili dijastolni (nastaje zbog zatvaranja polumesečastih zalistaka aorte i a.pilmonalis), treći ili protodijastolni (nastaje kao posledica brzog punjenja srca) i četvrti ili presistolni (nastaje kao posledica punjenja pretkomora I ubacivanja krvi u komore).

Srčani tonovi mogu biti pojačani ili smanjeni. Pojačani sistolni ton se detektuje kod većeg fizičkog napora, hipovolemije, anemije i drugih stanja gde je povećan obim rada srčanog mišića. Pojačanje dijastolnog tona postoji kod treperenja polumesečastih zalistaka usled hipertenzije. Slabljenje srčanih tonova postoji ukoliko postoji veća količina transudata ili eksudata između ovojnica srčanih šupljina.

Srčani tonovi mogu biti ritmični ili aritmični, a usled većeg prisustva gasa u okolini srca mogu biti zvonki i metalni.

Srčani šumovi nastaju kada postoje patološke promene na srčanim otvorima i zaliscima koji će onemogućiti normalno strujanje krvi kroz srce. Srčani šumovi mogu nastati u sistoli i dijastoli. Razlikujemo krešendo šum, kome se jačina povećava tokom srčane revolucije i dekrešendo šum kod koga se jačina smanjuje. Postoji i šum koji je kombinovani i zove se krešendo-dekrešendo. Poseban tip šuma zove se šum mašine koji je konstantne jačine i javlja se kod otvorenog Botalijevog duktisa. Postoji još i holosistolni ili pansistolni šum koji prati regurgitaciju krvi. Frekvencija šumova je najčešće učestalija od srčane frekvence.



Slika 53. Srčani šumovi i tonovi

Tabela 4. EKG nalaz kod različitih srčanih poremećaja

Visok zubac R:
Stenosis aortae
Insufficiencia valvula semilunares aortae
Hipertrofija leve komore
Povećanje, proširenje i zaobljavanje zuba R:
Insufficiencia valvulae mitralis
Negativan zubac R:
Stenosis a. pulmonalis
Insufficiencia valvulae tricuspidalis
Cor pulmonalis
Visoka amplituda QRS kompleksa:
Ductus Botalli persistens
Sniženje visine svih pikova EKGa:
Pericarditis
Totalni AV blok:
Adams-Stockesov sindrom
Proširen P talas, eventualno zaobljen:
Dilatacija leve pretkomore često usled insuficijencije mitralnih valvula
Povišen P talas sa pojavom oštine vrha:
Dilatacija ili hipertrofija desne pretkomore
ST interval:
Promena oblika i visine kod eksudativnog perikarditisa
Produžen QT interval:
Hipokalcemija
Hipokalemija
Intoksikacija etilen-glikolom
Skraćen QT interval:
Hiperkalcemija
Hiperkalemija
Terapija digitalisom
Visok T talas:
Hiperkalemija, hipoksija, uremija, piometra

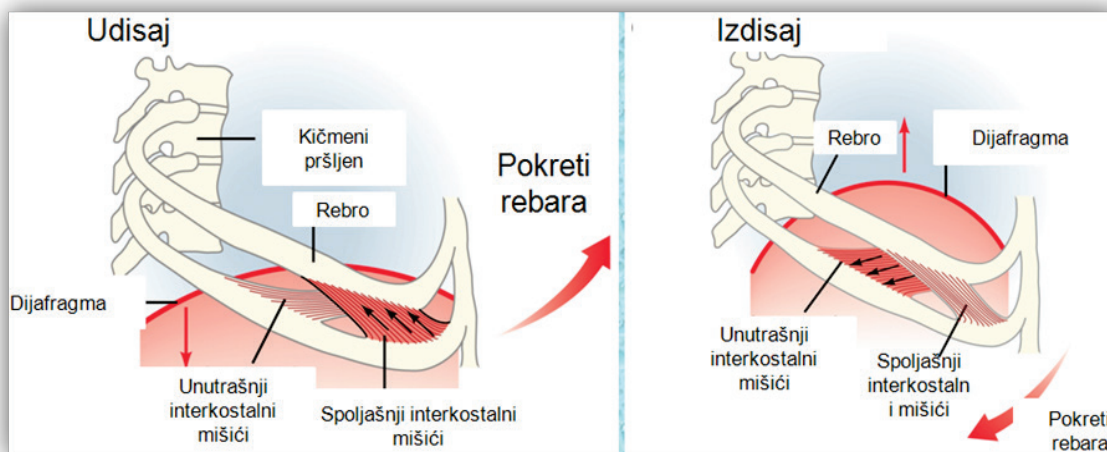
PATOFIZIOLOGIJA RESPIRATORNOG SISTEMA

Respiratorni sistem obuhvata sprovodne vazdušne disajne puteve, disajne mišiće, plućnu cirkulaciju, zid grudnog koša i pluća. Osnovna funkcija respiratornog sistema je razmena gasova između atmosferskog vazduha i krvi (spoljašnje disanje), što je je preduslov za odvijanje metaboličke aktivnosti ćelija (ćelijsko ili unutrašnje disanje). Funkcionalni deo pluća čine alveolarni kanali i alveole u kojima se odvija razmena gasova, od momenta rođenja, kada mladunče životinje prvi put udahne vazduh, te se na taj način razdvaja kao jedinka odnosno novorođena životinja odvojena od života koji je do tada zavisio od placente. Prvim uzdahom mladunče prelazi na svoj nezavisni respiratorni sistem. Razmena gasova se obezbeđuje udisanjem i izdisanjem vazduha i na taj način se obezbeđuju i snabdevaju kiseonikom ćelije organizma životinje. Aktivnost zdrave životinje nije uslovljena i ograničena razmenom gasova jer se ona može uvećati i do 20 puta u zavisnosti od toga kakve su telesne potrebe životinje.

Razmena O₂ i CO₂ između krvi i alveolarnog vazduha se odvija u plućnim alveolama odnosno razmena gasova koja se odvija u alveolama, zahvaljujući istovremenom sinhronizovanom odvijanju tri procesa: 1. *plućnom alveolarnom ventilacijom* s distribucijom udahnutog vazduha udisanjem i izdisanjem vazduha iz pluća, koja predstavlja ciklično strujanje vazduha između spoljašnje sredine i alveola, 2. *difuzijom* - kretanjem vazduha između vazdušnog prostora alveole i krvne struje kroz respiratornu membranu, odnosno razmenom O₂ i CO₂ kroz alveolarni zid i 3. *plućnom perfuzijom* - kretanjem krvi kroz kapilarno korito pluća koje se odvija uz učešće kardiovaskularnog sistema odnosno cirkulacijom krvi kroz mali krvotok.

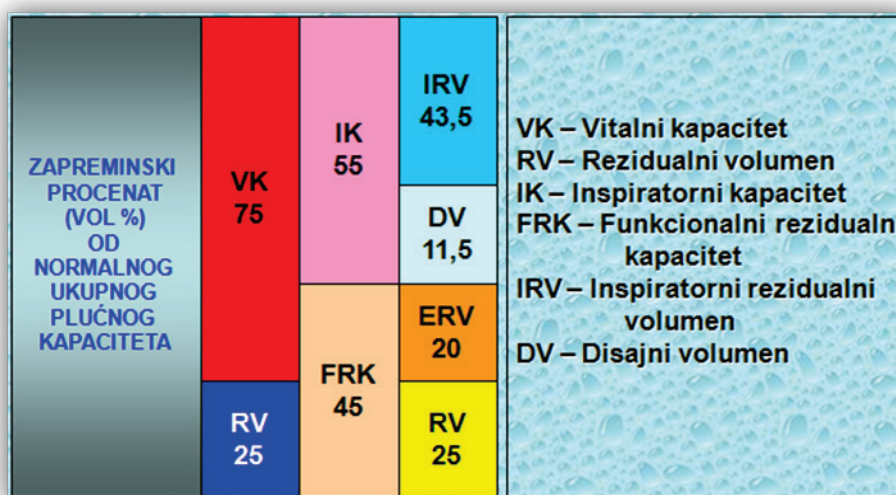
Plućni sistem funkcioniše efikasno u svim stanjima metaboličke aktivnosti organizma sa utroškom male količine energije a obezbeđuje održavanje konstantnih optimalnih parcijalnih pritisaka kiseonika i ugljen-dioksida.

U plućima se zapremina gasa deli na plućne volumene i kapacitete. Tako razlikujemo: *respiratorni ili disajni volumen, VT (engl. tidal volume)* je zapremina gasa koja se prilikom normalnog udisaja i izdisaja unese ili izbaciti iz pluća, *rezervni inspiratorni volumen, IRV (engl. inspiratory reserve volume)* je zapremina gasa koja se može udahnuti pored respiratornog volumena, *rezidualni volumen, RV (engl. residual volume)* je zapremina gasa koji se ne može izbaciti iz pluća ni najjačim izdisajem i uvek se nalazi u plućima i *vitalni kapacitet, VC (engl. vital capacity)* je ukupna zapremina vazduha koja se maksimalnim izdisajem nakon maksimalnog udisaja može izbaciti iz pluća i predstavlja zbir respiratornog: rezervnog inspiratornog i rezervnog ekspiratornog volumena.



Slika 54. Anatomske strukture koje učestvuju u disanju

Razlikujemo sledeće plućne kapacitete: *ukupni kapacitet pluća*, *TLC* (engl. *total lung capacity*) koji predstavlja zapreminu vazduha u plućima koja se dobija nakon maksimalnog udisaja, odnosno zbir vitalnog kapaciteta i rezidualnog volumena; *funkcionalni rezidualni kapacitet*, *FRC* (engl. *functional residual capacity*) je zbir rezidualnog i rezervnog ekspiratornog volumena odnosno vazduh koji ostaje u plućima na kraju izdisaja-ekspirijuma. Ova zapremina vazduha koja se stalno nalazi u delu respiratornog sistema, gde se odvija razmena gasova je veoma značajna i *inspiratorni kapacitet* *IC* (engl. *inspiratory capacity*) je zapremina gasa koja se udahne nakon pasivne respiracije, uključujući *VT* i *IRV*.



Slika 55. Plućni volumeni i kapaciteti pluća

Klinička simptomatologija respiratornog sistema

Oboljenja respiratornog sistema su udružena sa brojnim simptomima i znacima. Najčešći su kašalj i dispneja, bol u grudima, abnormalni sputum, hemoptizije, poremećaji ritma disanja, cijanoza i groznica.

Kašalj je klinički znak koji predstavlja važnu refleksnu radnju u mehanizmu čišćenja disajnog stabla i zaštiti donjih respiratornih puteva, putem eksplozivne ekspiracije. Refleksnu draž sa sluznice disajnih puteva predstavljaju inhalirane čestice, nakupljena sluz, zapaljenja ili prisustvo stranog tela. Refleksna draž dovodi do kašlja stimulišući receptore koji predstavljaju završetke *n. vagusa* u zidu vazdušnih puteva ili izvan njih (u pleuri, žučnoj kesi, jetri i slezini). Impulsi se prenose *n. vagusom* i *n. glossopharyngeusom* do centra za kašalj u produženoj moždini. Iz ovog centra impulsi se sprovode preko efektorskih vlakana do respiratornih lišica. Kada se nadraži centar za kašalj, nastaje duboki udisaj, zatvara se glotis, istežu se glasne žice, dolazi do kontrakcije ekspiratornih mišica i otvaranja glotisa, što dovodi do iznenadnog, snažnog izdisaja, pri čemu se uklanja štetni agens. Kašalj može biti akutan ili perzistentan, produktivan ili neproduktivan. *Produktivan ili vlažan kašalj* je onaj pri kojim se sadržaj izbacuje iz lumena disajnih puteva kroz usni otvor (ekspektoracija) ili do glotisa kada se sadržaj guta. Izazvan je zapaljenskim promenama sa izbacivanjem purulentnog ispljuvka ili nezapaljenskim promenama kod iritacije kada je ispljuvak sluzav. Javlja se kao akutni pri zapaljenju bronhija i pluća i kao hronični kod hroničnog bronhitisa i patološkog proširenja bronha u bronhiektazijam. *Neproduktivan, nadražajni ili suv kašalj* ne dovodi do stvaranja sputuma, kod njega nema iskašljavanja i izazvan je zapaljenskim promenama u disajnim putevima kao akutni u početnim fazama zapaljenja sluznice. Hronični kašalj se javlja kod hipersenzitivnosti vazdušnih puteva, obično ukazuje na bronhitis ili virusnu upalu pluća. Nezapaljenske pojave mogu da dovedu do akutnog kašlja kod aspiracije stranog tela ili iritantnih gasova. Tumor i deformisanost zida disajnih puteva, edem i pareza glasnica, pleuritis, pneumotoraks i kongestija pluća u insuficijenciji levog srca dovode do hroničnog suvog kašlja. Perzistentni suvi kašalj može biti izazvan neoplazijom ili hipersenzitivnošću vazdušnih puteva.

Sputum ili ispljuvak je sadržaj izbačen iz usne duplje, koji u fiziološkim uslovima sluzav. On je produkt lučenja sluznih žlezda i peharastih ćelija traheobronhijalnog stabla., koji se luči u količini od oko 100ml dnevno te predstavlja značajnu fiziološku odbrambenu barijeru. Po izgledu i konzistenciji sputum može biti: serozan, sluzav, gnojav, krvav penušav i sluzav. Iskašljavanje sputuma prožetog tamnocrvenim nitima se naziva hemoptizija koja ukazuje na ozbiljno oboljenje pluća, a izbacivanje svetlocrvenog penušavog sputuma hemoptoja. Stvaranje sputuma sa primesama krvi se naziva hemoptysis i ukazuje na ozbiljno obojenje pluća. Hemoptizije ukazuju na prisustvo lokalizovanih poremećaja, obično infekciju ili inflamaciju koja oštećuje bronhe (bronhitis, bronhiektazije) ili plućni parenhim (tuberkuloza, plućni apces, plućna gangrena). Ostali uzroci respiratornog krvarenja su karcinom bronha, plućna infarkcija, plućni edem, plućna kongestija u insuficijenciji levog srca i hemoragijski sindrom. U ostale komponente zaštitnog sistema vazdušnih puteva se ubrajaju: kihanje, refleksna bronhokonstrikcija, mukocilijarni lift (ćelije respiratornih puteva pomeraju sluz sa zalepljenim stranim materijama

veličine do 2 μm ka farinksu, odakle će biti uklonjena iskašljavanjem), fagocitoza i imuni i antimikrobni sistem.

Respiratorni bol je izazvan plućnim poremećajima i može da potiče od pleure, disajnih puteva ili zida grudnog koša. Najčešći je izazvan zatezanjem parijetalne pleure tokom udisaja u infekciji i inflamaciji pleure.

Cijanoza ili pomodrelost je klinički znak koga karakteriše plavičastomodra prebojenost kože i mukoznih membrana. Posledica je hipoksije i razvija se kada je u krvi povećana koncentracija deoksigenisanog (desaturisanog) hemoglobina. Nastaje kada količina deoksigenisanog hemoglobina u krvi dostigne 50g/L, bez obzira na njegovu ukupnu koncentraciju. Uzrok ove pojave jer je crvena boja oksigenisane krvi slaba u poređenju sa tamno-plavom bojom deoksigenisane krvi. Zbog navedenog se pri mešanju oksigenisane i deoksigenisane krvi, boja oksigenisane krvi gubi i ostaje tamnoplava boja deoksihemoglobina. Ukoliko imamo pojavu izostanka cijanoze ne znači da je oksigenacija hemoglobina normalna normalna, jer jaka anemija i trovanje ugljen dioksidom izazivaju nedovoljnu oksigenaciju krvi bez pojave cijanoze, dok pacijenti sa policitemijom, međutim, mogu biti cijanotični zato što kod njih apsolutna koncentracija deoksigenisanog hemoglobina prede 50g/L, bez značajne hipoksije. Na stepen cijanoze, kao drugi faktor može da utiče brzina protoka krvi kroz krvne sudove u koži. Boja kože je određena protokom krvi kroz kapilare u koži; plava boja u ovom prostoru krvotoka zavisi od količine deoksihemoglobina u arterijskim kapilarima i stepena deoksigenacije koji se dešava u toku protoka krvi kroz ovaj deo cirkulacije. Intenzitet metabolizma u koži je relativno nizak, tako da se malo hemoglobina oksigeniše pri prolasku krvi kroz kapilare. Ukoliko je protok krvi veoma usporen javlja se visok stepen denaturacije krvi i pojava cijanoze. To objašnjava nastanak cijanoze u toku hladnog vremena, te se ova vrsta cijanoze se naziva periferna cijanoza, jer je posledica vazokonstrikcije perifernih krvnih sudova. Na plavičastu boju kože u toku cijanoze može da utiče debljina kože, jer od nje zavisi vidljivost dubljih vaskularizovanih tkiva. Centralna cijanoza može biti izazvana smanjenim stepenom oksigenacije arterijske krvi (sniženje pO_2) zbog poremećaja respiratorne membrane ili neravnoteže u protoku krvi i vazduha.

Poremećaji disanja

Poremećaji disanja obuhvataju: *kvantitativne poremećaje, kvalitativne poremećaje i periodična disanja*. Normalan ritam disanja i disanje bez napora naziva se *eupnoja* (lat. *eupnoe*). Prekid disanja naziva se *apnoja* (lat. *apnoe*) i javlja se fiziološki u toku intrauterinog života i kod nekih oblika periodičnog disanja, a kratkotrajna apnoja nastaje posle hiperventilacije.

Kvantitativni poremećaji disanja se odnose na promene frekvencije disanja i promene disajnog volumena. *Bradipneja* (lat. *bradyapnoe*) je usporeno disanje, koje je pravilno, ali manje frekvence, ispod 10 ciklusa u minuti. Normalno se javlja za vreme sna, dok pojava u drugim stanjima označava poremećaje u centru za disanje, kao što je to slučaj kod primene narkotičkih i hipnotičkih sredstava dejstva ili delovanja tumora. *Tahipneja* (lat. *tachypnoe, polyapnoe*) je plitko i ubrzano disanje (preko 24 ciklusa /minut), a javlja se kod uzbuđenja i febrilnosti, u toku hipertermije, kod ovaca, pasa, kod krava preko usta i respiratornog sistema u vidu dahtanja i

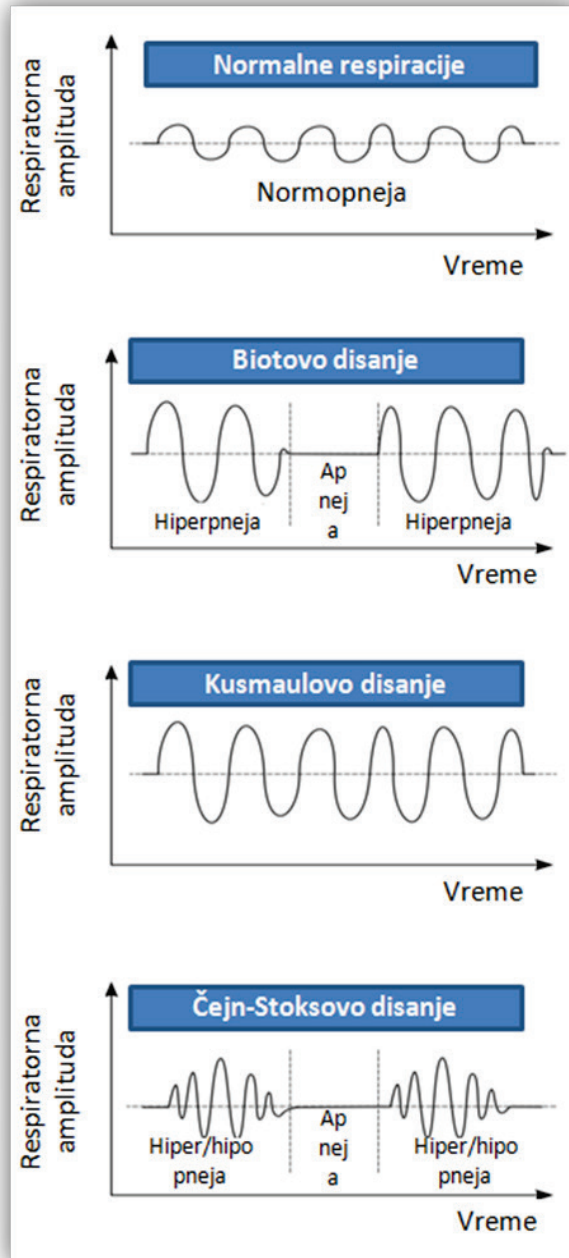
groznice. *Hipopneja* je smanjenje disajnog volumena pri normalnoj frekvenciji ili plitko disanje, koje se uspostavlja za vreme spavanja. *Hiperpneja* je povećanje disajnog volumena pri nepromenjenoj frekvenciji disanja, prisutna je u humanoj populaciji kod sportista, a u životinjskoj kod trkaćih konja. *Oligopneja* (hipoventilacija) je usporeno i površno disanje, istovremeno sniženje frekvencije disanja i disajnog volumena. Izazivaju je plućni mehanizmi kao što su slabost respiratorne muskulature, neki poremećaji grudnog koša ili neurološki mehanizmi kao što su oštećenja centralnog nervnog sistema, delovanje sedativa, depresija respiratornog centra kod miksedema. S hipoventilacijom eliminacija ugljen-dioksida je nesrazmerna u odnosu na njegovu produkciju te se uspostavlja povećava PaCO₂ (hiperkapnija). *Polipneja* (hiperventilacija) je ubrzano i produbljeno disanje s povećanim volumenom i frekvencijom disanja. Nastaje u akutnoj povredi glave, izraženom strahu i stanjima koja izazivaju hipooksegenaciju krvi. Hiperventilacija izaziva uklanjanje ugljen-dioksida iz pluća u stepenu koji prevazilazi obim njegove produkcije u ćelijama, što dovodi do sniženja PaCO₂ (hipokapnija). Postoje i poremećaji u kojima postoje nesrazmerne promene frekvencije disanja i disajnog volumena. *Kusmaulovo disanje* je polipneja, koju karakterišu slabo povećani stepen ventilacije, sa nešto povišenom frekvencom, veoma velikim povećanim disajnim volumenom i nepostojanjem respiratorne pauze. Javlja se kod napornog rada u metaboličkoj acidozi i depresiji centralnog nervnog sistema u toku encefalomijelitisa. *Ograničeno disanje* je kombinacija plitkog (hipopneja) i ubrzanog disanja (tahapneja). Izazivaju ga oboljenja kao što su plućna fibroza ili krutost grudnog koša. *Opstruktivno ili naporno disanje* je specifični kvantitativni poremećaj disanja sa elementima kvalitativnog poremećaja disanjakoga karakterišu spori ventilatorni stepen (bradipneja), veliki disajni volumen (hiperpneja), povećan disajni napor, produženi inspirijum ili ekspirijum i čujno teško disanje ili sviranje u plućima. Ovaj poremećaj je karakterističan za opstrukciju disajnih puteva.

Kvalitativni poremećaji disanja se odnose na dispneju. *Dispneja* (lal. *dyspnoe*) je otežano ili naporno disanje, pri kome postoji subjektivan osećaj otežanog disanja, nemogućnost uzimanja dovoljne količine vazduha sa kvantitativno različitim senzacijam. Opisuje se kao nekomforno disanje, osećaj nesposobnosti da se dobije dovoljno vazduha, glad za vazduhom, gušenje zaduvanost, nedostatak vazduha naporno disanje, osećaj da se nenormalno diše i okupacija disanjem. Pojava dispneje se vezuje sa nesrazmerno uvećanim disajnim radom. Za objašnjenje ove kompleksne pojave vezuju se brojni mehanizmi. Najprihvatljivija je *teorija neprikladnog odnosa dužine i tonusa respiratornih mišića*, koja obuhvata stimulaciju receptora u respiratornim mišićima. Prema toj teoriji, osećaj dispneje se javlja kada su mišićna vretena u interkostalnim mišićima stimulisana disparitetom između mišićnog tonusa i disajnog volumena koji ser dobija aproprorcionalan jepromenama u dužini mišićnih vlakana. Ova pojava se javlja pri povećanju otpora u sprovodnim vazdušnim putevima, koji povlače za sobom veći respiratorni napor nego što je to normalno za postizanje adekvatne ventilacije. Druga teorija se zasniva na *stimulaciji centralnih i perifernih hemoreceptora*, pošto je poznato da dispneja prati plućne bolesti u kojima uz oslabljenu oksigenaciju postoji hiperkapnija i acidoza. Poznato je da sniženje pH, hiperkapnija i hipoksemija mogu dovesti do dispneje. Stimulacija hemoreceptora izaziva dispneju u toku mnogih bolesti, u kojima je poremećena oksigenacija i razmena gasova. Treća teorija je

zasnovana na *stimulaciji aferentnih receptora u plućima* a to su receptori za istezanje, iritantni receptori i J-receptori, koji šalju impulse u CNS preko vagusa. Ova pojava se javlja u slučajevima plućnog edema i pulmonalnih mikroembolusa. Dispneja se može javiti učestalo ili u izuzetnim okolnostima. Osećaju dispneje mogu doprineti i drugi faktori kao što su fizički rad, povećan disajni napor, zamor respiratornih mišića sniženje disajne rezerve i poremećaj emocionalnog stanja. Takav tip dispneje se naziva *neurogena dispneja* ili emocionalna dispneja.

Periodična disanja - Razlikujemo Čejn-Stoksovo i Biotovo disanje. *Čejn-Stoksovo disanje* se karakteriše naizmeničnim periodima povećanja i smanjenja volumena disanja i apnoičnih pauza, odnosno naizmeničnog dubokog disanja površnog disanja i apneje u redovnim vremenskim intervalima. Periodi apneja traje 15 - 60 sekundi i praćeni su ventilacijama, čija se zapremina povećava do nekog maksimuma, nakon čega se ventilacija postepeno smanjuje do apneje. Trajanje disajnih faza je 30-40 ciklusa. Nastaje kao posledica bilo kog poremećaja koji snižavaju priliv krvi u moždano stablo, koje usporava slanje aferentnih impulsa prema respiratornim centrima a najčešće je prisutno u insuficijenciji levog srca. Čejn-Stoksovo disanje se javlja i kod endogenih intoksikacija kao što su uremija, trovanje morfinom, kod oštećenja moždanog stabla zbog eferentnih puteva i kod poremećaja nervnog sistema iznad moždanog stabla. Smatra se da je u osnovi ovog poremećaja PaCO₂. *Biotovo disanje* je težak poremećaj koji se odlikuje bržim i dubljim disanjem od normalnog, sa naglim prekidima i pauzama. Odlikuje ga potpuno nepravilan ritam i dubina disanja s nepravilnim smenjivanjem perioda apneje i dubljih ili plićih respiracija. Znak je ozbiljnog organskog poremećaja respiratornog centra nastaje u toku zapaljenja ovojnice kičmene moždine i drugih poremećaja centralnog nervnog sistema kao što su ozlede s kompresijom moždanog stabla, tumora i stanja sa porastom pritiska cerebrospinalne tečnosti.

Paradokсни tipovi disanja - Ovi tipovi disanja se razlikuju od normalnog disanja, kod kojeg se grudni koš i trbuh u inspirijumu simetrično i sinhrono podižu a u ekspirijumu isto tako spuštaju. Dakle, kod paradoksnih tipova disanja to nije slučaj i ispoljavaju se kao: a) *Torako-abdominalno paradokсно disanje (obostrano simetrično)* - Prilikom udisanja grudni koš se spušta a trbuh podiže-nadima, a prilikom izdisanja grudni koš se podiže a trbuh spušta. Javlja se kod kompletnog poprečnog presjeka kičmene moždine u nivou donjeg dijela vratne kičme ili gornjeg dijela grudne kičme, gdje je uslijed prekida inervacije grudne disajne muskulature i njenog neučestvovanja u disanju funkciju disanja preuzela dijafragma (prečaga). Ovakav tip disanja je primjer čistog dijafragmalnog disanja, a može se javiti i kod obstrukcije gornjih disajnih puteva stranim sadržajem ili akutnom upalom epiglotisa; b) *Torakalno paradokсно disanje (jednostrano asimetrično)* - Kod ovog tipa disanja zdrava strana grudnog koša se u inspirijumu podiže a druga bolesna strana spušta. Prilikom ekspiracije zdrava strana se spušta a bolesna podiže. Javlja se kod nestabilnog klataćeg grudnog koša zbog preloma više rebara - serijski prelom (fenomen kapka). Ovo je urgentno stanje u medicini.



Slika 56. Respiratorne amplituda i frekvencija kod različitih tipova disanja

Alveolarna ventilacija

Ventilacija je proces kojim se vazduh ubacuje u alveole. U proseku dve trećine udahnutog vazduha dospeva do alveola, a ostatak se zadržava u mrtvom prostoru u dušniku, bronijama i bronhiolama. *Kontrola ventilacije* pluća predstavlja regulaciju aktivnosti dijafragme, interkostalnih mišića i abdominalnog zida, koji svojim radom menjaju intrapleuralni pritisak. Respiratorni mišići se nalaze pod voljom i automatskom kontrolom. Ritam spontanog disanja

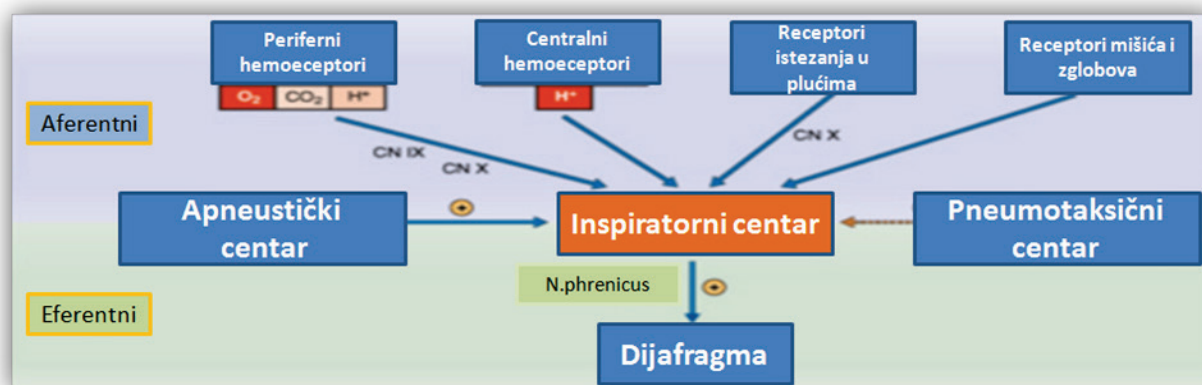
nastaje u centrima smeštenim u moždanom stablu. Pluća se pasivno šire i skupljaju zbog promena u intrapleuralnom pritisku. *Nervni mehanizmi kontrole ventilacije* se sprovodi tako što respiratorni centar u moždanom stablu kontroliše disanje jer šalje impulse u respiratorne mišice, izazivajući njihovu naizmeničnu kontrakciju i relaksaciju. U respiratorne centre se ubrajaju više grupa neurona smeštenih sa obe strane moždanog stabla, *dorzalna respiratorna grupa (DRG)* ili inspiratorni centar, koja ostvaruje osnovni automatski ritam respiracije, *ventralna respiratorna grupa (VRG)* ili ekspiratorni centar, koja postaje aktivna kada je potreban povećani ventilatorni napor, *pneumotaksički centar i apneustički centar* prvenstveno deluju kao modifikatori inspiratorne dubine i ritma ustanovljenih putem ovih centara. Nervni mehanizmi obuhvataju voljnu kontrolu disanja, Hering-Brojerov refleks kod rastezanja zida bronha i nervne uticaje iz velikih krvnih sudova. *Mehanička i hemijska kontrola ventilacije* se vrši sa promenom frekvence, dubine i ritma spontanog disanja koji se menjaju u skladu sa informacijama koje respiratorni centri dobijaju od mehaničkih i hemijskih receptora. Postoje tri tipa *mehaničkih receptora* koji šalju impulse u neurone dorzalne respiratorne grupe, a to su: iritantni receptori, receptori na istezanje i J (dži) receptori. *Iritantni receptori* se nalaze u epitelu svih vazdušnih puteva i registruju prisustvo štetnih isparenja, gasova i čestica, koji dovode do refleksa kašlja. Nadražajem ovih receptora dolazi i do bronhokonstrikcije i povećanja stepena ventilacije pluća. *Receptori na istezanje (engl. stretch receptors)* se nalaze u glatkoj muskulaturi vazdušnih puteva i njihova aferentna vlakna su u sastavu vagusa, a registruju povećanje zapremine pluća, koja dovodi do smanjenja frekvence disanja produženjem trajanja ekspirijuma. *Dži-receptori* (juktapulmonalni kapilarni receptori), se nalaze u blizini plućnih kapilara čine posebnu vrstu receptora, koji su osetljivi na porast plućnog intrakapilarnog pritiska, što dovodi do brzog i plitkog disanja, hipotenzije i bradikardije.

Pluća inerviše i *autonomni nervni sistem*. Simpatikusna vlakna u plućima odvajaju se iz gornjeg torakalnog i cervikalnog ganglionu kičmene moždine a vlakna parasimpatikusa koja su u sastavu *n. vagus-a* ulaze u pluća. Simpatikus i parasimpatikus kontrolišu prečnik vazdušnih puteva stimulisanjem relaksacije ili kontrakcije glatke muskulature njihovog zida. *Parasimpatikusna* stimulacija dovodi do *kontrakcije*, dok *simpatikusna* izaziva *relaksaciju* glatke muskulature vazdušnih puteva. Tonus glatke muskulature bronhija zavisi od ravnoteže, tj. od podjednake stimulacije kontrakcije i relaksacije. *Parasimpatikus se smatra glavnim regulatornim faktorom* koji kontroliše prečnik vazdušnih puteva u normalnim uslovima. Konstrikcija disajnih puteva nastaje ako se u epitelu vazdušnih puteva iritantni receptori stimulišu štetnim materijama koje se nalaze u vazduhu, zatim oslobađanjem endogenih humoralnih medijatora kao što su histamin, serotonin, PG ili pak delovanjem brojnih lekova.

Hemijski receptori ili hemoreceptori se nalaze u krvnim sudovima *na periferiji* i u *moždanom stablu*. Oni prate promene koncentracije vodonikovih jona (pH), parcijalni pritisak ugljen dioksida (PaCO₂) i kiseonika (PaO₂) u arterijskoj krvi. Pri tome, pH i PaCO₂ imaju direktno stimulatívno dejstvo na respiratorne centre do vrednosti od 70mmHg, a potom inhibitorno. Hipoksemija deluje posredno, nadražajem perifernih hemoreceptora. Centralni hemoreceptori prate promene u arterijskoj krvi preko promena pH u cerebrospinalnoj tečnosti ali u hroničnoj hipoventilaciji postaju neosetljivi. Oni se nalaze u blizini respiratornog centra i

osetljivi su na promenu koncentracije H^+ jona u cerebrospinalnoj tečnosti. Variranje pH u cerebrospinalnoj tečnosti vezano je za promene $PaCO_2$ zato što molekuli CO_2 iz arterijske krvi difunduju preko hemoencefalne barijere i prelaze u cerebrospinalnu tečnost, sve dok se $PaCO_2$ ne izjednači sa obe strane ove barijere. Ugljen dioksid koji je prešao u cerebrospinalnu tečnost reaguje sa vodom i nastaje ugljena kiselina, koja disosuje na H^+ jone, koji stimulišu centralne hemoreceptore. Na taj način $PaCO_2$ reguliše ventilaciju. Ukoliko je alveolarna ventilacija nedovoljna, dolazi do porasta $PaCO_2$. Ugljen dioksid difunduje preko hemoencefalne barijere sve dok se ne izjednači njegova koncentracija u krvi i cerebrospinalnoj tečnosti.. Budući da centralni hemoreceptori registruju sniženje pH, oni stimulišu respiratorni centar koji povećava dubinu i frekvencu disanja. Zbog porasta ventilacije dolazi do sniženja $PaCO_2$ u arterijskoj krvi ispod vrednosti u cerebrospinalnoj tečnosti i CO_2 difunduje nazad u krvotok i vraća pH u cerebrospinalnoj tečnosti na normalne vrednosti. Ovi receptori postaju neosetljivi na male promene u $PaCO_2$ i njihov uticaj na regulaciju ventilacije se znatno smanjuje, ukoliko je neadekvatna ventilacija (hipoventilacija) dugotrajna, kao što je slučaj u hroničnim opstruktivnim bolestima pluća.

Periferni hemoreceptori se nalaze u luku aorte i karotidnom sinusu u blizini baroreceptora. Primarno reaguju na promene PaO_2 , mada su osjetljivi na promene CO_2 i pH. Pri snižavanju vrednosti PaO_2 i pH, periferni hemoreceptori naročito oni u karotidnom sinusu, šalju impulse u respiratorni centar da bi se povećala ventilacija u alveolama. Pritisak kiseonika mora da se smanji pre vidljivog uticaja periferenih hemoreceptora na ventilaciju. Periferni hemoreceptori su ključni faktor u regulaciji ventilacije, kada se centralni hemoreceptori pod uticajem hronične hipoventilacije ponovo uključe.



Slika 57. Regulacija disanja

Poremećaji alveolarne ventilacije

Poremećaji ventilacije obuhvataju hipoventilaciju i hiperventilaciju alveola, i predstavljaju klinički najvažnije opstruktivne poremećaje, restriktivne poremećaje i poremećaje ventilaciono-perfuzionog odnosa.

Hipoventilacija

Hipoventilacija (*lat. hypopnoe*) je stanje u kojem se alveolarni prostori ne pune sa dovoljno svežeg vazduha pa je zbog toga poremećena oksigenacija krvi u plućnim kapilarima i odstranjivanje ugljen-dioksida, odnosno stanje u kojem je alveolarna ventilacija manja od metaboličkih potreba organizma. Posledica ove pojave je hipoksemija, hiperkapnija i respiratorna acidoza. Razlikujemo pravu ili globalnu hipoventilaciju i parcijalnu ili regionalnu hipoventilaciju alveola. Globalna hipoventilacija je retka pojava, a javlja se kod uznapredovalih stadijuma bolesti plućnog parenhima i disajnih puteva (opstruktivni i restriktivni poremećaji ventilacije). Parcijalna hipoventilacija je pojavagde postoji hipoventilisanost samo pojedinih delova pluća. Posledice zavise od odnosa između hipoventilisanih i hiperventilisanih područja i od poremećaja ventilaciono-perfuzionog odnosa. Hipoventilacija se karakteriše se sniženjem respiratornog volumena i smanjenom frekvencom disanja. U uslovima hipoventilacije odstranjivanje CO₂ ne može da održi korak sa njegovom proizvodnjom tako da PaCO₂ raste i nastaje hiperkapnija a istovremeno se razvijaju hipoksemija i hipoksija. Povećanje PaCO₂ i sniženje PaO₂, zajedno sa povećanjem koncentracije ugljene kiseline u krvi dovodi do respiratorne acidoze te bubrezi tada izlučuju višak kiselina i urin postaje kiseo. Povećanje PaCO₂ u arterijskoj krvi dovodi do vazodilatacije u krvnim sudovima mozga i do cerebralnog edema, te se kod pacijenata sa ovim stanjem javljaju se mučnina, (*lat. nausea*) glavobolja i konfuzija. Hiperkapnija i hipoksija dovode do vazokonstrukcije plućnih krvnih sudova, hipertrofije desne komore (*lat. cor pulmonalae chronicum*). Hronična hipoksemija povećava sekreciju eritropoetina (Epo), pri čemu porast viskoznosti krvi koji nastaje usled stimulacije stvaranja eritrocita u kostnoj srži može dodatno da optereti srce. U toku acidoze izlazak kalijuma iz ćelija izaziva hiperkalijemiju i srčane aritmije. Zbog nedovoljne razmena gasova dolazi do respiratorne insuficijencije, odnosno nesposobnosti pluća da PaO₂ i PaCO₂ održe u granicama fizioloških vrednosti.

Hiperkapnija je povećanje PaCO₂ u arterijskoj krvi. Može da nastane zbog mnogobrojnih razloga, koji su rezultat smanjene alveolarne ventilacije ili nesposobnosti odgovora na stimulse koji dovode do njenog povećanja. Razlozi za njen nastanak su: depresija respiratornog centra pod uticajem lekova, analgetika i anestetika, bolesti produžene moždine, infekcije centralnog nervnog sistema ili traume, poremećaji sprovodnih puteva u kičmenoj moždini, koji nastaju ostećenjem kičmene moždine ili zbog poliomijelitisa, bolesti neuromišićne sinapse ili respiratornih mišića kod myasthenia gravis i mišićne distrofije, poremećaji građe zida grudnog koša zbog povrede i urođenih deformiteta, opstrukcija vazдушnih puteva većeg prečnika i povećanje respiratornog rada i povećanje fiziološkog mrtvog prostora kod emfizema ili nedostatak surfaktanta, lipoproteina koga sekretuju pneumociti tipa II u zidu alveola i koji značajno utiče na zaštitu

alveola od pucanja tokom udisaja ili kolapsa u toku izdisaja. Hiperkapnija ima za posledicu poremećaj regulacije na nivou centralnog nervnog sistema. Pored navedenog posledica hiperkapnije je i vazodilatacija moždanih krvnih sudova s povećanjem pritiska moždanomoždinske tečnosti i izazivanjem poremećaja svesti, od smetenosti i pospanosti do pojave tzv. *hiperkapnijske narkoze*.

Hipoksemija je smanjena oksigenacija arterijske krvi zbog sniženja PaO₂. Do ove pojave dolazi zbog promena u respiraciji. Može da dovede do tkivne hipoksije, iako se tkivna hipoksija javlja i zbog drugih poremećaja, kao što je smanjenje minutnog volumena srca ili trovanje cijanidom, što nema nikakve veze sa poremećajem funkcije respiratornog sistema.

Hipoksija je snižena oksigenacija ćelija u tkivima a nastaje kao posledica promena i u drugim organskim sistemima. Po uzrocima koji je izazivaju deli na: *hipoksičnu, anemijsku, zastojnu i histotoksičnu hipoksiju*. *Hipoksična hipoksija* se karakteriše sniženjem pO₂ u arterijskoj krvi usled: smanjenog parcijalnog pritiska kiseonika u udahnutom vazduhu što se dešava na velikoj nadmorskoj visini, hipoventilacije kod depresija centra za disanje i opstruktivne bolesti pluća, paralize respiratornih mišića u toku botulizma i tetanusa, poremećaja difuzije gasova kod zadebljanja alveokapilarne membrane i plućnog edema ili poremećaja ventilaciono/perfuzionog količnika koji se javlja kod astme, pneumonije, hroničnog bronhitisa i desno-levih plućnih kolaterala kod atelektaza pluća. *Anemijska hipoksija* se karakteriše normalnim parcijalnim pritiskom kiseonika u arterijskoj krvi i sniženom koncentracijom hemoglobina koji vezuje kiseonik. Uzrok anemijske hipoksije je nemogućnost hemoglobina da veže dovoljnu količinu kiseonika zbog: nedovoljne količine hemoglobina u krvi kod anemija, trovanja ugljen monoksidom ili hemijskih modifikacija hemoglobina kod methemoglobinemija. *Zastojna (ishemična, cirkulatorna) hipoksija* se karakteriše nedovoljnom perfuzijom tkiva uz normalni PaO₂ i koncentraciju hemoglobina u krvi. Može da nastane zbog: nedovoljne lokalne cirkulacije kod embolija, tromboza, ishemija i venske staza sa lokalnom hipoksijom ili opšte insuficijencije krvotoka sa sniženim minutnim volumenom srca, srčanom slabošću, sniženom perifernom cirkulacijom, smanjenim venskim prilivom i sistemskom hipoksijom.

Hipoksija pokreće i niz kompenzatornih mehanizama. U hipoksijama koje su posledica različitih poremećaja u organizmu, kompenzatorni odgovor je uvek ograničen osnovnim poremećajem. Kompenzatorni mehanizmi obuhvataju: *-hiperventilaciju ili refleksni porast dubine i frekvence disanja* zbog smanjenja PaO₂ aktiviraju se periferni hemoreceptori, koji se nalaze u luku aorte i karotidnom sinusu i šalju signale u respiratorne centre kako bi se povećala ventilacija; *-smanjuje se afinitet Hb prema kiseoniku* i povećava se njegovo oslobađanje u tkivima. Kriva disocijacije oksihemoglobina se pomera u desno zbog povećanja koncentracije 2,3-difosfoglicerata u eritrocitima, koji olakšava otpuštanje kiseonika od hemoglobina na nivou perifernih tkiva; *-oslobađanje kateholamina* pod uticajem perifernih hemoreceptora i hipoksije koji stimulišu vazomotorni centar u produženoj moždini i što dovodi do tahikardije i hipertenzije; *-sekreciju Epo* u bubrezima stimuliše hronična hipoksemija, što dovodi do porasta hematokrita.

Hiperventilacija

Hiperventilacija (lat. hyperpnoe) je stanje u kome je ventilacija alveolarnih prostora veća od one koja je potrebna za odstranjivanje metabolički stvorenog ugljen-dioksida odnosno veća od metaboličkih potreba. Karakteriše se povećanjem respiratornog volumena i frekvence disanja. Step en eliminacije CO₂ iz organizma je veći od brzine stvaranja u ćelijskom metabolizmu, pa dovodi do sniženja PaCO₂ i respiratorne alkaloze. Alveolama hiperventilacija može da nastane kao kompenzatorni mehanizam u toku razvoja metaboličke acidoze, u hipoksemiji i tkivnoj hipoksiji. Hiperventilacija može da se javi u stanjima sa normalnim PaCO₂ i PaO₂ zbog: - nadražaja receptora ili respiratornog centra u patološkim stanjima kao što su hiperpireksije, encefalitis, meningitis, neoplazije centralnog nervnog sistema, bol i groznica, -plućnih bolesti kao što su pneumonija, fibroza, plućni edem, kao rezultat stimulacije dži (J)-receptora i - delovanja lekova kao što su salicilati.

Klinički simptomi su nespecifični, u vidu umora razdražljivosti, rastrešenosti i vrtoglavice što je posledica vazokonstrikcije moždanih krvnih sudova i uspostavljanja moždane ishemije. Prisutni su i simptomi povećane razdražljivosti nerava i mišića, zbog snižene koncentracije kalcijuma u alkalozii, od ukočenosti i parestezija do bolnosti i grčeva mišića odnosno manifestne tetanije.

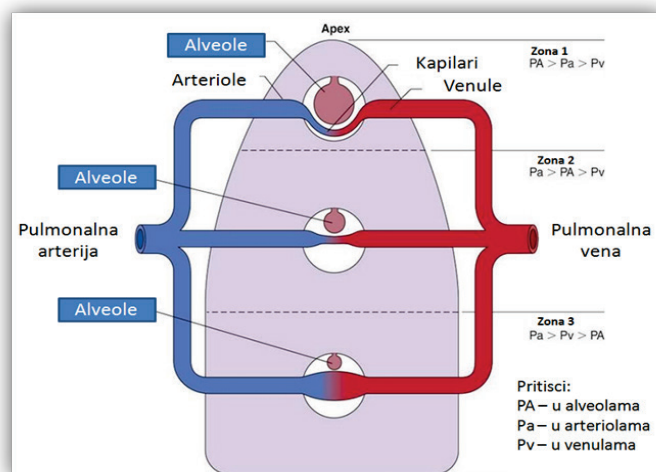
Perfuzija pluća

Perfuzija pluća se vrši zapreminom krvi koja se izbacuje iz desne komore, ali nije podjednaka u svim delovima pluća. Distribucija perfuzije u plućnoj cirkulaciji zavisi od međusobnog odnosa alveolarnog pritiska, snage gravitacije, arterijskog krvnog pritiska i venskog krvnog pritiska. Sila gravitacije utiče na perfuziju jer izaziva veći hidrostatski pritisak u ventralnim delovima pluća. Interakcija ovih faktora dovodi do razlike u protoku krvi između dorzalnih i ventralnih delova pluća, tako da ventralni delovi imaju mnogo veći protok u odnosu na dorzalne delove pluća. Ovo je naročito značajno kod pasa sa dubokim grudnim košem i kod velikih domaćih životinja. Preterana patološka perfuzija nastaje u ventralnim delovima pluća, kada venski pritisak raste usled slabosti levog srca. Kod životinja koje leže na boku "donji" deo pluća izložen je preteranoj perfuziji. Na bazi odnosa između ovih faktora, protok krvi kroz plućno kapilarno korito se povećava počev od vrhova ka bazama pluća.

Odnos ventilacije i perfuzije

Od približno jednake perfuzije i ventilacije u svim delovima pluća zavisi efektivna razmena respiratornih gasova. Osnovni zadatak respiratornog sistema je razmena CO₂ i O₂ između krvi i atmosferskog vazduha. Ona se ostvaruje u plućima, gde su plućni kapilari u tesnom kontaktu sa alveolama. Svaka alveola ima zid ili septum, koji čini tanak sloj epitelnih ćelija i njihova bazalna membrana. Zid plućnih kapilara se sastoji od tankog sloja endotelnih ćelija sa bazalnom membranom. Na mestima gde su zid kapilara i alveola u neposrednom kontaktu

njihove bazalne membrane se stapaju u jedan sloj. Zbog toga se između krvi u kapilarima i alveolarnog vazduha nalazi samo tanak 0,5 μm sloj citoplazme i bazalne membrane. Ovaj sloj predstavlja alveokapilarnu membranu, preko koje se vrši razmena O_2 i CO_2 . Razmena gasova se odvija kada se krv i alveolarni vazduh dopreme na isto mesto, u isto vreme. Ventilacija i perfuzija pluća moraju da budu proporcionalni. Normalan ventilaciono/perfuzioni količnik (V/Q) je 0,8. Narušavanje ovog odnosa leži u osnovi brojnih poremećaja u razmeni O_2 i CO_2 . Odnos može da se poveća u slučaju pojave alveolarnog mrtvog prostora (ventilacija bez perfuzije, ili $V/Q \approx \infty$) ili se može kretati u suprotnom pravcu, prema sniženju odnosa V/Q , gde je granični slučaj pojava šanta (perfuzija bez ventilacije, ili $V/Q \approx 0$). Tako u slučaju desno-levog šanta venska krv zaobilazi pluća i neoksisigenisana prelazi u sistemski krvotok. Takvo stanje dovodi do istovremenog sniženja PaO_2 i PaCO_2 . U normalnoj plućnoj ventilaciji oko 1/3 respiratornog volumena se zadržava u vazdušnim putevima, što je anatomski mrtvi prostor a ventilacija ove oblasti ne doprinosi razmeni gasova. Ukoliko su delovi pluća koji vrše razmenu gasova ventilirani, ali nema perfuzije (visok V/Q), kao što je slučaj u emboliji pluća ili različitim oblicima vaskularnih bolesti pluća, ovi prostori ne doprinose razmeni gasova. Oni predstavljaju alveolarni mrtvi prostor ili neiskorišćenu ventilaciju. Hipoksemija može da nastane zbog nedovoljne ventilacije dobro perfundiranih oblasti pluća (nizak V/Q). Stoga je u toku cirkulacije, kroz plućne kapilare, krv izložena manjem delovanju kiseonika u odnosu na fiziološko stanje. Narušavanje odnosa V/Q ovog tipa sreće se kod astme, kao rezultat bronhokonstrikcije i edema pluća ili pneumonije kada su alveole ispunjene tečnošću. Preterano zadebljanje alveokapilarne membrane, koje nastaje u toku edema i fibroze (nastanak fibroznih lezija), povećava vreme neophodno za difuziju gasova kroz ovaj prostor. Pri uspravnom položaju tela i protok krvi i ventilacija su veći na bazama pluća nego na vrhovima, oni nisu perfektno prilagođeni. Donje partije pluća su bolje perfundovane a gornje partije su bolje ventilisane. Pošto je ventilacija donjih partija pluća samo tri puta veća nego gornjih a perfuzija je veća osam puta, perfuzija prevazilazi ventilaciju. Navedeni odnos je prikazan na slici.



Slika 58. Odnos ventilacije i perfuzije plućnih alveola

Difuzija

Difuzija gasova preko alveolarnog zida zavisi od površine preko koje se vrši razmena, razlike u parcijalnom pritisku gasa u tečnoj i gasovitoj fazi, kao i debljine tkiva kroz koje gas mora da difunduje. Brzina razmene gasa je proporcionalna rastvorljivosti gasa (difuzibilnost), gde je CO₂ oko 20 puta difuzibilniji u odnosu na kiseonik.

Difuzija kiseonika je smanjena ako se snižava PaO₂ u alveolarnom vazduhu ili ako se povećava debljina alveokapilarne membrane. Budući da je CO₂ mnogo difuzibilniji u odnosu na kiseonik, povećanje debljine alveokapilarne membrane generalno ne dovodi do porasta PaCO₂. Poremećaji difuzije gasova retko su izolovani, najčešće su udruženi s poremećajima perfuzije.

Bolesti pluća

Bolesti pluća se dele u dve grupe: *opstruktivne bolesti* ili bolesti disajnih puteva, koje se karakterišu povećanim otporom prema protoku vazduha zbog parcijalne ili potpune opstrukcije na bilo kom nivou, od traheje do terminalnih bronhiola i *restriktivne bolesti*, koje se karakterišu smanjenim širenjem plućnog parenhima, sa smanjenjem ukupnog plućnog kapaciteta.

Opstruktivne bolesti pluća

Opstruktivni poremećaji ventilacije nastaju usled suženja promera traheobronhijalnog stabla i porasta otpora protoku vazduha, kao rezultat smanjenja prečnika vazdušnih puteva. Porast otpora može da nastane usled procesa koji nastaju unutar lumena, u zidu vazdušnih puteva ili potpornom tkivu, koje okružuje vazdušne puteve. Primer za intraluminalnu opstrukciju je povišena sekrecija koju nalazimo u toku astme i hroničnog bronhitisa. Zadebljanje zida vazdušnih puteva i njihovo suženje nastaje u toku inflamacije koja je prisutna u slučaju astme ili hroničnog bronhitisa, ili usled kontrakcije glatke muskulature bronhija u toku astme. Emfizem je primer opstrukcije usled gubitka potporne strukture vazdušnih puteva, sa pojavom kolapsa vazdušnih puteva usled razaranja elastičnog plućnog tkiva. Opstruktivni poremećaj se klinički ispoljava tek kada je ukupan poprečni promer disajnih puteva smanjen na približno 50-60%. Opstrukcija vazdušnih puteva dovodi do hipoventilacije, posebno zbog smanjenog izdisaja. Izbacivanje vazduha iz pluća je otežano zbog suženja vazdušnih puteva, veće količine sekreta ili smanjene elastičnosti pluća koja smanjuje ekspiratorni pritisak. Elastičnost pluća je osobina pluća da se spontano vrate u prvobitni položaj nakon inspirijuma. Opstruktivne bolesti pluća se karakterišu sniženjem PaO₂ i porastom PaCO₂, inspiratornom i ekspiratornom dispnejom. *Hronične opstruktivne bolesti pluća su: astma, hronični bronhitis i emfizem pluća.*

Bronhijalna astma je hronično inflamatorno oboljenje disajnih puteva sa infiltracijom mastocita, limfocita, neutrofilnih i eozinofilnih granulocita, u kojem je prisutna rasprostranjena ali promenljiva opstrukcija disajnih puteva koja je kompletno ili nekompletno reverzibilna, spontano ili pod uticajem medikamenata. Bolest je praćena suženjem bronhija, pojačanim

lučenjem sluzi i zapaljenjskim otokom. Ove promene doprinose otežanom protoku vazduha, posebno za vreme izdisaja, dovodeći do dispneje i čestih napada jakog kašlja praćenog "zviždanjem" u toku izdisaja, što nastaje usled ubrzanog protoka vazduha kroz sužene i edematozne vazdušne puteve prepunjene mukusom. Delovanje određenih alergena ili nespecifičnih stimulusa započinje kaskadu aktivacije ćelija u zidu vazdušnih puteva, dovodeći do akutne i hronične inflamacije izazvane kompleksnim i integrisanim nizom lokalno oslobođenih citokina i drugih medijatora. Oslobođanje medijatora može da promeni tonus i osetljivost glatke muskulature, izazove hipersekreciju sluzi i ošteti alveolarni epitel.

Hronični opstruktivni bronhitis (engl. chronic bronchitis-CHB) se definiše kao inflamatorni proces u vazdušnim putevima koji je praćen hipersekrecijom, difuznom opstrukcijom i hroničnim produktivnim kašljem. Glavni etiološki faktor hroničnog bronhitisa je dugotrajno udisanje iritantnih sredstava. SO₂ i NO₂ su posebno štetni industrijski zagađivači vazduha. Klinička slika CHB većinom je posledica hroničnog oštećenja vazdušnih puteva i njihovog suženja. Glavna patološka karakteristika procesa je zapaljenje vazdušnih puteva, posebno onih najmanjih, i hipertrofija krupnih mukoznih žlezda, sa povišenom sekrecijom sluzi i pratećom opstrukcijom vazdušnih puteva. Sluznica vazdušnih puteva je infiltrirana inflamatornim ćelijama. Zapaljenje mukoze može značajno da smanji lumen bronhiola. Kao posledica hronične inflamacije normalni trepljasti pseudostratifikovani cilindrični epitel se mestimično zamenjuje skvamoznom metaplazijom. Hipertrofija i hiperplazija submukoznih žlezda dodatno doprinose suženju vazdušnih puteva. Klinički se CHB manifestuje sa progresivnim kašljem sa često purulentnim sputumom, usled tekućeg zapaljenja i velikom verovatnoćom naseljavanja bakterija. Viskoznost sputuma je povišena, većinom kao posledica prisustva slobodne DNK iz liziranih ćelija. U uznapredovalom CHB, hipoventilacija dovodi do hipoksemije i hiperkapnije. Sa svoje strane ove promene, pokreću refleksnu vazokonstrukciju plućnih krvnih sudova, što povećava plućni pritisak i dovodi do povećanog rada desne komore srca. Hronična hipoksemija povećava sekreciju Epo iz bubrega, što uzrokuje porast vrednosti hematokrita. Trajno suženje vazdušnih puteva i opstrukcija zbog veće količine sluzi može dovesti do lokalnog ili difuznog pooštrenog vezikularnog disanja. Hronični bronhitis se definiše i kao hipersekrecija mukusa i hronični produktivni kašalj koji traje oko tri meseca godišnje, obično u zimskim mesecima i to barem dve uzastopne godine.

Emfizem pluća je bolest koja se karakteriše preteranim širenjem vazdušnih puteva, distalno od terminalnih bronhiola, odnosno trajno povećanje acinusa udruženo sa destrukcijom kapilarnogkorita bez jasne fibroze. U ovoj bolesti oštećenje septi napreduje, te se pridruženi i već prošireni vazdušni putevi spajaju sa alveolama i nastaju vrlo proširene vrećice. Kada se preterano širenje zadržava na nivou alveola i alveolarnih kanalića, lezija se klasifikuje kao alveolarni emfizem, ali kada se vazduh potiskuje iz proširenih alveola u prostor intersticijalnog veziva, takav oblik bolesti se naziva intersticijalni emfizem. U primarnom emfizemu patofiziološki poremećaj u razvoju emfizema je u zidu respiratorne jedinice, gde dolazi do gubitka elastičnog tkiva i smanjenja elastične sile koja podržava vazdušne puteve u toku izdisaja. Opstruktivni poremećaj u emfizemu nastaje usled gubitka alveolarnih septi. Sa destrukcijom zida alveola, izostaje podrška koju one pružaju očuvanju lumena vazdušnih puteva, tako da postoji opasnost

od kolabiranja alveola za vreme izdisaja, što dovodi do opstrukcije. U isto vreme, smanjena elastičnost pluća umanjuje pritisak na gasove u plućima u toku izdisaja i oni se mogu izbaciti samo uz ulaganje dodatnog napora. Zbog smanjenja elastičnosti pluća, grudni koš, pogotovo uz rebarni luk, se sve više uvećava i širi i na kraju postaje bačvast. Destrukciju vazdušnih puteva prate progresivna dispneja i nepovratna opstrukcija bez pojave značajnog produktivnog kašlja. Smanjenje površine alveola i prateće kapilarne mreže za razmenu gasova vodi nastanku progresivne hipoksije i ekspiratorne dispneje. Hipoksija se javlja usled neravnoteže u odnosu ventilacije i perfuzije tkiva. Krv, koja napušta emfizematozno područje, neće biti zasićena kiseonikom i meša se sa onom koja dospeva iz normalno ventiliranih delova parenhima pluća. Destrukcija respiratorne površine dodatno utiče na narušavanje ventilaciono-perfuzionog odnosa i raste PaCO₂ zbog smanjene alveolarne ventilacije. Patološki proces u emfizemu je stalna destrucija i smanjenje respiratorne površine zbog lokalnog oksidativnog oštećenja i proteolitičke aktivnosti posebno lize elastičnih vlakana, nastale usled deficita proteaza inhibitora α 1-antitripsina. Emfizem može nastati kao posledica normalnog odgovora plućnog tkiva na oštećenje usled infekcije i sporadičnu inhalaciju iritantnih agenasa. Makrofagi i neutrofilni granulociti u borbi da uklone ćelijski detritus oslobađaju specifični enzim, elastazu, koja razgrađuje elastično tkivo. Ovaj proces je kontrolisan prisustvom α 1-antitripsina, koji predstavlja antagonistu serin elastaze. Kod zdravih životinja postoji ravnoteža između stepena razgradnje elastičnog tkiva i inhibicije tog procesa i ono se neprekidno obnavlja sintezom elastičnih vlakana. Oksidansi koji se oslobađaju iz neutrofilnih granulocita i makrofaga, ili se nalaze u duvanskom dimu, mogu inaktivirati α 1-antitripsin, što olakšava progresivnu destruciju tkiva i smanjuje stepen obnove matriksa pluća. Emfizem pluća može da nastane i usled akutne opstrukcije vazdušnih puteva, što je slučaj kod akutnog alergijskog bronhospazma i pretpostavlja se da je rezultat zadržavanja vazduha. Vazduh u toku udisaja dospeva do alveola, ali ne izlazi za vreme izdisaja, tako da se nagomilava u plućima, proširuje alveole i dovodi do njihovog pucanja, obrazujući emfizematozne bule, prazne prostore u plućima prečnika većeg od 1 cm. Patofiziološka slika emfizema se karakteriše progresivnom destrukcijom terminalnih respiratornih jedinica ili parenhima pluća distalno od terminalne bronhiole, jer se gube elastična vlakna zajedno sa septama. Gubitak alveolarnog zida i proširenje vazdušnih puteva praćeno je iščezavanjem alveolarnih kapilara, što može da dovede do smanjenja respiratorne površine i progresivne hipoksemije, naročito u toku fizičkih napora. Postoji nekoliko bolesti u veterinarskoj medicini gde je emfizem osnovni uzrok pojave kliničkih simptoma.

Jedna od tih bolesti je *hronična opstruktivna bolest pluća konja* (engl. *equine chronic obstructive pulmonary disease - COPD*). Bolest se karakteriše hiperreaktivnošću vazdušnih puteva na inhalatorne alergene. Klinička slika ove bolesti je rezultat pojave emfizema ili bronhiolitisa ili oba poremećaja istovremeno.

Druga bolest je poznata kao akutni *respiratorni distress sindrom goveda* poznata kao „maglena groznica“ kod kojeg su emfizem i edem pluća glavni nalazi. Uzrok bolesti je intoksikacija i oštećenje pluća koje se javlja kao posledica delovanja 3-metilindola, koji nastaje u bubregu kao metabolit aminokiseline L-triptofana. Bolest nastaje kada su životinje na ispaši

bogatoj aminokiselinama. Emfizem pluća se javlja i kod hronične bronhopneumonije goveda i svinja.

Restriktivne bolesti pluća

Restriktivne bolesti pluća karakterišu poremećaji ventilacije koji se javljaju zbog smanjene rastepljivosti plućnog tkiva i /ili grudnog koša odnosno njihovog ograničenog širenja. Javlja se jer normalna ventilacija pluća nije zasnovana isključivo na prohodnim vazdušnim putevima, već ona zavisi i od normalne građe i očuvanosti zida grudnog koša, koji se u dovoljnoj meri proširuje usled snažnih kontrakcija disajne muskulature, a koje su regulisane impulsima iz respiratornih centara. Do restriktivnih bolesti pluća, mogu dovesti: oboljenja pleure, pneumotoraksa, poremećaji zida grudnog koša, slabosti respiratorne muskulature, nervni i neuromišićni poremećaji i akutne i hronične bolesti pluća. Restriktivne bolesti pluća se karakterišu hipoksijom, eukapnijom ili hipokapnijom u početnoj fazi i brzim i plitkim disanjem.

Bolesti grudnog koša. Restriktivni poremećaji ventilacije zbog bolesti grudnog koša su posledica nemogućnosti širenja grudnog koša da bi pluća primila normalan volumen vazduha. Normalno širenje pluća može biti ograničeno naslednim malformacijama grudnog koša, bolestima koštanog sistema ili traumom. Ovo se događa zbog ukočenosti koštanih delova u deformaciji kičmenog stuba kifoskoliozi. Kifoza je krivljenje grudnog dela kičmenog stuba, prema gore dovodeći do „zaobljavanja“ grudnog koša a skolioza je pojava lateralnog krivljenja kičmenog stuba. Deformacije grudnog koša kao što su pectus excavatum i carinatum takođe dovode do restriktivnih poremećaja ventilacije, kao i ankilozni spondilitis. Ovi poremećaji smanjuju vitalni kapacitet, totalni kapacitet pluća i njihovu ventilaciju. Zbog nestabilnosti grudnog koša kod frakture rebara i sternuma, dolazi do restriktivnih bolesti i negativno utiče na ventilaciju pluća. Ukoliko se istovremeno javlja fraktura kostiju, udisaj može biti značajno inhibiran. Poremećaju ventilaciono–perfuzionog odnosa doprinose i stvaranje bezvazdušnih područja atelektaza pošto bolesnici nisu sposobni da povremeno duboko uzdahnu.

Bolesti respiratornih mišića. Prvenstveno je dijafragma najvažniji respiratorni mišić i sve promene koje smanjuju njenu aktivnost dovode do respiratorne insuficijencije. Ove promene mogu biti dijafragmatska hernija, disfunkcija *n. phrenicus-a*, povećanje intraabdominalnog pritiska u toku timpanije buraga kod goveda, miopatija kod teladi, jagnjadi, jaradi i ždrebadi za vreme intenzivnog rasta, kao i mišićna slabost kod konja, obolelih od akutne ili hronične bolesti respiratornog sistema. Bolesti dijafragme u poliomijelitisu, miasteniji gravis i mišićnoj distrofiji izazivaju poremećaj ventilacije a kod teže slabosti mišića zbog poremećaja mehanike disanja.

Bolesti pleure. Zapaljenje pleure je *pleuritis*, koji obično nastaje pri infekciji susednog parenhima pluća, ali uzroci mogu biti i traume grudnog koša ili invazivni rast tumora. Pomeranje dijafragme u kranijalnom pravcu nastaje zbog gojaznosti, graviditeta, ascitesa, hepatomegalije i intraabdominalnih masa. U toku zapaljenja pleure količina inflamatornog eksudata može biti veoma mala, pa se ovaj oblik naziva *suvi pleuritis*. Ukoliko se obrazuju veće količine inflamatomog eksudata, dolazi do njegovog nakupljanja u intrapleuralnom prostoru, što se zove *hidrotoraks (lat. hydrothorax)*. Prisustvo veće količine eksudata može da dovede do pritiska na

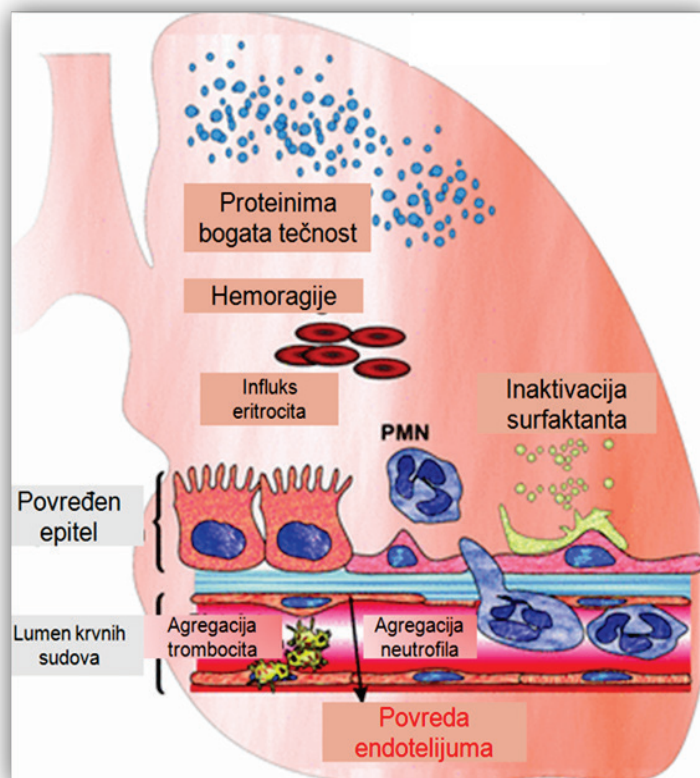
susedno tkivo pluća i izazove kompresivnu atelektazu (bezvazdušnost pluća). Eksudat može dovesti do ograničenog širenja pluća u toku disanja, izazivajući dispneju i iznenadni bol, pogotovo u toku kašlja. Nakupljeni eksudat se može resorbovati kada se infekcija i bolest stave pod kontrolu. U drugim slučajevima, kao što je rast tumora, obrazuje se velika količina eksudata koji se može odstraniti punkcijom pleuralne šupljine. Ako pleuralni eksudat sadrži gnoj, takvo stanje se naziva pleuralni empijem (*lat. empyema pleurae*), dok se prisustvo krvi naziva hemotoraks (*lat. haemothorax*). Nakupljanje veće količine limfe u pleuralnom prostoru naziva se hilotoraks (*lat. chylothorax*). Usled nakupljanja gasova (vazduha) u intrapleuralnom prostoru, nastaje pneumotoraks, koji može da dovede do kolapsa pluća. Nakupljeni vazduh poništava normalni gradijent pritiska, koji obezbeđuje da pluća prate širenje grudnog koša. Tada, zbog elastične sile samog plućnog tkiva dolazi do njihovog kolapsa. Pneumotoraks može da nastane zbog traume, kao što je prelom rebra i ranjavanje, ili nakon operativnih zahvata na grudnom košu. On nastaje i slučajno, nakon punkcije pleuralne šupljine koja se izvodi kako bi se uklonila tečnost, nakupljena u tom prostoru. Javlja se i u slučaju pucanja emfizemskih bula koje su locirane neposredno ispod visceralnog sloja pleure. Tada vazduh dospeva u pleuralni prostor i izaziva kolaps pluća. U slučaju invazivnog širenja tumora takođe mogu nastati slične promene i pneumotoraks. U nekim slučajevima pneumotoraks se dešava bez nekih predisponirajućih promena. Takav oblik nosi naziv spontani pneumotoraks. On može nastati zbog rupture proširenja koja su ispunjena vazduhom, a smeštena neposredno ispod visceralne pleure. Takve promene nastaju u toku nelečenih bolesti pluća, ili zbog delimične opstrukcije vazdušnih puteva koja dovodi do hiperinflacije ili prepunjenosti vazduhom, terminalnih delova ovog sistema. Defekt koji je doveo do pneumotoraksa obično omogućava da vazduh ulazi u pleuralnu šupljinu, ali se zatvara kako pluća kolabiraju. Kod otvorenog (komunicirajućeg) pneumotoraksa vazdušni pritisak se izjednačava sa atmosferskim, jer u toku udisaja vazduh ulazi u pleuralni prostor, dok za vreme ekspirijuma izlazi napolje. Za vreme tenzionog (ventilnog) pneumotoraksa, mesto ruptуре pleure deluje kao jednosmerni ventil, dopuštajući da vazduh za vreme udisaja ulazi u pleuralni prostor, ali sprečavajući njegov izlazak u toku izdisaja. Zbog nakupljanja veće količine vazduha u pleuralnom prostoru, pritisak postaje veći u odnosu na atmosferski. Ovaj tip pneumotoraksa može dovesti do uginuća životinje. Nakupljeni vazduh vrši sve veći pritisak na već kolabirana pluća uzrokujući kompresivnu atelektazu, kao i na medijastinum, pritiskajući srce i pomerajući velike krvne sudove te lako dolazi do hipoksije.

Nervni i neuromišićni poremećaji se dele na one koji nastaju zbog nepravilnog slanja impulsa iz centara u moždanom stablu ili na oštećenja nervnih puteva koji vode od centra prema respiratornim mišićima. Paraliza respiratornih mišića nastaje kod delovanja botulinusnog toksina, poreklom iz bakterije *Clostridium botulinum* i javlja se uginuće usled akutne respiratorne insuficijencije. Ovaj toksin blokira oslobađanje acetilholina (Ach) na krajevima motornih neurona, bez čije stimulacije nema kontrakcije respiratornih mišića. Autoimuna bolest poznata kao myasthenia gravis dovodi do problema na drugoj strani neuromišićne sinapse, oštećeni su receptori za Ach na postsinaptičkoj membrani.

Povećanje otpora pri širenju pluća. Povećanje otpora pri širenju pluća se može javiti kod veoma ugojenih životinja. Preveliko nakupljanje masti u zidu grudnog koša može ograničiti

njegovo širenje. Povećanje intraabdominalnog pritiska može nastati kod prevelikog nakupijanja masti ili tečnosti i dovesti do otežanih ekskurzija dijafragme u abdominalnu šupljinu. Ukoliko su ovakvi problemi izraženi i traju duže vreme, oni prevazilaze sposobnost hipertrofije i adaptacije respiratornih mišića, pa dolazi do hipoventilacije.

Bolesti plućnog parenhima. Ograničeno širenje pluća može nastati i usled promena u tkivu pluća. Ovi poremećaji su intersticijalne bolesti pluća i karakterišu se infiltracijom ili inflamacijom i pojavom ožiljaka u parenhimu pluća. Zajednička posledica ovih patoloških procesa je fibroza pluća, koja dovodi do smanjenja normalne sposobnosti širenja pluća i otežanog udisaja. Zbog fibroze pluća dolazi do smanjenja totalnog kapaciteta pluća. Bolesti plućnog parenhima mogu da izazovu restriktivni poremećaj ventilacije zbog destrukcije i smanjenja aktivne površine plućnog parenhima (bronhiektazije, apsces pluća, cistična fibroza, tuberkuloza, tumori pluća) smanjenja komplijanse pluća (difuzna fibroza, pneumonija, ARDS) ili kolapsa plućnog tkiva (atelektaza). Restriktivne bolesti pluća se obično javljaju u dva oblika. Jedan je akutna forma bolesti poznata kao adultni respiratorni distress sindrom (ARDS), čiji su sinonimi akutna respiratorna insuficijencija ili sindrom šoknih pluća. Adultni respiratorni distress sindrom se karakteriše edemom pluća, koji izaziva uginuće životinja. Restriktivni poremećaji kod novorođenih životinja mogu dovesti do neonatalnog respiratornog distress sindroma (NRDS) u slučaju preranog partusa. Prasad, kod kojih dolazi do tzv. Barkerovog sindroma, imaju nerazvijena pluća i hijaline membrane, nedostatak surfaktanta, kao i poremećaj tireoidne žlezde sa kliničkim manifestacijama hipotireoze. Rizik od respiratornog distress sindroma je povećan u slučaju komplikovanog partusa i carskog reza. Izmenjen sastav surfaktanta kod novorođenih štenadi dovodi do sindroma sličnog ARDS kod novorođenih beba „sindrom slabih štenaca”. Drugi oblik restriktivnih bolesti pluća zasniva se na hroničnim promenama intersticijuma pluća. Ovakvo stanje se naziva hronična unutrašnja restriktivna bolest pluća (*engl. chronic intrinsic restrictive lung disease - CIRLD*). Hronične unutrašnje restriktivne bolesti pluća. U ovom slučaju se radi o dugotrajnim promenama na intersticijumu pluća, koje dovode do restriktivnih promena u plućima. Kao izazivači mogu da se jave čestice prašine, industrijski gasovi, zagađivači u vidu aerosola, lekovi ili infektivni agensi. Hronično dejstvo malih količina iritantnih sredstava dovodi do progresivne ćelijske infiltracije i fibroze, koje izazivaju kliničke manifestacije poremećaja respiracije.



Slika 59. Patofiziologija ARDS-a

Plućni edem

Plućni edem predstavlja abnormalno nakupljanje veće količine tečnosti u ekstravaskularnom prostoru u plućima. Može da se razvija sporo, kao u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji, ili dramatično brzo kao u akutno nastaloj insuficijenciji levog srca u akutnom infarktu miokarda. Dispneja je tipična pojava najpre u naporu sa progresijom do pojave u mirovanju ili se javlja iznenada u mirovanju. Prisutna je i ortopneja, hipoksemija i povećan disajni rad. Česta je pojava edemske tečnosti u sputumu a plućni edem može izazvati i akutnu respiratornu insuficijenciju. Višak vode u plućima je uvek posledica poremećaja ravnoteže između kapilarnog hidrostatskog pritiska, kapilarnog onkotskog pritiska, kapilarne permeabilnosti, limfne drenaže i surfaktanta. Do pojave plućnog edema dolazi i zbog promena odnosa hidrostatskog i koloido-osmotskog pritiska u plućnim kapilarima i intersticijumu, zbog povećane propustljivosti zidova plućnih kapilara, zbog povećane propustljivosti alveolarnog epitela ili zbog redukovano oticanja limfe. U razvoju plućnog edema postoje dve faze: prva se karakteriše pojavom intersticijalnog edema odnosno većom količinom tečnosti u perivaskularnom i peribronhijalnom intersticijalnom plućnom tkivu, dok se kasnije u drugoj fazi, javlja alveolarni edem kada tečnost prelazi u lumen alveola. Zbog prisustva nestišljivog sadržaja (tečnost) u razvoju edema nastaju restriktivni poremećaji disanja. Ekstravazaciju krvne tečnosti u

intersticijum pluća sprečava očuvani endotel kapilara, dok alveolarni epitel doprinosi zaštiti alveola od slobodnog prelaska tečnosti u njihov lumen. Tečnost, koja nastaje u toku edema, ne može lako da pređe u lumen alveola, jer je alveolarni epitel praktično nepropustljiv za prolazak proteina. Ova barijera za proteine učestvuje u stvaranju snažnog osmotskog gradijenta koji utiče na zadržavanje tečnosti u intersticijalnom prostoru. Količina tečnosti, koja prolazi kroz endotel plućnih kapilara, je određena površinom ove kapilarne mreže, propustljivošću endotela i filtracionim pritiskom. Filtracioni pritisak predstavlja ravnotežu između hidrostatskog pritiska krvi koji potiskuje tečnost izvan kapilara i koloid-osmotskog pritiska koji teži da tečnost zadrži u lumenu kapilara. Karakteristična je podela na dva tipa plućnog edema - kardiogeni, koji nastaje kao rezultat porasta hidrostatskog ili koloid-osmotskog pritiska i nekardiogeni, koji nastaje usled povišene propustljivosti.

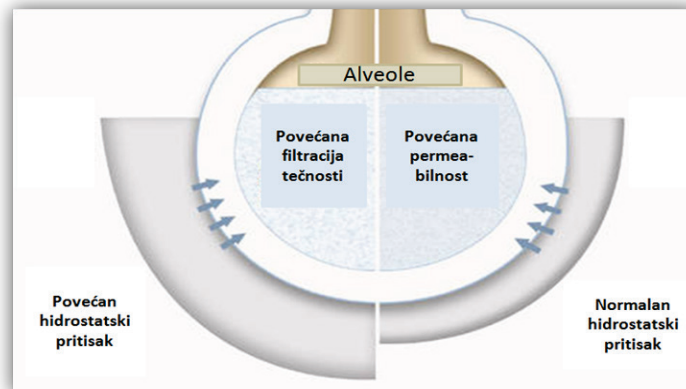
Kardiogeni edema pluća karakteriše povećanje plućnog kapilarnog transmuralnog pritiska odnosno porast hidrostatskog pritiska nastaje zbog povećanja venskog pritiska u plućnim krvnim sudovima kod slabosti leve komore ili sniženja koloid-osmotskog pritiska krvi u slučaju hipoproteinemije. Kada stepen ultrafiltracije poraste iznad kapaciteta perikapilarnih limfnih sudova za uklanjanje tkivne tečnosti dolazi do njenog nakupljanja. Ukoliko brzina formiranja tkivne tečnosti nastavi da prevazilazi obim limfne drenaže, dolazi do prelaska tečnosti u lumen alveola. Budući da je tečnost koja se formira kod kardiogenog edema ultrafiltrat krvne plazme, sadržaj proteina je relativno mali. Mnogo ređe je edem ovog tipa nekardiogenog porekla, kao što je to slučaj kod infuzije velike količine fiziološkog rastvora ili akutne bubrežne insuficijencije. Insuficijencija limfotoka može da se javi u slučaju obliteracije, kompresije ili poremećaja u položaju limfnih sudova.

Nekardiogeni plućni edem karakteriše povišena propustljivost plućne kapilarne membrane u akutnom difuznom oštećenju pluća. Tečnost u alveolama može da se nakuplja i kao rezultat oštećenja alveolarnog epitela, zbog čega dolazi do prelaska rastvorenih supstanci i većih molekula, kao što su albumini, u lumen alveola. Ove promene se javljaju zbog direktnog oštećenja alveolarnog epitela inhalatornim toksinima kao što su dim, amonijak, hlor i fozgen, ili infekcije pluća kod infektivne pneumonije, ili mogu da nastanu usled primarnog oštećenja endotela kapilara, toksinima iz krvotoka kao što su gram negativna bakterijemija, akutni pankreatitis, oštećenja usled imunih reakcija i terminalna uremija.

U tom slučaju se zbog oštećenog endotela kapilara povećava njihova propustljivost i tečnost koja izlazi ima visok sadržaj proteina. Gubitak propustljivosti pluća (propustljivost je mera rastegljivosti pluća i zida grudnog koša), koji se javlja u toku edema, komplikuje se razblaživanjem i ispiranjem surfaktanta usled prolaska eksudata preko površine alveolarnog epitela. Smanjena količina surfaktanta dovodi do porasta površinskog napona, što znači da je potreban veći napor za adekvatan inspirijum, dok se oksigenacija krvi smanjuje. Povećanje površinskog napona dovodi i do kolapsa sitnih terminalnih vazdušnih puteva. Prisustvo tečnosti u lumenu alveola takođe dovodi do smanjenja respiratorne površine i zapremine vazduha. To izaziva sniženje ventilaciono-perfuzionog količnika, uzrokuje prolazak neoksigenisane krvi u sistemski krvotok i doprinosi pojavi cijanoze. Situacija se otežava prisustvom proteina u nastalom eksudatu. Pod uticajem alveolarnog vazduha proteini denaturišu i grade hijalinu membranu, koja oblaže

respiratornu površinu, pružajući se sve do nivoa respiratornih bronhiola. Ukoliko akutna pojava respiratornog distres sindroma ne dovede do uginuća, ona je često praćena fibrozom intersticijuma, što može dovesti do hroničnog sniženja popustljivosti pluća.

U nekardiogeni edem se svrstavaju slučajevi plućnog edema koji nastaju usled smanjenog klirensa limfe, nakon transplantacije pluća, kod limfatičnog širenja karcinoma, kod kompresije limfnih sudova kod tumora ili kod fibroze tkiva.



Slika 60. Glavni mehanizmi kod alveolarnog edema pluća

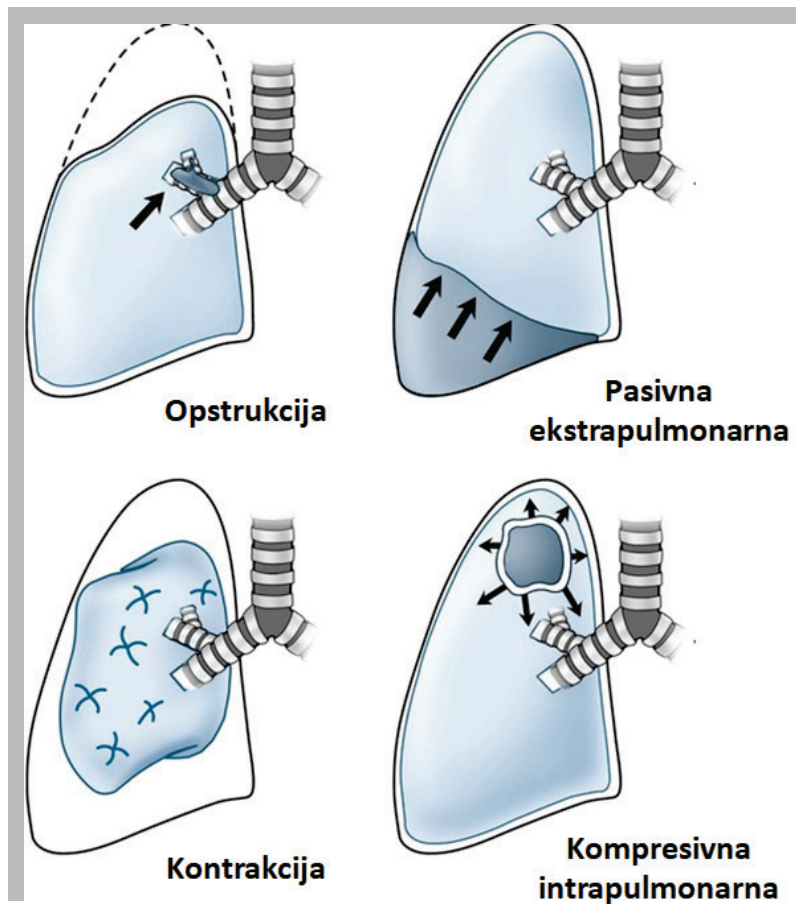
Atelektaza pluća

Atelektaza je kolaps ili bezvazdušnost plućnog tkiva. Može biti izazvana spoljašnjim pritiskom tumora, tečnosti i vazduha u pleuralnom prostoru ili abdominalni distenzionim pritiskom na porciju pluća. Postoje dva tipa atelektaze: kompresivna i opstruktivna ili apsorptivna. Kompresivna atelektaza je izazvana spoljašnjim pritiskom, usled pojave tumora, tečnosti ili vazduha u pleuralnom prostoru, ili porastom intraabdominalnog pritiska koji dovodi do kolapsa delova pluća.

Opstruktivna ili apsorptivna atelektaza je posledica resorpcije vazduha iz opstruisanih ili hipoventilisanih alveola, ili uklanjanja vazduha kod inhalacije koncentrovanog kiseonika ili anestetičkih gasova. Obično je udružena sa opstrukcijom bronhija. Nakon potpune opstrukcije protoka vazduha u trajanju od više sati, vazduh iz lumena alveola se resorbuje u krvotok. Ukoliko opstrukcija ne dozvoljava prodor novih količina vazduha, delovi pluća zahvaćeni ovim promenama će kolabirati. Ako je obim kolabiranog tkiva mali, verovatno neće uticati na zdravlje životinje i proći će asimptomatski, ali kod većeg obima kolabiranog tkiva pluća, krv koja prolazi kroz kapilare se ne oksigenše, niti se uklanja CO₂.

Do atelektaze mogu dovesti opstrukcije izazvane aspiracijom stranog tela koje potpuno zatvara bronhus. Opstrukcija može da nastane i zbog tumora koji rastu u lumenu vazdušnih

puteva. Poseban oblik atelektaze se razvija postoperativno, zbog primene kiseonika i anestetika, nemogućnosti disanja i promene položaja tela.



Slika 61. Plućna atelektaza – očuvana alveola, opstruktivna atelektaza i kompresivna atelektaza (<https://radiologykey.com/diseases-of-the-airways-2/>)

PATOFIZIOLOGIJA GASTROINTESTINALNOG SISTEMA

Poremećaj apetita

Poremećaj apetita javlja se kao odsustvo apetita ili inapetencija i kao povećan apetit ili polifagija.

Inapetencija se dešava kao posledica delovanja biološki aktivnih molekula koji deluju centralno i periferno na centar za glad odnosno na metaboličke tokove koji utiču na metabolizam masti i ugljenih hidrata. Oslobađanje upalnih medijatora, kao što su interleukini ili TNF, kao i promene u lučenju steroida, hormona rasta i tireoidnih hormona mogu da dovedu do inapetencije i posledično anoreksije. Proinflamatorni medijatori aktiviraju centar za sitost. Inapetencija kod malignih bolesti takođe ima inflamatornu osnovu. Razgradnja depoa masti i glikogena kod poremećaja endokrinog sistema ili metaboličkog stresa dovodi do oslobađanja masti i šećera u cirkulaciju čime se smanjuje osećaj gladi.

Polifagija nastaje kada postoji povećan osećaj gladi. On može nastati kao primarni prilikom oštećenja centra za sitost u CNS-u (infekcije, tumori) ili kod delovanja nekih lekova (antihistaminici, glukokortikoidi, benzodiazepini). Takođe postoje i sekundarni uzroci kao što su dugotrajna povećana fizička aktivnost, hipertireoidizam, akromegalija, gubitak energetske materije kod infekcija ili malapsorpcija i smanjen unos hrane kod poremećaja žvakanja, gutanja i bolesti ezofagusa. Kao posledica polifagije može se javiti gojaznost sa poremećajem metabolizma ugljenih hidrata i masti.

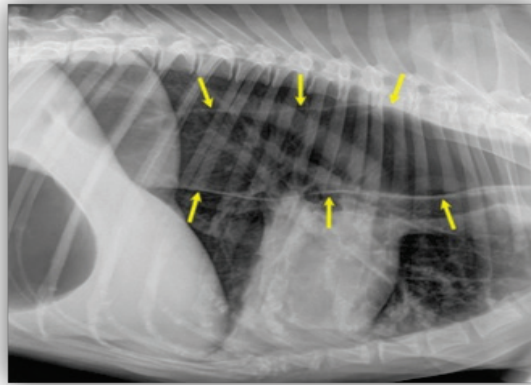
Poremećaj žvakanja hrane, sekrecije pljuvačke i gutanja

Poremećaj žvakanja hrane se dešava kao posledica stomatitisa, faringitisa, aktinomikoze jezika i glositisa. Posebno je značajno napomenuti da se poremećaj u žvakanju dešava kod postojanja lezija u CNS-u, kao posledica autoimunih (myasthenia gravis) ili infektivnih bolesti (klostridioza). Kod ovih životinja zalogaj zaostaje ustima, žvakanje je dugotrajno i bolno, a salivacija je povećana.

Povećano lučenje sekrecije pljuvačke nastaje kod poremećaja gutanja i žvakanja, ali i kod različitih infektivnih bolesti i trovanja. Pored povećane sekrecije pljuvačke može doći i do smanjenja lučenja pljuvačke, koje ima najozbiljnije posledice kod šreživara, zbog značaja pljuvačke u održavanju pH predželudaca i recirkulaciji materije. Potpuna asalivacija naziva se kserostomija.

Poremećaj gutanja nastaje kao posledica poremećaja u žvakanju, kod paralize nazofaringeusa i kod smanjenog tonusa gornjeg jednjačkog sfingtera. Ovi poremećaji se jednom rečju nazivaju orofaringealnom disfagijom i odlikuju se brzim vraćanjem zalogaja po gutanju. Pored navedenog postoji i jednjačka disfagija, koja nastaje kao posledica poremećaja u prohodnosti jednjaka ili usled poremećaja muskulature i inervacije u jednjaku. Opstrukcija

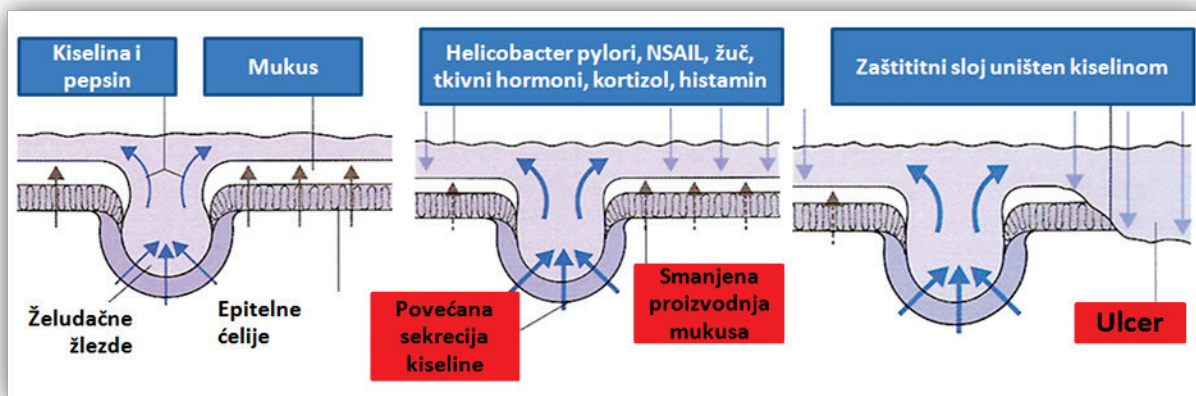
jednjaka nastaje kao posledica prisustva stranog tela u jednjaku, što se dešava pri halapljivom uzimanju hrane. Nelečeno stanje dovodi do inflamacije i rupture jednjaka. Možese desiti da jednjak na jednom svom delu bude sužen, a da se iznad suženja stvaraju proširenja ili divertikulmi. Ovakvo stanje dovodi do zamora mišića jednjaka i razvoja dilatacije. Upala jednjaka ili ezofagitis može nastati kao posledica unosa korozivnih i kasutičnih sredstava ili kao posledica refluksa kiselog sadržaja iz želuca. Na mestu upale može se funkcionalno tkivo menjati ožiljnim kada nastaju stricture jednjaka. Hiatus hernija, može biti uzrok poremećaja funkcije jednjaka, a to je stanje kada želudac kroz dijafragmu ulazi u toraks. Pored ovih poremećaja može se javiti i poremećaj peristaltike u jednjaku, najčešće kod postojanja megaezofagusa, stanja u kom je efogusz značajno dilatiran celom svojom dužinom. On može biti urođen ili stečen (npr.kod miastenije). Megaezofagus daje sliku regurgitacije, otoka vrata I upala respiratornog sistema.



Slika 62. Megaezofagus – konture jednjaka obeležene strelicama

Poremećaj funkcije želuca

Patofiziologija lučenja želudačnog soka – Poremećaj u lučenju želudačnog soka javlja se kao hipersekrecija, hiposekrecija i izostanak čučenja želudačnog soka (ahilia). Hipersekrecija postoji kao posledica povećanog lučenja gastrina (gastritis, insuficijencija bubrega i jetre uz smanjen katabolizam gastrina, tumori G ćelija koji pojačano stvaraju gastrin), povećane koncentracije korikosteroida (stress, parenteralna aplikacija) i povećane koncentracije histamina (alergijske reakcije). Hiposekrecija predstavlja smanjenje zapremine izlučenog želudačnog soka u vreme kada su žlezde sluznice želuca stimulisane na njegovo maksimalno stvaranje. Praćena je smanjenjem lučenja pepsinogena i hipohlorhidrijom, odnosno hipoaciditetom želudačnog sadržaja. Ovaj poremećaj se javlja kod hroničnog atrofičnog gastritisa. Lokalna koagulaciona nekroza koja se prostire kroz mukozu želuca naziva se ulcer, a ako se prostire kroz dublje slojeve želuca onda je u pitanju perforirajući ulkus čijom perforacijom može započeti septični proces.

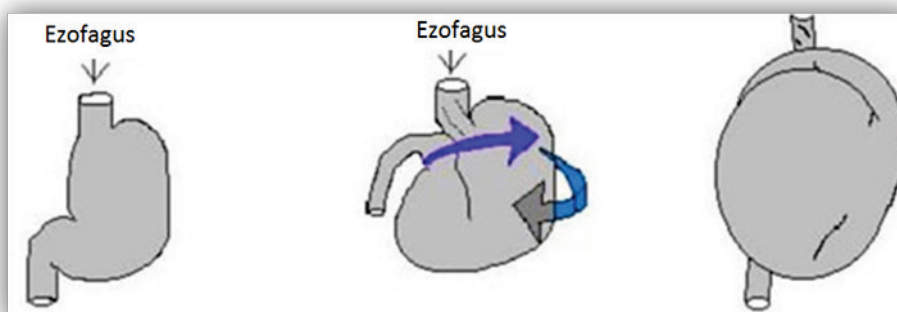


Slika 63. Nastanak ulcera želuca

Patofiziologija poremećaja motorike želuca – Poremećaj motorike želuca javlja se kao hipermotilitet želuca, hipomotilitet želuca i pojava retrogradnog transporta (refluks i povraćanje).

Hipermotilitet želuca najčešće nastaje kao posledica davanja lekova kao što je klopramid koji stimulišu njegov motilitet.

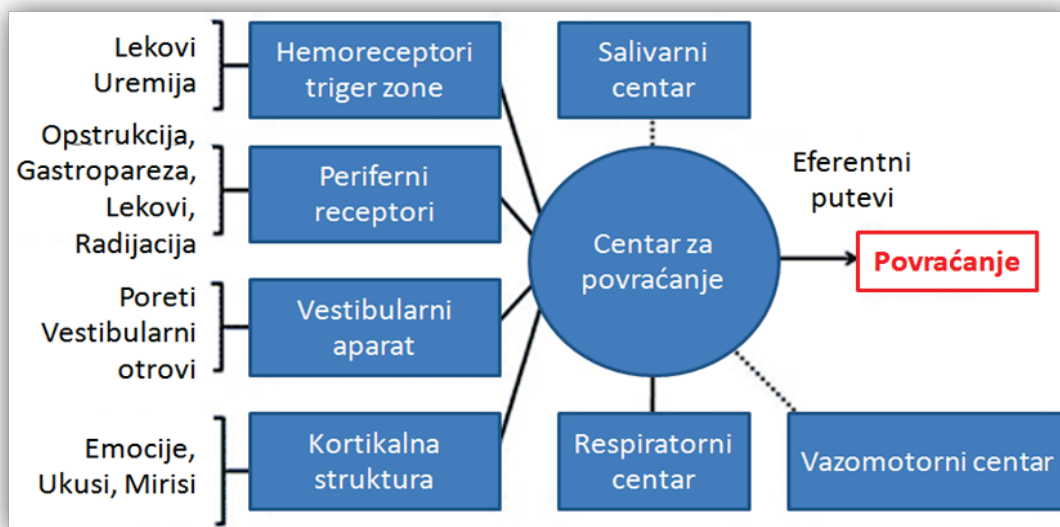
Hipomotilitet želuca je mnogo značajniji problem i on nastaje kao posledica delovanja različitih faktora i to: metabolički (hiperkalcemija, hipokalemija, hipotireoza, dijabetes), davanje antiholinergičkih lekova kao što su opijati i beta-agonisti, zatim prisustvo jakog abdominalnog bola i drugo. Potpuni gubitak tonusa želica naziva se atonija želuca. Kod atonije nema mogućnosti pražnjenja želuca. Takođe je moguće da se zid želuca jako rastegne, kada nastaje dilatacija želuca. Dilatacija želuca uz promenu pritiska u želucu i okolini dovodi do abdominalnih bolova. Takođe, anatomski povezanost želuca sa okolinom preko dugih ligamenata omogućuju torziju želuca, kada će se dodatno vršiti pritisak na v.cava caudalis i v.portae, što dovodi do kongestije abdominalnih organa, a bubrezi mogu lako ući u ishemiju. Dodatna dilatacija i proširenje želuca vrši pritisak na pluća i srce, što dovodi životinju u stanje šoka. Ovom poremećaju su predisponirani psi sa dugim abdomenom kao i konji zbog specifične građe želuca koji je u blizini latiničnog slova U.



Slika 64. Torzija i dilatacija želuca

Povraćanje je vid retrogradnog transporta iz želuca preko jednjaka ka usnom otvoru. Pored navedenog u različitim oboljenjima može doći do povraćanja pankreasnog soka koji ulazi u želucu. Povraćanje može nastati direktnim ili indirektnim razdraženjem centra za povraćanje. Povraćanju predhodni mučnina (nausea). Da bi se obavilo povraćanje moraju se aktivirati abdominalni mišići, respiratodni mišići uz nevoljni jak udisaj, potom nastaju antiperistaltički pokreti, otvaranje pilorusa, zatvaranje glotisa i izbacivanje sadržaja kroz usta, dok kod konja sadržaj najčešće biva izbačen kroz nos. Konj je životinja koja teško povraća i često ovakva naprezanja mogu dovesti do rupture želuca. Metaboličke posledice povraćanja su gubitak želučanog soka i vodonikovog jona uz nastanak metaboličke alkaloze, gubitak vode, Na i K što dovodi do dehidracije, pa raste apsorpcija Na iz bubrega. Kod reapsorpcije Na sekretuje se jon K i H, pa je moguće da se ukoliko alkalozna traje duže umesto jona K više sekretuje jon H kada se javlja paradoksalna acidurija. Ukoliko je došlo do povraćanja crevnog sadržaja, što se kod pasa dešava kod opstrukcije creva može se razviti i acidoza usled naglašenog gubitka bikarbonata u odnosu na gubitak vodonikovih jona.

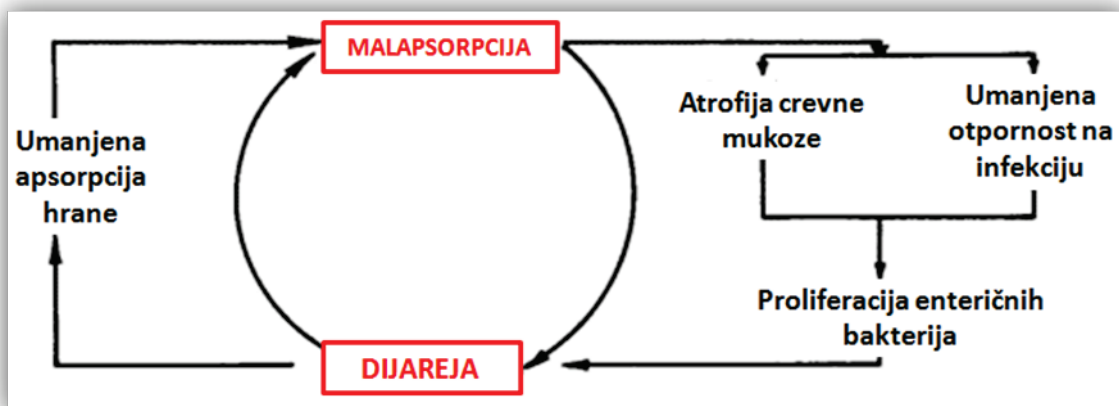
Pored povraćanja retrogradni transport se javlja u vidu refluksa sadržaja u jednjak, a moguć je i sindrom povraćanja žuči. Ovim poremećajima predhode poremećaji u tonusu kardije i pilorusa ili dugotrajni upalni procesi u želucu u vidu gastritisa, kada se javljaju erozije na sluznici i druga oštećenja.



Slika 65. Patofiziologija povraćanja

Poremećaj funkcije creva

Sindrom malapsorpcije creva – predstavlja sindrom loše apsorpcije hranljivih materija iz creva. Ovaj process nastaje kao posledica povećanog lučenja HCl iz želudačnog soka koji inaktiviše enzyme varenja u crevima menjajući pH, usled prisustva inflamatornih reakcija u crevima kada dolazi do nagomilavanja imunoloških ćelija i zadebljanja zida creva, usled oboljenja kardiovaskularnog sistema kada se javlja staza krvi u venama i transudacija tečnosti bogate proteinima kroz lumen creva, zatim direktnu ulogu u nastanku malapsorpcije ima upala pankreasa i poremećaji bilijarnog trakta čiji enzimi odnosno žučne soli učestvuju direktno u varenju hranljivim materija, takođe opstrukcija limfnih puteva dovodi do malapsorpcije, eneropatije sa bujanjem bakterija kada postoji nedostatak IgA i posledične je sprečeno varenje masti. Malapsorpcija može biti idiopatska. Ona se često javlja i kod smanjenja korisne površine creva, usled gubitka ćelija i resica i njihove reparacije. Posledice malapsorpcije su različite: gubitak težine, smanjenje mišićne mase, edemi, usporen rast, dijareja, meteorizam creva, steatoreka, deficit liposolubilnih i hidrosolubilnih vitamina, poremećaj metabolizma B vitamina sa anemijom, dermatitisom, poremećajem vida, poremećaj metabolizma Ca i P sa tetanijom, sklonost ka krvarenju usled izostanka vitamina K i smanjene sinteze faktora koagulacije krvi. Postoji veliki broj dijagnostičkih metoda za dijagnostiku malapsorpcije o kojima možete pročitati u okviru našeg Praktikumuma.



Slika 66. Veza između malapsorpcije i dijareje

Dijareje – Dijareje predstavljaju česte pastozne ili vodenaste stolice, koji se javljaju kao posledica promena u crevima ili usled sistemskih bolesti. One mogu biti inflamatorne prirode (usled infekcija, alergija, trovanja) ili neinflamatorne prirode (kod poremećaja u motilitetu creva i oboljenja jetre ili pankreasa). Mogu poticati iz tankog ili debelog creva. Dijareje iz tankog creva su obilnije sa značajnijim gubitkom hranljivih materija, dok su dijareje iz debelih creva bolnije,

sa izraženijim tenezmima uz dominantan gubitak vode. Količina fecesa je veća kod dijareja iz tankog creva, ali je frekvencija pražnjenja brža kod dijareja debelog creva.

Sa patofiziološkog aspekta dijareje se dele na: osmotske, sekretorne, eksudativne i dijareje usled povećanog motiliteta creva. Mnoge dijareje su mešovitog tipa.

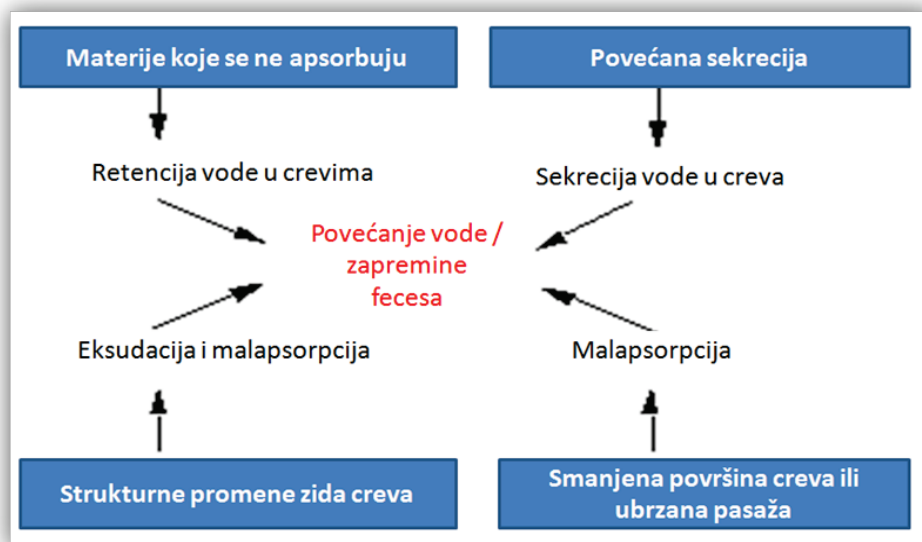
Osmotske dijareje nastaju kada se u lumenu creva nagomila veliki broj molekula koji su osmotksi aktivni i koji se teško resorbuju, pa dolazi do sakupljanja tečnosti iz krvotoka u lumen creva, kad araste zapremina himusa i dolazi do dijareje. Na ovom principu deluju veliki broj laksansa. Osmotske dijareje nastaju i kada nema dovoljnog razlaganja ili apsorpcije materija iz himusa, odnosno kod sindroma malapsorpcije.

Sekretorne dijareje su dijareje koje nastaju kada dođe do infekcije sa enteropatogenim bakterijama (*E.coli*, *Salmonella*, *Clostridium difficile* i dr.), koje luče enterotoksine stimulišući otvaranje hloridnih kanala kroz koje se sekretuje hlor i voda, povećavajući zapreminu himusa i dovodeći do proliva.

Eksudativne dijareje su dijareje usled povećane propustljivosti, a nazivaju se još i inflamatorne. Kod delovanja različitih bakterija, virusa i protozoa, kao i kod trovanja teškim metalima dolazi do nastanka lezija u crevima kada su ona povećano propustljiva za vodu i elektrolite.

Dijareje kao posledica poremećaja motiliteta nastaju usled ubrzanog motiliteta (kod zapaljenja, povećanja zapremine himusa usled povećane sekrecije ili smanjene apsorpcije vode i jona) ili usled usporenog motiliteta (kod dugotrajnih zapaljenskih procesa, oštećenja mišića u amiloidozi ili usled neuropatija kod dijabetesa).

Posledice dijareje su: dehidracija usled gubitka vode, gubitak elektrolita (Na, K, Cl) i HCO_3 jona uz razvoj metaboličke acidoze.



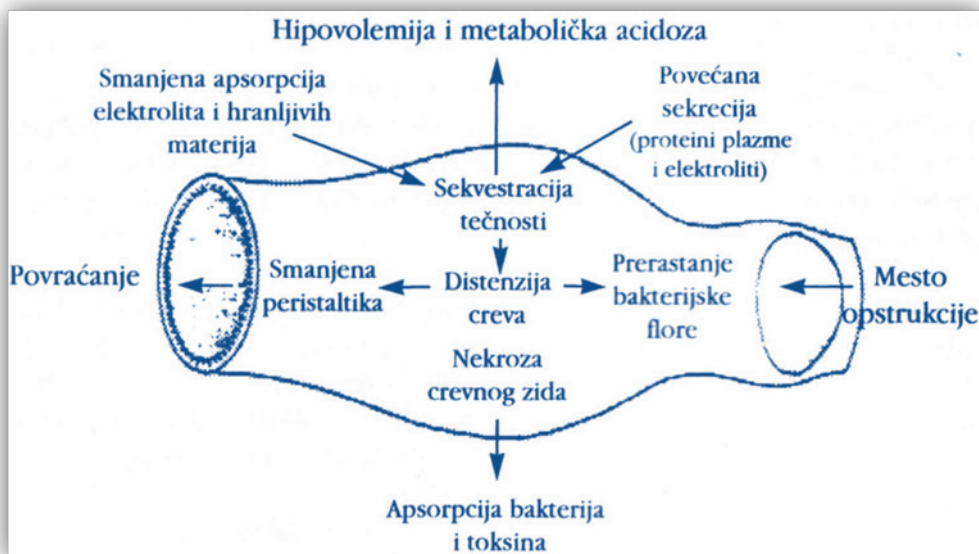
Slika 67. Tipovi dijareje i mehanizmi

Konstipacija i opstipacija i meteorizam creva – Konstipacija je usporeno kretanje himusa kroz debela creva, kada se javlja otežana defekacija (dishezija), a ako postoji potpuna nemogućnost defekacije govorimo o opstipaciji. Ona može nastati kod neuromuskularnih poremećaja u crevima, kao i kod ishrane grubom hrane, nedovoljnog unosa vode, dehidracije i sl. Kao posledica se javljaju količni bolovi, a mogu se javiti i znaci intoksikacije usled raspadanja himusa. Uzroci mogu biti i različiti kamenovi u digestivnom lumenu (zoo- i fitobezoari)

Meteorizam creva predstavlja povećano nakupljanje gasova u crevima prilikom ishrane mladom travom, a najčešće se javlja kod konja. Kombinovani uticaj enterospazma i nakupljanja gasova dovodi do poremećaja u crevima, kada se javljaju kolike i jaka nadutost abdomena.

Neprohodnost creva (ileus) – Neprohodnost creva nastaje usled delovanja različitih etioloških faktora. Paralitički/adinamički ileus nastaje kao posledica paralize crevne muskulature, što se dešava usled povećanja tonusa simpatikusa (stresni i bolni stimulusi), kod inflamacije ili hipokaliemije. Spastični ileus nastaje kao posledica grča crevne muskulature kod naprezanja i povraćanja. Kompresioni ileus podrazumeva zatvaranje crevnog lumena usled pritiska na crevni zid od strane tumora ili kod uvećanja unutrašnjih organa. Opturacioni/okluzioni ileusa nastaje usled zatvaranja lumena creva nečim to je u lumenu creva npr. konkramenti. Posebna vrsta ileusa su strangulacioni ileusi koji nastaju kao posledica torzije creva, invaginacije creva (uvlačenje kranijalnog dela creva u dilatirani kaudalni deo creva), inkarceracije creva (uklječenje creva u otvor kile), volvulus creva (vezivanje creva u čvor) i slično. Sa kliničkog aspekta značajno je pomenuti da se torzija kolona najčešće javlja kod konja, kada se dorzalni kolon spušta ispod ventralnog. Torzija i dilatacija cekuma nastaje najčešće kod goveda.

Bez obzira na tip ileusa postoji zajednički patogeneza koja je vrlo srodna (pogledaj sliku ispod) i sastoji se od sledećih elemenata: ispred mesta opstrukcije se ubrzava peristaltika i tu se povećava zapremina himusa, kada dolazi do distenzije creva, prerastanja bakterijske flore, povećanog ulaska tečnosti u lumen creva i povećane reapsorpcije bakterijskih toksina, kada se može razviti endotoksemija i sepsa, sa posledičnim uginućem životinje. Može se razviti i povraćanje, un nastanak alkaloze, a potom i acidoze. Ovo su akutni poremećaji koji se brzo moraju rešiti najčešće hirurškim putem, jer u usrotnom dovode do brzog uginuća životinje u roku od nekoliko dana.



Slika 68. Patogeneza opstrukcije creva (Trailović, 1999)

Poremećaj funkcije predželudaca preživara

Patofiziologija kisele indigestije buraga - U ranoj laktaciji postoji potreba da se kravama nadomesti određena količina energije koja je potrebna da bi se smanjio energetska deficit i ispratila nadolazeća proizvodnja mleka. Ovo se postiže postepenim povećavanjem udela koncentrovanog hraniva u ukupnom obroku krava. Davanje zrnavlja koje je bogato skrobom uzrokuje pad pH vrednosti u buragu, što za posledicu ima poremećaje u varenju i motornoj aktivnosti predželudaca. Ovaj problem se dešava kako u ranoj laktaciji tako i tokom perioda kada krava proizvodi maksimalnu količinu mleka. U periodu pred teljenje opada udeo koncentrata u obroku, pa se smanjuju buražne papile. Ove papile rastu posle partusa sa porastom učešća koncentrata. Ukoliko je proizvodnja nižih masnih kiselina velika, a papile se nisu dovoljno razvile doći će do zakišeljavanja buraga, jer nema dovoljne apsorpcije nižih masnih kiselina. Pad pH vrednosti buraga menja mikrofloru kada dolazi do porasta koncentracije mlečne kiseline, koja dalje značajno smanjuje vrednost pH u buragu. Pad pH vrednosti na ispod 5,5 dovodi do značajnih poremećaja u unosu hrane i preživanju, što dalje negativno utiče na zdravlje buraga. Tada se povećava apsorpcija nižih masnih kiselina iz buraga. Ukoliko pH padne ispod 5 razvija se mikroflora koja će dovesti do daljeg dramatičnijeg pada pH vrednosti. U ovim okolnostima raste koncentracija laktata u krvi, koja dostiže maksimum u okviru jednog dana posle unosa većih količina lako svarljivih ugljenih hidrata. Ovo dovodi do sistemske metaboličke acidoze. Takođe, voda ulazi u burag zbog osmolarnosti, pa se dešava dehidracija organizma. Ukoliko je pH vrednost buraga ispod 5,5 smatra se da se radi o akutnoj kiseljoj indigestiji. Subakutna kiselja indigestija naziva se još i subklinička. Kao patogenetska osnova ovog oboljenja navodi se povećano stvaranje nižih masnih kiselina u buragu, 2-3 sata posle obroka koji je bogat ugljenim

hidratima. Vrednost pH buražnog sadržaja se vraća u normalu tokom narednih 8-10 sati. Sa patofiziološkog aspekta treba razumeti da u okviru subakutne acidoze buraga postoji povećana produkcija organskih kiselina u buragu ili njena smanjena apsorpcija, ali da je koncentracija laktata (mlečne kiseline) niska a isparljivih masnih kiselina visoka, dok kod akutne acidoze postoji značajno veći udeo laktata u ukupnoj koncentraciji masnih kiselina, uz značajan pad učešća isparljivih masnih kiselina. Ovo oboljenje je praćeno komplikacijama kao što su: ruminitis i parakeratoza buraga, sindrom proizvodnje mleka sa niskim sadržajem masti, cerebrokortikalna nekroza, laminitis i demineralizacija kostiju.

Ruminitis i parakeratoza buraga nastaju kao posledica zapaljenja sluznice buraga usled snižene pH vrednost, a infekcija sa *Fusobacterium necrophorum* dodatno oštećuje sluznicu. Prodor bakterija u krvotok može dovesti do apscesa na jetri, plućima, srčanim zaliscima, bubrezima i zglobovima.

Sindrom proizvodnje mleka sa niskim sadržajem masti nastaju kao posledica toga što smanjena pH vrednost u buražnom sadržaju remeti normalan proces zasićenja dvogubih veza u molekulima nezasićenih kiselina. Tada se dešava i inhibiranje sinteze masnih kiselina de novo u mlečnoj žlezdi. U mlečnoj žlezdi preživara se de novo iz acetata i bata-hidroksibutirata sintetišu niže i srednjelančane masne kiseline, dok dugolančane masne kiseline mleka potiču od triglicerida (hilomikroni i VLDL) i slobodnih masnih kiselina iz krvi, koje nastaju kao rezultat lipolize u masnom tkivu.

Kod mladih krava se dešava i nekroza kore velikog mozga, koji se manifestuje gubitkom vida, opistotonusom i grčevima. Ovoj komplikaciji pogoduje nedostatak aktivne forme tiamina (B1 vitamina) u sadržaju buraga, koja se naziva tiamin pirofosfat (TPP). TPP je koenzim enzima koji učestvuje u procesima karboksilacije i dekarboksilacije u metaboličkim procesima. On ulazi u sastav multienzimskog sistema piruvat dehidrogenaze, koja dekarboksiliše piruvat, pri čemu nastaje acetyl-KoA. Moždano tkivo koristi glukozu za energetske potrebe razlažući je do piruvata, a potom do acetyl-KoA koji se razlaže u Krebsovom ciklusu. U kiseloj indigestiji razvijaju se gram-pozitivne bakterije (*Bacillus thiaminolyticus*, *Clostridium sporogenes*) koje proizvode enzim tiaminaza I, koji dovodi do deficita tiamina.

Jedna od mogućih komplikacija je i demineralizacija kostiju koja nastaje kao posledica narušavanja acido-baznog sistema u krvotoku. Koštano tkivo ima kapacitet da puferizuje jone vodonika, kada se tom prilikom oslobađaju velike količine kalcijuma i fosfata iz kostiju, ali se tom prilikom ne dešava aktivacija osteoklasta. Takođe se može u uslovima visoke koncentracije vodonikovih jona vršiti aktivacija osteoklasta, kada se oslobađa velika količina kalcijuma uz inhibiciju osteoblasta da formiraju kosti.

Aseptični podermatitis nastaje najčešće u uslovima intenzivne ishrane junadi u tovu i krava u laktaciji, koncentrovanim hranivima koja sadrže velike količine lako svarljivih ugljenih hidrata. Kao posledica unošenja velike količine visoko-energetskih hraniva, pogotovo u prvoj fazi laktacije nastaje poremećaj varenja hrane i povećava se kiselost sadržaja buraga. Zbog acidoze buraga pojačano se raspadaju bakterije sa posledičnom resorpcijom, njihovih endotoksina. Njihovu resorpciju u punoj meri olakšavaju morfološke promene kutane sluzokože. Kod acidoze

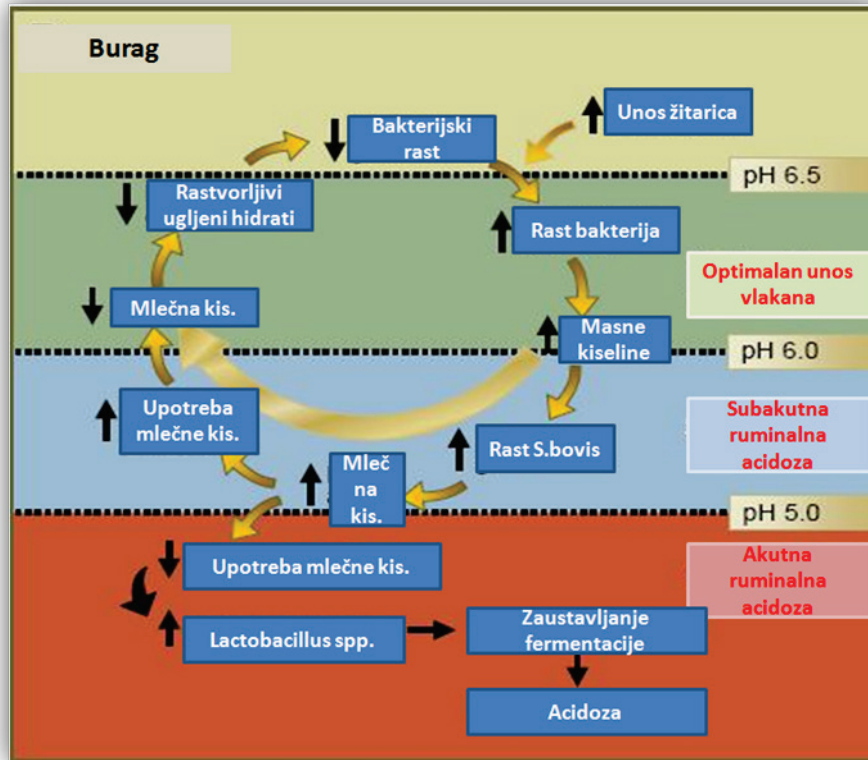
redovno nastaje, zapaljenje sluzokože buraga sa degenerativnim promenama koje u velikoj meri olakšavaju i ubrzavaju resorpciju endotoksina. Mnogi istraživači smataju da su endotoksini ključni etiološki činilac koji povezuje navedene greške u ishrani, acidozu buraga i pojedine sistemske bolesti. Izvor endotoksina su gram-negativne bakterije. Kada u lumen predželudaca dospeju veće količine lako svarljivih ugljenih hidrata, pod uticajem amilolitičkih bakterija se razlažu, uz oslobađanje velike količine organskih kiselina, od kojih je najvažnija mlečna kiselina. Obaranjem pH vrednosti buragovog sadržaja, ova kiselina uzrokuje pojačano raspadanje tela gram negativnih bakterija i oslobađanje endotoksina. Istovremeno narušava se permeabilitet kutane sluzokože buraga, što još više olakšava resorpciju prisutnih endotoksina u sadržaju. Endoteksemija je tako reći redovan pratilac acidoze buraga, ali nije sa sigurnošću dokazana uloga endotoksina u etiopatogenezi aseptičnog podermatitisa. Za sada se još uvek misli da je histamin najvažniji medijator u patogenezi laminitisa. U uslovima acidoze u sadržaju buraga se intenzivira proces dekarboksilacije amino-kislina, tako da se iz histidina stvara velika količina histamina. Sa smanjenjem pH vrednosti sadržaja smanjuje se aktivnost histaminaze u zidu buraga. Zbog toga mnogo veće količine histamina dospevaju u jetru, a odatle u sistemsku cirkulaciju. Poremećaji u cirkulaciji izazvani delovanjem histamina potvrđuju još ranije iznetu hipotezu o intoksikaciji histaminom kod acidoze buraga.

Povoljan efekat preparata antihistaminika u najranijoj fazi bolesti potvrđuje značaj histamina u etiologiji laminitisa goveda. Veoma rano pre nego što se pojave prvi simptomi bolesti, koncentracija histamina u krvi životinja je niska, da bi u kasnijem toku bolesti bila povišena. Objašnjenje može da bude jednostavno. Opšte je poznato da histamin svoje delovanje postiže tek posle vezivanja za specifične receptore do potune njihove saturacije, i samo u toj fazi njegova koncentracija u krvi je niska. U subakutnoj i hroničnoj formi bolesti visoka je koncentracija histamina u krvi.

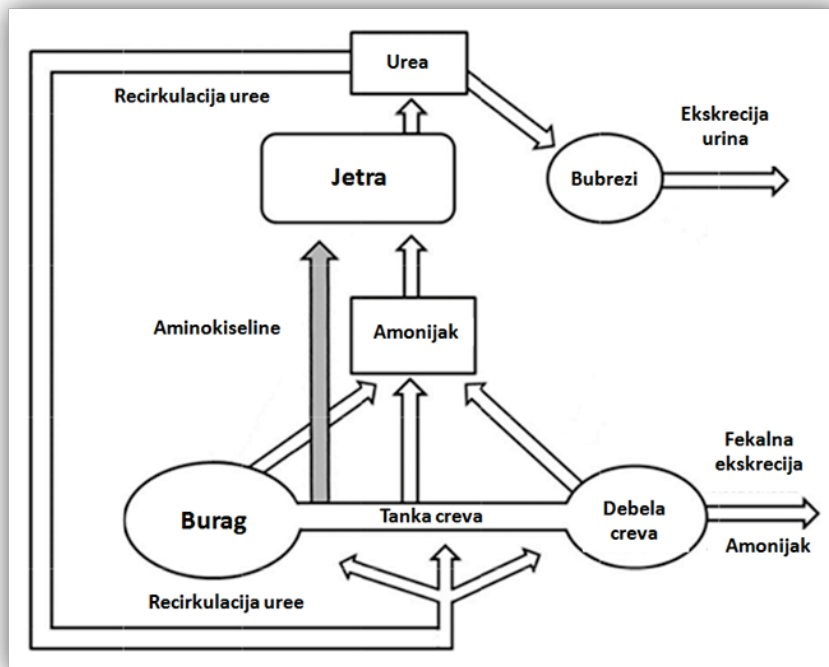
U svim dosadašnjim razmatranjima etiologije i patogeneze laminitisa, kao jedan od važnih predisponirajućih činilaca, pogotovo na početku bolesti, pominju se anatomske karakteristike krvnih puteva korijuma koji je stešnjen između falangealne kosti i rožine papaka. U tako ispunjenom prostoru ne postoji mogućnost širenja u slučaju izlaska tečnosti u intersticijum, a to je jedan od najranijih poremećaja koji nastaje kao posledica delovanja histamina na vaskularne elemente korijuma papaka. Pojačana transudacija a kasnije i eksudacija, uzrokuju povećanje tkivnog pritiska koji još više otežava cirkulaciju krvi u laminama i prouzrokuje njihovu ishemiju. Ovo je sasvim razumljivo ako se ima u vidu neelastičnost rožine koja, jednostavno rečeno ne može da se širi pod pritiskom nastalog otoka korijuma papaka. U ovoj fazi, laminitis prati temperiranost i bolnost obolelog papka i visok stepen šepavosti od samog početka bolesti. Listovi korijuma papaka kojih ima oko 1300 u svakom papku, uski su i veoma nežne građe. Dobro su snabdeveni krvlju i u njima ima dosta arterio-venskih anastomoza. U tkivu korijuma se rasprostire bogata mreža nervnih pleksusa, jer kako je poznato papci nisu samo mehanička potpora telu, već predstavljaju specifičan taktilni organ (učestvuju u održavanju ravnoteže i kretanju). Drugi činoci koji su pomenuti kao što su telesna masa, stanje uhranjenosti, nasledne i stečene anomalije mogu da odigraju određenu ulogu u patogenezi laminitisa. Poremećaji u cirkulaciji, ishemija i hipoksija prouzrokuju degenerativne promene korijuma i oštećenje lamina.

Kada proces poprimi hroničan tok, možeda nastane promena položaja falangealne kosti, deformacija papaka i probijanje vrha kosti kroz tabanski deo papka. To su mehanička oštećenja usled pritiska lamine korijuma, poremećaja u cirkulaciji i nastalih nekrotičnih procesa. U vezi sa ovim su mnogobrojne promene koje nastaju kasnije kao što su zadebljanje tabanskog dela papaka (dupli taban) krvarenja u tabanskom delu, ponekad pojava podliva krvi. U nekim slučajevima promene u boji tabanskog dela karakterišu ovaj proces. Uočavaju se bleđa polja često prošarana hiperemičnom područjima ili mnogobrojnim hemoragijama. Promene u mikrocirkulaciji dovode do insuficijencije suspenzornog aparata trećeg prsta, zbog čega papčana kost tone u tabanski korijm. Ovaj kompleks oboljenja je češće dijagnostikovano kod mlađih krava. Kao što je napomenuto ranije biomehanički faktori mogu igrati značajnu ulogu u nastanku i razvoju ove grupe oboljenja. Jedan od razloga veće prevalencije kod mlađih grla mogla bi da bude i slabija razvijenost, ali i razlika u zastupljenosti masnih kiselina u jastučićima papaka. Tako je kod mlađih krava, a naročito kod junica, u masnim jastučićima papka prisutna veća količina arahidonske kiseline, koja je označena kao prekursor u sintezi prostaglandina, koji igraju važnu ulogu u nastanku inflamacije.

Patofiziologija bazne indigestije buraga – Bazna indigestija nastaje kao posledica prekomernog unosa proteina hranom ili kod unošenja uree kao izvora neproteinskog azota, kada mikroorganizmi ne mogu da izmetabolizuju navedene materije pa se stvara velika količina amonijaka koja se ne može izmetabolizovati. Vrlo često se alkalna indigestija prilikom uzimanja pokvarene hrane u kojoj su prenamnožene bakterije *E. Coli* i *Proteus vulgaris*. Amonijum jon se brzo apsorbira. Može nastati poliurija, recidivirajuća timpanija, smanjena motorika predželudaca i znaci meteorizma. U uslovima alkaloze opada apsorpcija magnezijuma, što može dovesti do tetanije. Može se razviti i metabolička alkalozna.



Slika 69. Patogeneza acidoze buraga

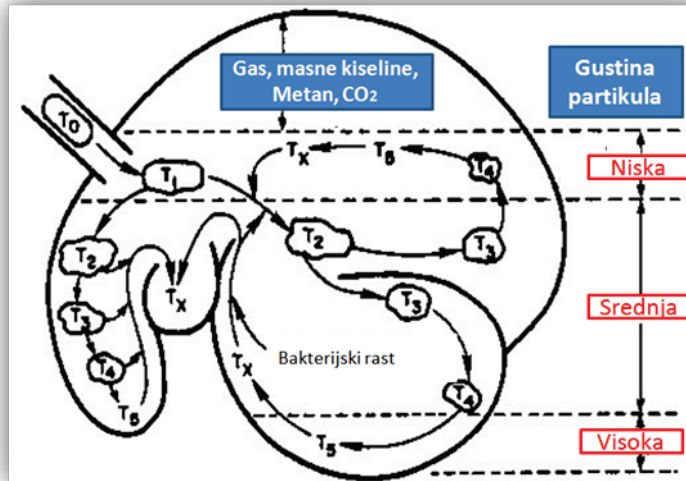


Slika 70. Metabolizam uree kod preživara

Dislokacija sirišta kod krava - Dislokacija sirišta nastaje kao posledica delovanja različitih etioloških faktora koji mogu da naruše motilitet sirišta ili da utiču na produkciju gasova u njemu. Povećano stvaranje gasova nastaje kao posledica razvoja mikroorganizmama prilikom dospevanja buražnog sadržaja koji podiže pH vrednost u sirištu i omogućuje razvoj bakterija. Ovo oboljenje najčešće nastaje u periodu posle teljenja i tokom prve trećine laktacije, a kao značajni etiološki faktori navode se: krupan plod i blizanačka trudnoća, preobilna ishrana, gojaznost kod krava, ketoza i hipokalcemija. Kod krava kod kojih će doći do dislokacije sirišta, jednu do dve nedelje pre nastanka problema raste koncentracija BHB ali i insulina, dok na nekoliko dana pred nastanak problema nastaje smanjen unos hrane i smanjena produkcija mleka. Negativni energetski bilans predstavlja značajan faktor u nastanku dislokacije sirišta, ali se to pre svega odnosi na dužinu trajanja negativnog energetskog bilansa i njen intenzitet. Infuzijom nižih masnih kiselina u sirište, koje su slične nižim masnim kiselinama koje se proizvode u buragu dolazi do smanjenja motiliteta sirišta krava, pa je faktor ishrane od velikog značaja. Dislokacija sirišta se leči hirurški. Tokom dislokacije sirišta se dešavaju sve one promene u organizmu koje se dešavaju prilikom opstrukcije digestivnih organa. Međutim, veliki problem je što tokom dislokacije može zbog delovanja mehaničke sile da dođe do nekrotiziranja pankreasa, kada životinja mora biti isključena iz proizvodnje.

Nadun buraga – U procesu varenja unešena hrana se pasira u buražnim kesama, uz konstantnu produkciju gasova. Kretanje hrane i gasova kroz burag prikazana je na slici. Nadun nastaje kao posledica povećanog stvaranja i/ili smanjenog odavanja gasova iz buraga. Najčešći uzrok ovome je penušavo vrenje, kada se u organizam unesu veće količine lako svarljive hrane koja lako fermentira i daje veliku količinu gasova, a kod unosa velike količine luceke i dateline stvara se pena zbog povećanog površinskog napona. Kako gas ne može da se izdvoji, a mehurići pene se šire, to se veoma brzo razvija nadun. Stvaranje pene dodatno remeti podrigivanje te još više utiče na smanjeno odavanje gasova iz buraga. Ovi simptomi se mogu javiti i kod neizbalansiranog obroka kada se unosi dosta zrnaste hrane, koja menja bakterijsku floru dovodeći do povećane produkcije gasova. Kod naduna usled povećanja pritiska u buragu dolazi do atonije uz otežano podrigivanje i njegov potpuni izostanak, a životinja uzima manje hrane.

Poremećaj funkcije predželudaca usled oštećenja n.vagusa – naziva se još i vagusna indigestija. Ona nastaje kada životinja proguta žicu, esker ili drugo strano telo, koje odlazi u mrežavac, gde zbog potpune kontrakcije mrežavca probija njegov zid i prolazi kroz dijafragmu ili jetru, dovodeći do upale peritoneuma. Distenzioni i bolni procesi oštećuju funkcionisanje n.vagusa što dodatno uvodi burag u probleme sa hipotonijom, atonijom i poremećenom kontraktilnošću.

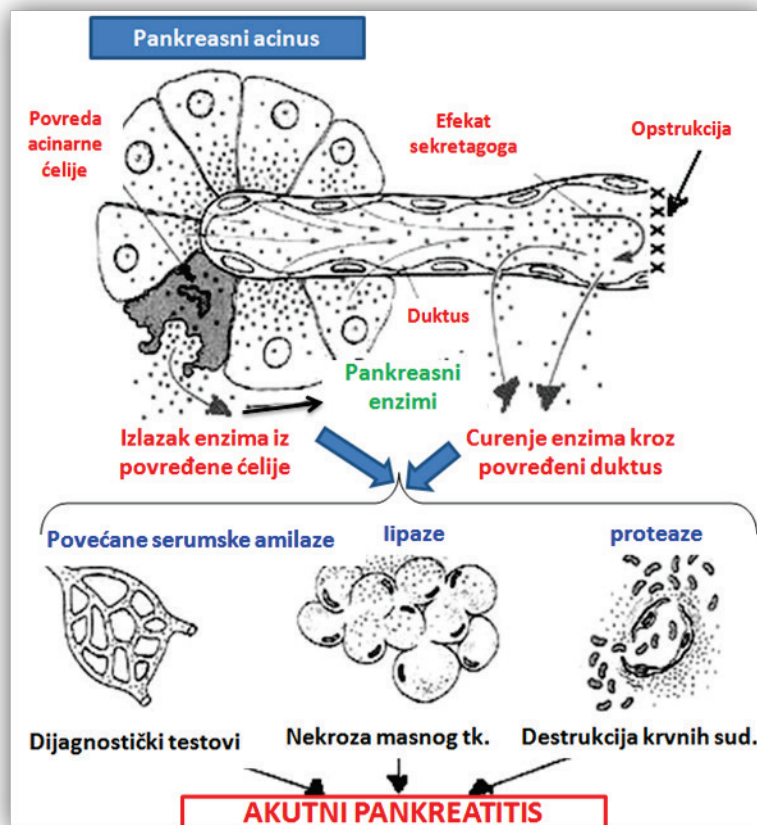


Slika 71. Kretanje hrane i gasova kroz burag

Patofiziologija poremećaja pankreasa

Akutni pankreatitis – Akutni pancreatitis predstavlja upalu pankreasa koja nastaje kao posledica sinergističkog delovanja više etioloških faktora. Prisustvo tumora, kamenaca, trovanja lekovima, promene na sluznici duodenuma na mestu gde se izliva pankreasni kanal u tanko crevo, zatim edem i drugi uzroci zatvaranja pankreasnog kanala mogu biti predisponirajući faktori za nastanak pankreatitisa. Smatra se da je glavni etiološki pokretač ulazak digestivnih enzima u tkivo žlezde. Tada se javlja fuzija lizozomalnih i sekretornih granula, što dovodi do otpuštanja velike količine enzima koji oštećuju ćelijsku membranu ćelija pankreasa, dovodeći do delovanja lipaza, proteaza i amilaza, što dovodi do destrukcije krvnih sudova, a pancreas ulazi u process autodigestije. Povećana aktivnost pankreasne lipaze ukazuje na oboljenja pankreasa, a ona se određuje zajedno sa amilazom. Ovi enzimi nemaju dijagnostički značaj kod mačaka.

Insuficijencija pankreasa – Insuficijencija egzokrinog pankreasa nastaje kao posledica smanjene sinteze pankreasnih enzima tripsina, amilaze i lipase. Kao posledica insuficijencija pankreasa dolazi do poremećaja u varenju ugljenih hidrata, masti i proteina, sa nastankom malapsorptivnog sindroma, dijarejom koja potiče iz tankog creva, a javlja se i steatoreja – masna stolica. Zbog netipičnih simptoma koji su maskirani drugim simptomima ovaj poremećaj je najčešće hroničan i tek kod izraženog mršavljenja i kaheksije i posle različitih bezuspešnih dijagnostički i terapijskih procedura posumnja se da se radi primarno o pankreasu.



Slika 72. Etiopatogeneza akutnog pankreatitisa

Patofiziologija poremećaja jetre

Jetra je jedan od najvećih i metabolički najaktivnijih organa u organizmu. Ona ima izuzetno veliki broj funkcija. Jetra ima ulogu u metabolizmu ugljenih hidrata (glikogeneza, glukogenoliza, glikoliza, glukoneogeneza), masti (varenje masti, oksidacija masti, transport masti, ketogeneza) i protein (proizvodnja albumina i drugih protein npr. proteina akutne faze i protein značajnih za koagulaciju krvi). Jetra ima veliku ulogu u procesu detoksikacije i metabolizmu lekova, jer se u njoj odvija proces oksidacije, redukcije, hidroksilacije, sulfoksidacije, dezaminacije i metilacije reaktivnih grupa unetih supstancija. Jetra ima logu u metabolisanju hormona, pa insuficijencija jetre produžava vek hormonima što može izazvati i ne male endocrine poremećaje. Poznato je da kod krava sa masnom jetrom u ranoj laktaciji češće dolazi do reproduktivnih poremećaja i produženog perioda od teljenaj do prvog estrus zbog slabije razgradnje progesterone. Zato se kod životinja sa insuficijentnom jetrom mora voditi računa o dozi i vremenu trajanja terapije za svaki lek posebno. Posebno je značajna uloga jetre u detoksikaciji organizma od amonijaka, a ukoliko navedeni sistem zataji dešavaju se ozbiljne

posledice sa oštećenjem CNS-a. Posebno značajna uloga jetre je u metabolizmu bilirubina i žuči, pa se ovaj kompleks poremećaja primarno opisuje u okviru patofiziologije jetre.

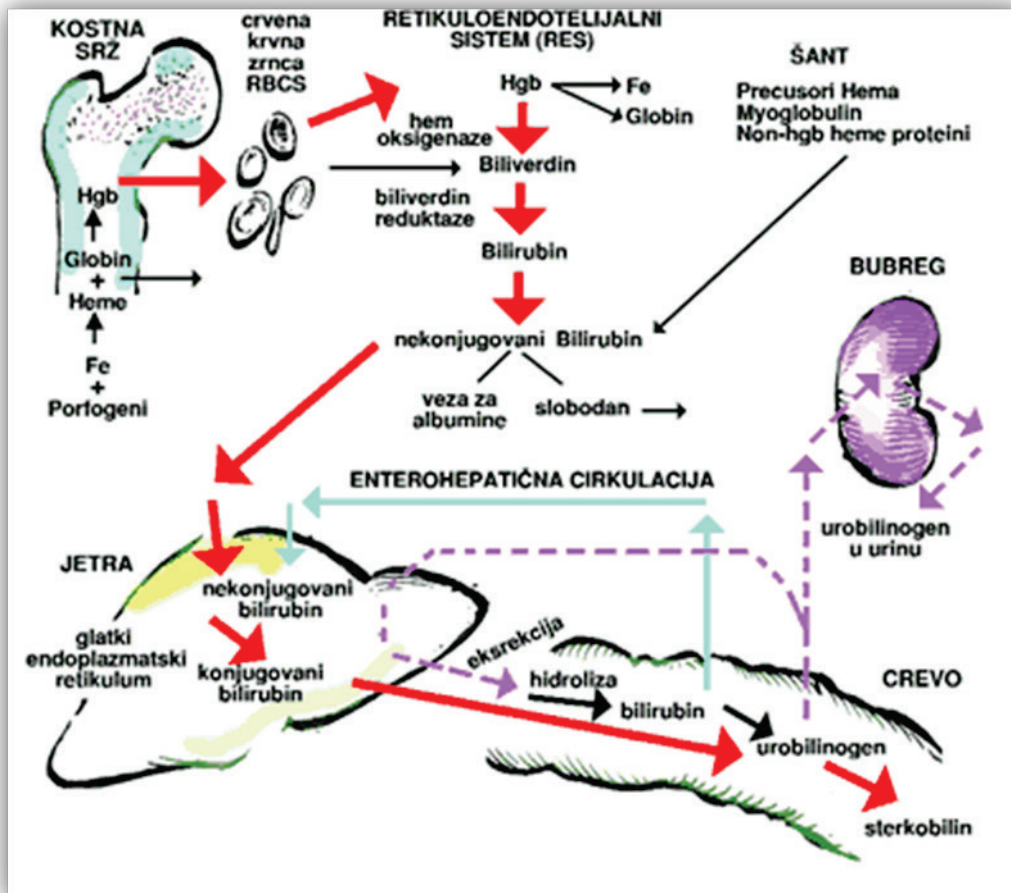
Žutica (*icterus*) i holestaza

Žučne boje nastaju razlaganjem hemoglobin nakon njegovog oslobađanja iz ostarelih crvenih krvnih zrnaca ili kada ova iz bilo kog razloga budu u većoj meri razgrađena. Iz raspalih eritrocita oslobađa se *hemoglobin* koji prelazi u krvnu plazmu, gde biva prihvaćen od strane *haptoglobina*. Jedan molekul haptoglobina vezuje za sebe dva molekula hemoglobina i tako vezan hemoglobin cirkuliše u krvotoku dok ga iz krvi ne prihvate ćelije RES-a, jetre, slezine i koštane srži. U ovim ćelijama nastaje dalja transformacija hemoglobina. Prvo dolazi do denaturacije globina, koji se potom odvaja od hema. Globin se nakon toga može iskoristiti razgradnjom do aminokiselina. Potom sledi oksidacija jedne metinske veze, čime se otvara porfirinska struktura. Tako nastaje otvorena lančana struktura koja nosi naziv biliverdin-gvožđe. U drugoj fazi, gvožđe se odvaja od ovog spoja i odlazi u pul gvožđa, koji služi za ponovno iskorišćavanje gvožđa u procesu eritropoeze. Dalja razgradnja porfirinskog lanca odigrava se u mikrozomima RES-a pomoću enzimskog sistema hem-oksigenaze. U ćelijama RES-a nastaje žučni pigment zelene boje – biliverdin, koji se potom, pod uticajem biliverdin-reduktaze redukuje u žuti pigment – bilirubin. Bilirubin napušta ćelije RES-a i pošto je slabo rastvorljiv u plazmi i vodi, vezan za albumine krvne plazme dospeva do jetre

Dalji metabolizam bilirubina odigrava se primarno u jetri i može se podeliti u tri faze: prihvatanje bilirubina od strane hepatocita; konjugacija bilirubina u glatkom endoplazmatičnom retikulumu i izlučivanje konjugovanog bilirubina u žuč.

Bilirubin krvnog seruma se javlja u tri oblika: nekonjugovani (indirektni) – reverzibilno vezan za albumin; konjugovani (direktni) – vezan za glukuronsku kiselinu; delta bilirubin – konjugovani bilirubin koji je ireverzibilno, kovalentno vezan za albumin.

Na površini hepatocita bilirubin se odvaja od albumina i putem prenosilaca, smeštenih u ćelijskoj opni hepatocita, unosi se u ćeliju. U ćelijama jetre dolazi do konjugacije bilirubina sa glukuronskom kiselinom, putem enzima *UDP-glukoronil transferaza*. Konjugacija se vrši zato što je slobodan bilirubin, ukoliko je pH manji od 8,0, praktično nerastvorljiv u vodi, pa se ne bi mogao izlučiti ni preko žuči, ni preko mokraće. *Delta bilirubin* ne prolazi kroz membranu glomerula, s obzirom na to da je vezan za proteine, pa izaziva bilirubinemiju bez bilirubinurije. U tankim crevima bilirubin se redukuje u urobilinogen koji se delimično resorbuje. Urobilinogen koji se nije resorbovao u crevima prelazi u urobilin i sterkobilin, koji su normalni pigmenti fecesa. Jedino konjugovani bilirubin prolazi glomerule i pojavljuje se u urinu.



Slika 73. Šematski prikaz nastanka i metabolizam bilirubina

Visoka koncentracija bilirubina u krvi dovodi do njegovog odlaganja u tkiva koja se boje žuto (naročito koža, masno i vezivno tkivo, konjunktive, intima krvnih sudova i srčani zalisci – područja bogata elastinom), a što se naziva *žutica* – *ikterus* (lat. *icterus*).

Hiperbilirubinemija predstavlja stanje povišene koncentracije bilirubina. Uzroci nastanka hiperbilirubinemije su sledeći: Intravaskularna hemoliza (prehepatični ikterus): Hiperprodukcija bilirubina dovodi do hemolize, naročito intravaskularne hemolize. Ovo nadjačava jetrin kapacitet da odstrani bilirubin iz plazme i da luči konjugovani bilirubin u žuč. Ekstravaskularna hemoliza (prehepatični ikterus): Destrukcija oštećenih crvenih krvnih zrnaca prilikom ekstravaskularne hemolize takođe može povećati koncentraciju bilirubina prisutnog u jetri. Teške bolesti jetre (hepatični ikterus): Smanjena produkcija, konjugacija ili lučenje bilirubina iz hepatocita kao rezultat teške, difuzne bolesti jetre, bilo akutne ili hronične. Bilijarne opstrukcije (posthepatični ikterus): Smanjeno oticanje žuči (lat. *cholestasis* = holestaza) koje se javlja kao posledica opstrukcije žučnih kanalića (ekstrahepatična holestaza) ili abnormalnosti u toku žuči unutar kanalića (intrahepatična holestaza).

Hiperbilirubinemije se dele po nekoliko osnova:

1. Po etiopatogenezi
 - a) *Opstruktivni*
 - b) *Hepatoceularni*
 - c) *Hemolitički*
2. Podela po intenzitetu
 - a) *Subikterus*
 - b) *Blag ikterus*
 - c) *Srednje težak ikterus*
 - d) *Težak ikterus*
3. Po tipu bilirubina koji je povišen, postoje
 - a) *Nekonjugovana*
 - b) *Konjugovana hiperbilirubinemija*
4. Po mehanizmu nastanka
 - a) *Povećano stvaranje bilirubina*
 - b) *Poremećaji prenosa i konjugacije u hepatocitima*
 - c) *Poremećaji lučenja bilirubina u žuč*
 - d) *Poremećaji evakuacije bilirubina*
5. Po lokalizaciji patološkog procesa u odnosu na jetru
 - a) *Prehepatične*
 - b) *Hepatične (Hepatoceularne)*
 - c) *Posthepatične (Regurgitacione ili opstruktivne) hiperbilirubinemije*
6. Po genezi – *Kombinovani ikterusi (Neonatalni ikterus).*

Nekonjugovane hiperbilirubinemije

Hemolitička bolest novorođenčeta nastaje zbog inkompatibilnosti, kada je majka Rh⁻ a plod Rh⁺. Zbog hiperhemolize koja je izazvana kod novorođenčeta antitelima koja su preko placente iz krvotoka majke prešle u krvotok fetusa, povećan je nekonjugovani bilirubin, čija koncentracija može da dostigne veoma visoke vrednosti. Ako je bilirubin veći od 300 μmol/l, albuminski nosač će se zasititi i pošto je nekonjugovani bilirubin lipofilan, a hematoencefalna barijera kod novorođenčeta nezrela, bilirubin će se naći u vidu kristala bilirubina. Nastaće jedarni ikterus (kernikterus) i bilirubinska encefalopatija. Poremećaj je u prethodnom periodu nosio naziv fetalna eritroblastozna jer zbog hiperhemolize koštana srž u perifernu krv ubacuje i eritroblaste.

Šant hiperbilirubinemije ili infektivna nastaju u talasemijskom sindromu, pernicioznoj anemiji, sideroahrestičnoj anemiji, eritropoeznoj porfiriji, trovanju olovom, gde je vek eritrocita normalan, ali je ugradnja hema u eritrocite usporena. Od onog dela hema koji se nikada ne ugradi u hemoglobin eritrocita nastaje više bilirubina pa se javlja hiperbilirubinemija.

Fiziološka žutica novorođenčadi (neonatalna izoeritroliza) - U razvoju ovog oblika važnu ulogu ima hiperbilirubinemija koja nastaje kao posledica policitemije, skraćenog životnog veka eritrocita i ubrzane hemolize, nedovoljne razvijenosti glatkog endoplazmatskog retikuluma hepatocita i nedovoljno razvijen mehanizam preuzimanja bilirubina u jetri. Nakon rođenja, višak eritrocita se brzo raspada i oslobađa se bilirubin čija koncentracija kod štenaca dostiže dvostruko veću vrednost u odnosu na odrasle pse. Proizvodnja bilirubina zatim počinje da opada i dostiže fiziološke vrednosti 10-14 dana nakon rođenja. Kod novorođenih beba se javlja najranije u toku 2. dana po rođenju, najizraženija je 3. ili 4. dana i smanjuje se postepeno i nestaje do 7. dana. U genezi učestvuje više mehanizama: raspad većeg broja eritrocita, slabije preuzimanje bilirubina zbog manjih količina ligandina, smanjena aktivnost uridil-difosfat-glukuronil transferaze i povećane enterohepatične cirkulacije.

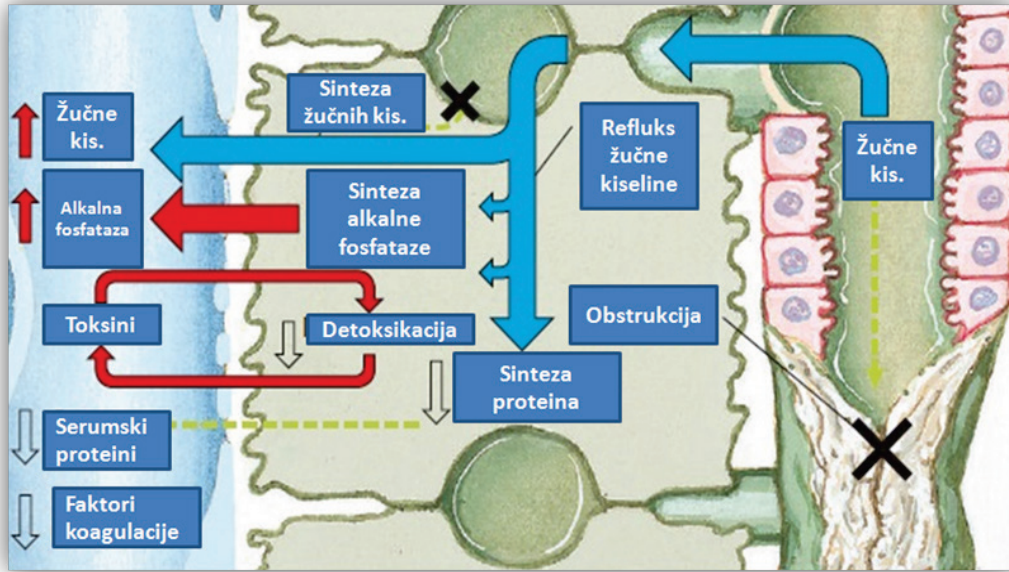
Laktacijska žutica - Dojenje kod za to sklonih novorođenčadi povećava učestalost pojavljivanja žutice jer se u periodu laktacije mlekom luči jedan metabolit pregnandiola koji inhibira enzim UDPGT u endoplazmatskom retikulumu. Laktacijska žutica se javlja kasnije i traje duže od fiziološke žutice.

Konjugovane hiperbilirubinemije

Povećanje konjugovanog bilirubina može nastati zbog otežane ekskrecije (holestaze) u samoj jetri tj. u intrahepatičnim ili u ekstrahepatičnim žučnim putevima. Pošto je hidrosolubiln, konjugovani bilirubin kada se nađe u većoj količini u krvi, izlučuje se putem bubrega. U ovakvim slučajevima, u crevima će biti manje bilirubina, manje će se stvarati urobilinogena i zbog toga će stolica biti hipoholična ili kod potpune holestaze, čak holična. U urinu će biti smanjena količina urobilinogena.

Intrahepatična holestaza nalazi se u holestaznom hepatitisu i primarnoj bilijarnoj cirozi. Proces zahvata portne prostore i komprimuje žučne kapilare. Kod domaćih životinja intrahepatična holestaza se javlja kod raznih oštećenja (hepatotoksini, virusne i bakterijske infekcije, ishemija).

Ekstrahepatična holestaza (naziva se još i *ekstrahepatični opstruktivni ikterus*) nastaje zbog opstrukcije ili kompresije *ductus choledochus*-a. Mogući uzroci su žučni kamenac, karcinom glave pankreasa, ožiljak *ductus choledochus*-a, pritisak tumorskih masa na *ductus choledochus*, itd. Dolazi do regurgitacije svih sastojaka žuči, koji će se putem kapilarne mreže jetre tj. sinusoida naći u velikoj cirkulaciji.



Slika 74. Šematski prikaz holestaze

Ikterus

Hemolitički (prehepatični) ikterus je rezultat prekomerne hemolize eritrocita u cirkulatornom sistemu. U krvnom serumu se povećava koncentracija nekonjugovanog bilirubina. U mokraći je prisutna povećana koncentracija urobilinogena i urobilina, a u fecesu, koji ima tamnu boju, nalaze se visoke koncentracije sterkobilina. Kod pasa sa teškom hemolitičkom žuticom, usled ishemijske, javlja se centrolobularna nekroza jetre koja izaziva holestazu, tako da se zbog toga povećava koncentracija konjugovanog bilirubina u krvi i mokraći. Najvažnije bolesti kod kojih se javlja ovaj tip ikterusa su piroplazmoza, anaplazmoza, infektivna anemija kopitara, kao i leptospiroza, kod koje je glavni mehanizam pojave žutice hepatotoksični, a samo neki sojevi luče hemolizin. Slična destrukcija eritrocita postoji i kod infekcija sa hemolitičkim streptokokama, klostridijama, ali ove bolesti vrlo brzo dovode do uginuća, tako da nema vremena da se razvije ikterus. Neki hemolitički otrovi takođe izazivaju hemolizu eritrocita (ricin, saponin, hronično trovanje bakrom i olovom).

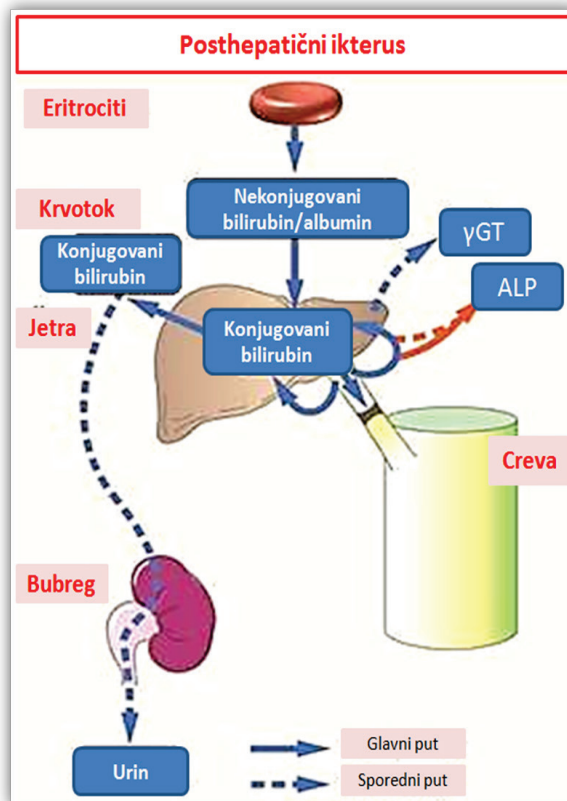
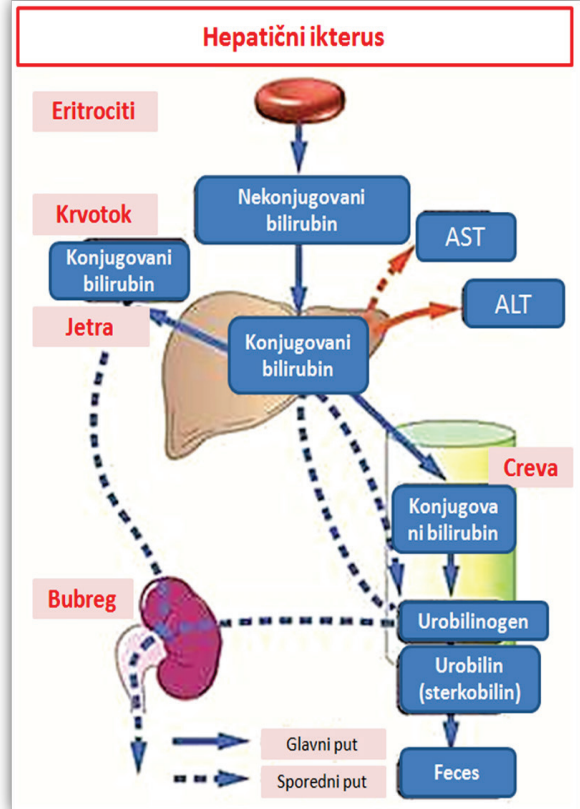
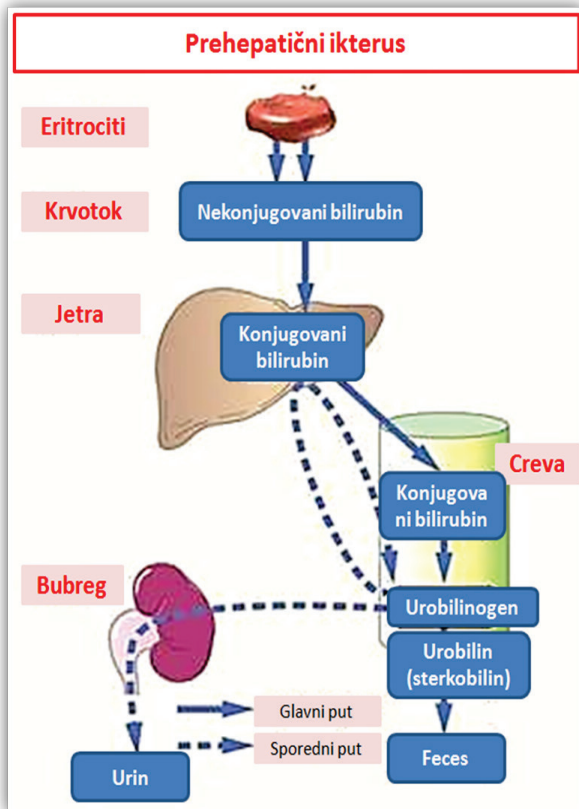
Hepatocelularni ikterus (intrahepatični, toksični) nastaje delovanjem toksina ili nekih virusnih infekcija na hepatocite gde izazivaju hidropsnu ili masnu degeneraciju, a zatim i nekrozu. Ovo je jedan od najčešćih oblika ikterusa kod domaćih životinja. U krvi se mogu naći povećane koncentracije konjugovanog i nekonjugovanog bilirubina.

U patogenezi ovog oblika ikterusa učestvuju nekoliko mehanizama: *smanjeno prihvatanje bilirubina, otežana konjugacija bilirubina i poremećaj u sekreciji žuči.*

Kod hepatocelularnog ikterusa dolazi i do retencije žuči u žučnim kapilarima i kanalićima, zbog njihovog suženja nabubrelim hepatocitima ili zbog opstrukcije nekrotizovanim hepatocitima i ćelijama žučnih kanalića. Zbog holestaze koja nastaje, u krvi se nalaze konjugovani bilirubin i žučni protein (delta bilirubin). Tokom oporavka od holestaze, u krvi će biti prisutne povećane koncentracije serumskog bilirubina i žučnog proteina, ali bez bilirubinemije.

U mokraći se mogu naći bilirubin glukuronat i povećan nivo urobilinogena i urobilina. Povećan urinarni urobilinogen se javlja u slučaju smanjenja ili potpunog gubitka aktivnosti UDP-glukuronil transferaze.

Opstruktivni, posthepatični ikterus se najčešće javlja kao posledica holecistitijaze, prisustva parazita, mada i razvoj nekih neoplazmi može izazvati začepljenje žučovoda. Kao posledica feces je bleđ, a nivo konjugovanog bilirubina se povećava zbog reapsorpcije iz jetre, pa se izlučuje urinom dajući mu tamnomrku boju. Duže trajanje ovakvog stanja dovodi do oštećenja mnogih organa, naročito jetre. Opstruktivni ikterus može biti: intrahepatični opstruktivni ikterus – nastaje kao rezultat sužavanja ili potpunog zatvaranja žučnih odvodnih kanala u jetri; kao i ekstrahepatični opstruktivni ikterus – nastaje kao rezultat sužavanja ili potpunog zatvaranja žučnih kanala van jetre. Pored hiperbilirubinemije prisutna je i bilirubinurija, jer konjugovani bilirubin prolazi kroz membranu glomerula bubrega i izlučuje se urinom. U krvi je prisutna i visoka aktivnost alkalne fosfataze i γ -glutamil transferaze. Povećana serumska koncentracija soli žučnih kiselina izaziva bradikardiju i snažan svrab. Kako je zbog opstrukcije izlučivanje žuči u duodenum otežano i smanjeno, redukovano je i stvaranje obojenih bilina, zbog čega izmet dobija svetlu boju (*aholični izmet*). Nedostatak žučnih kiselina u tankim crevima onemogućava normalno razlaganje i apsorpciju masti, usled čega je u fecesu prisutna veća količina nesvarene masti (lat. *steatorrhoea*).



Slika 75-77. Vrste ikterusa

Komplikacije kod insuficijencije i bolesti jetre

Hepatična encefalopatija - Hepatična encefalopatija nastaje kao posledica komunikacije između portalnog i sistemskog krvotoka preko većeg broja šantova, kada jetra ne može da izvrši svoju funkciju deotoksikacije i toksini zaobilazeći jetru odlaze direktno u sistemski krvotok. Zato se ovaj poremećaj naziva i porto-sistemska encefalopatija. Amonijak koji se u povećanoj koncentraciji nalazi u krvotoku prolazi hemato-encefalnu barijeru smanjujući antioksidativni kapacitet ćelija mozga (astrocita) i dovodeći do povećanog stvaranja NO slobodnih radikala. Tada se menja funkcija mitohondrija i prestaje sinteza ATP-a, pa je održavanje zapremine ćelija izmenjeno i nastaje edem ćelija mozga. Delovanje različitih toksičnih amina (glutamin) koji ulaze u krvotok takođe izaziva hepatičnu encefalopatiju.

Ascites i portna hipertenzija - Ascites je nakupljanje tečnosti u abdominalnoj duplji. Primarni razlog razvoja ascitesa je poremećaj ravnoteže između intravaskularnog (v. porte) i intersticijalnog prostora (tečnost u peritonealnoj duplji). Osnovni činioci poremećaja hidrostatskog i onkotskog pritiska su portna hipertenzija i hipoalbuminemija. Ascites najčešće nastaje u slučajevima istovremenog razvoja hipoalbuminemije i portne hipertenzije. Portna hipertenzija nastaje zbog povećanog vaskularnog otpora proticanju krvi kroz portnu venu i ogranke. Hepatička portna hipertenzija je izazvana intrahepatičkim poremećajima koji ometaju cirkulaciju u sinusoidima - najčešće kao posledica difuzne fibroze jetre, hroničnog hepatitisa, lipidoze, tromboze vena unutar jetre, zastoja žuči, neoplazmi itd. Prehepatička portna hipertenzija je izazvana poremećajima portnog krvotoka pre sinusoida. Može da nastane usled kompresije ili tromboze portne vene i njenih ogranaka, kao i usled arterijsko-venskih malformacija. Posthepatička portna hipertenzija nastaje kao posledica poremećaja u predelu vene hepatike, kaudalne šuplje vene ili srca. Tako, na primer, do sekundarnih smetnji u portnoj cirkulaciji može da dođe kod insuficijencije srca, kon-striktornog perikarditisa, tamponade srca, opstrukcije vene kaudalis tumorima ili trombima ili tromboze hepatične vene.

Osnovi kliničke patologije jetre

Klinička patologija jetre podrazumeva set laboratorijskih pokazatelja koji direktno ili indirektno, a svakako međusobnoj kombinaciji ukazuju na prisustvo disfunkcije i oboljenja jetre. Patofiziološka dijagnostika poremećaja funkcije hepatocita biće detaljno opisana na vežbama, a ovde će biti nabrojani laboratorijski pokazatelji u funkciji sindroma poremećaja jetre.

Tabela 5. Laboratorijska dijagnostika poremećaja funkcije jetre

Sindrom	Laboratorijski pokazatelji
Sindrom zapaljenske reakcije	Leukogram – leukocitoza ili leukopenija Sedimentacija krvi Koncentracija gama globulina Proteini akutne faze Svi nalazi su nespecifični
Sindrom bilijarne retencije	Koncentracija ukupnog i direktnog bilirubina u krvi Koncentracija urobilinogena u krvi Koncentracija žučnih boja u mokraći i fecesu Koncentracija holesterola u krvi Serumska aktivnost AP i GGT Test ekskrecije bromsulfaleina
Sindrom insuficijencije hepatocita	Koncentracija albumina u krvi Koncentracija amonijaka u krvi Koncentracija proteinskih faktora koagulacije krvi Protrombinsko vreme Test ekskrecije bromsulfaleina Koncentracija holesterola i žučnih kiselina u krvi
Sindrom nekroze hepatocita	Aktivnost enzima jetre u krvnom serumu: Alanin aminotransferaza (ALT) Aspartat aminotransferaza (AST) Izocitrat dehidrogenaza (ICD) Sorbitol dehidrogenaza (SDH) Ornitin-karbamil transferaza (OCT) Laktat dehidrogenaza (LDH) Alkalna fosfataza (AP) Holinesteraza

PATOFIZIOLOGIJA URINARNOG SISTEMA

Bubrezi imaju nekoliko značajnih uloga u organizmu. Regulatorna uloga bubrega je da kao glavni mehanizam u očuvanju homeostaze unutrašnje celine, reguliše acidobaznu ravnotežu, elektrolitskog sastava, osmolarnosti i zapremine vanćelijske tečnosti odnosno održavanje stalnog volumena i sastava telesnih tečnosti. Održavanje acidobazne ravnoteže bubrezi vrše, na taj način što uklanjaju iz organizma višak vodonikovih jona. Eskretorna uloga bubrega je da iz organizma putem urina izluče sve hidrosolubilne i neisparljive supstance koje su organizmu nepotrebne ili strane, odnosno da eliminišu nepotrebne i štetne materije, produkte metabolizma, kao i otrove i lekove koji se rastvaraju u vodi. Endokrina uloga bubrega se sastoji u sintezi, sekreciji ili metabolizmu različitih hormona i humoralnih faktora kao što su eritropoetin, renin i prostaglandini, koji značajno utiču na ekskretornu i regulatornu funkciju bubrega i na održavanje sistemskog krvnog pritiska. Nefron predstavlja osnovnu funkcionalnu jedinicu bubrega, a čine ga: Malpigijevo telašće i sistem tubula. Malpigijevo telašće se sastoji iz 20-40 glomerulskih kapilara, koji nastaju grananjem v. afferens-a i v. efferens-a i Baumanove kapsule, koju čine posebne ćelije koje se nazivaju podociti. Sloj endotela glomerulskih kapilara, bazalna membrana na kojoj oni leže i sloj podocita grade glomerulsku membranu, kroz koju se vrši ultrafiltracija krvne plazme i formira primarna mokraća.

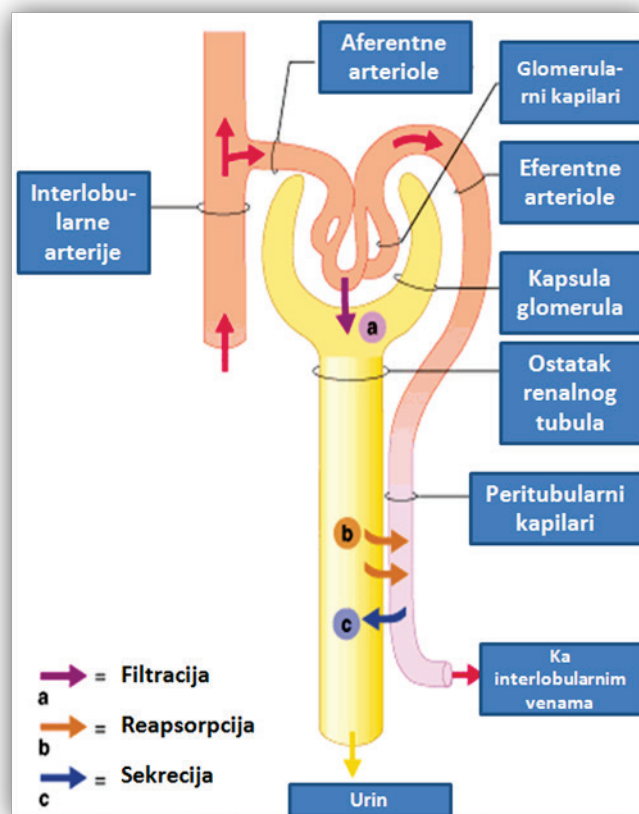
Sistem tubula se sastoji od proksimalnih izuvijanih i ravnih tubula, Henleove petlje, distalnih ravnih i izuvijanih tubula, koji se završavaju sabirnim kanalićima. Henleova petlja ili mehanizam protiv-strujnog umnoživača i vasa recta ili mehanizam protiv-strujnog izmenjivača u jukstamedularnim nefronima, održavaju visok osmolaritet medule bubrega, koji obezbeđuju fakultativnu reapsorpciju vode pod dejstvom ADH.

Stvaranje primarne mokraće iz krvi počinje procesom pasivne glomerulske ultrafiltracije plazme kroz porozni zid kapilara glomerula u Boumanov urinski prostor. Filtriraju svi pravi rastvori sa prečnikom čestica 1 nm, a proteini, čija je molekulska masa veća od 70 kDa, se zadržavaju. Mala količina proteina koji su male molekulske mase pređe u toku dana u primarnu mokraću, ali se oni skoro u potpunosti reapsorbuju u tubulima.

U ostvarivanju celokupne funkcije pored glomerulske filtracije značajnu ulogu imaju i tubulska reapsorpcija i tubulska sekrecija, koji su neraskidivo povezani i usklađeni sa glomerulskom filtracijom a da bi se dobila konačna mokraća. Iz primarne mokraće se potpuno reapsorbuje sve ono što je neophodno organizmu a to su glukoza, aminokiseline, proteini i vitamini, delimično se reapsorbuju Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- HCO_3^- i veći deo vode, a aktivnom sekrecijom se iz organizma izlučuju H^+ , K^+ , kreatinin, neki lekovi i otrovi. Funkcionisanje ovog sistema, omogućava smanjenje diureze sa preko 1.000 L /na dan opada na 6-12 litara konačne mokraće. Ova količina kod goveda unutar 24 sata iznosi 170 - 180 litara.

Jačina ili intenzitet glomerulske filtracije (JGF) predstavlja osnovni pokazatelj funkcije glomerula, i može da se izračuna pomoću formule: $GF = K_f \times P_{net}$, pri kojoj K_f predstavlja ultrafiltracioni koeficijent, koji zavisi od stanja filtracione membrane i njen površina P_{net}

predstavlja neto ultrafiltracioni pritisak, koji zavisi od glomerularnog hidrostatskog pritiska, hidrostatskog pritiska u Baumanovom prostoru, glomerularnog onkotskog pritiska i onkotskog pritiska u Baumanovom prostoru. Ova vrednost se određuje izračunavanjem klirensa onih supstanci, koje se glomerulima slobodno, u potpunosti filtriraju, a u tubulima ne reapsorbuju a dobija se izračunavanjem klirensa inulina ili češće, određivanjem klirensa kreatinina.



Slika 78. Filtracija, apsorpcija i sekrecija u glomerulu i tubulima

Bolesti bubrega

Bolesti bubrega se prema preovladajućoj anatomskoj lokalizaciji patološkog procesa koji može da bude lokalizovan u glomerulima, tubulima, intersticijalnom tkivu i/ili krvnim sudovima, mogu podeliti na prerenalne, renalne i postrenalne. Prerenalne bolesti bubrega izazivaju hipovolemija i/ili hipotenzija, koje mogu da smanje protok krvi kroz bubrege i da izazovu poremećaj funkcije bubrega. Renalne bolesti bubrega mogu biti glomerularne, nefritisne koje su primarno zapaljenjske i nefrotske koje su primarno degenerativne i neglomerularne, koje mogu biti vaskularne, tubulske i intersticijske. Postrenalne bolesti bubrega mogu biti uzrokovane opstrukcijom bubrežnih puteva.

Poremećaj bubrežne funkcije mogu da izazovu neke bolesti bubrega, kao što je nefrogeni dijabetes insipidus ili cistinurija, koja dovedu do biohemijskih promena. Ove bolesti bubrega nisu praćene vidljivim morfološkim promenama na bubrežima. Bolesti bubrega, kao što su infekcije, lezije izazvane toksinima, lekovima ili antigen/antitelo kompleksima, traumatska oštećenja i razvojni poremećaji, praćeni su vidljivim promenama u strukturi jednog ili oba bubrega, a mnoge bolesti bubrega se ne mogu otkriti sve dok se ne jave sistemski klinički znaci, koji tada pokazuju uznapredovan patološki proces na bubrežima.

Glomerulske bolesti bubrega

Karakteriše ih postojanje oštećenja glomerulskih struktura nefrona. Klasifikuju se kao primarne kada postoji izolovano oštećenje samo bubrega i sekundarne, kada se oštećenje bubrega javlja samo u sklopu različitih multisistemskih oboljenja i poremećaja.

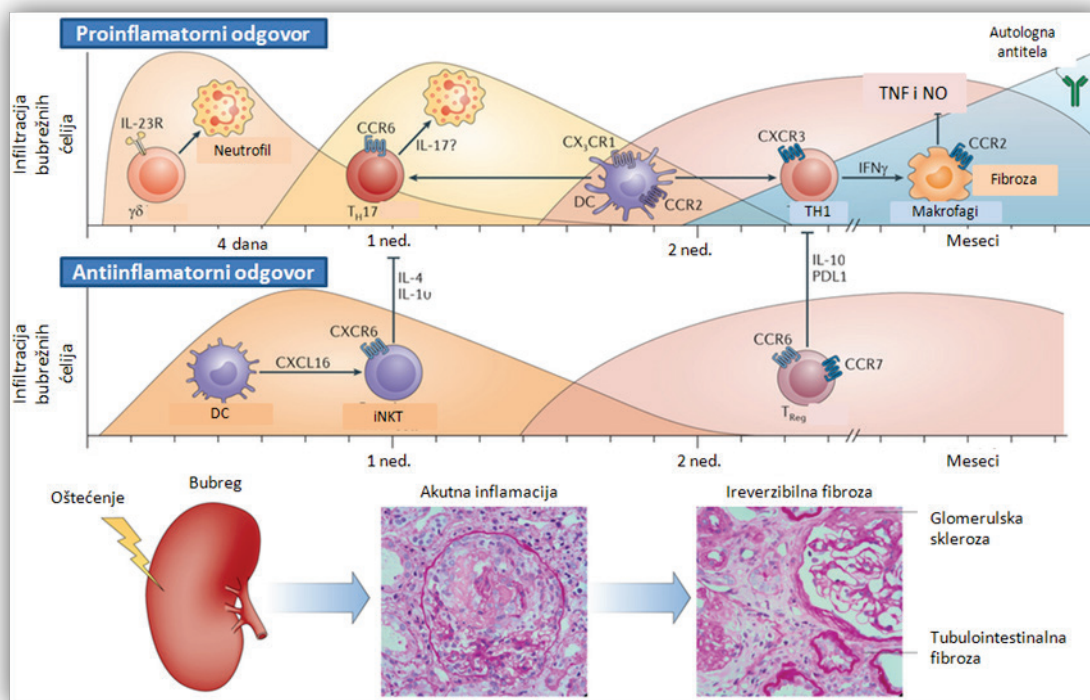
Najčešće bolesti glomerula su glomerulonefritisi, zapaljenjski procesi locirani na glomerulima. Glomeruli su osetljivi na različite inflamatorne, metaboličke, hemodinamske toksične i infektivne insulte. Bez obzira na uzrok, sva oštećenja glomerula dovode do poremećaja glomerulske filtracije i/ili pojave belančevina i krvnih ćelija u urinu. Glomerulske bolesti bubrega su najčešće uzrokovane imunim poremećajima, dijabetes melitusom i hipertenzijom.

Glomerulonefritisi najčešće nastaju kao posledica imunopatogenetskih mehanizama, pa u zavisnosti od mehanizma koji je zadužen za oštećenje glomerula razlikujemo imunokompleksni i citotoksični glomerulonefritis. U većini slučajeva je posledica taloženja antigen-antitelo kompleksa nastalih u toku infekcija, autoimunih bolesti i malignih procesa. Taloženje imunih kompleksa zavisi od njihove molekulske mase, naelektrisanja, postojanja receptora za Fc fragment antitela i odnosa hemodinamike u kapilarima glomerula. Antigen-antitelo kompleksi, koji se obrazuju u cirkulaciji, uglavnom se deponuju u glomerulima u mezangijumu, subendotelno i subepitelno. Kod izvesnog broja infektivnih i zapaljenjskih bolesti, dolazi do deponovanja Ag/At kompleksa ili njihovog in situ-na mestu, u normalnom položaju, obrazovanja u glomerulima. U velikom broju slučajeva antigeni se ne mogu identifikovati. Međutim, kod infekcija koje su izazvane β -hemolitičkim sojem streptokoka, antigeni su *proteini M*, koji ulaze u sastav ćelijskog zida bakterija ili su to endostrepsini koji su prisutni u citosolu bakterijskih ćelija. Često i endogeni antigeni mogu izazvati stvaranje imunih kompleksa. To je slučaj sa hromatinskim materijalom koji dovodi do stvaranja antinuklearnih antitela (ANA), karakterističnih za sistemski lupus eritematosus, tireoglobulinom kod limfocitnog tireoiditisa ili nekim tumorskim antigenima.

Glomerulonefritis se javlja kod : infektivnih bolesti, kao što su: infektivni hepatitis, bakterijski endokarditis, bruceloza, dirofilarioza, infektivni peritonitis, tripanozomijaza, piometra i septikemija; neoplazija; inflamatorne bolesti, kao što su: pankreatitis, sistemski lupus eritematosus, poliartritis, hepatitis i imuna hemolitična anemija. Kod konja može da se razvije autoimunski glomerulonefritis, usled stvaranja autoantitela na glikoproteine bazalne membrane glomerula, dok kod drugih vrsta ovakav oblik glomerulonefritisa nije registrovan.

U nastanku akutnog glomerulonefritisa značajnu ulogu ima aktivirani komplement, bioaktivni medijatori i ćelije krvi. Ako se tokom zapaljenjskog procesa ireverzibilno oštete glomerul ili tubuli, ceo nefron postaje nefunkcionalan. Fibroza i ćelijska infiltracija ireverzibilno oštećenih nefrona dovode do hroničnog intersticijalnog nefritisa, koji može da se završi hroničnom bubrežnom insuficijencijom.

Najveći broj glomerulskih bolesti uzrokuje odlaganje imunih kompleksa a samo mali broj nastaje kao posledica dejstva cirkulišućih antitela na antigene glomerulske bazalne membrane.



Slika 79. Imunski odogovor u bolestima bubrega

Posledice oštećenja glomerulske funkcije – U toku akutnog glomerulonefritisa može doći do: promena u sastavu mokraće, veličine glomerulske filtracije, razvoja nefritičnih edema i bubrežne hipertenzije. Mokraćni sindrom-promene u sastavu mokraće u toku glomerulonefritisa se javljaju kao posledica oštećenja glomerula, te dolazi do hematurije, umerene proteinurije i pojave većeg broja eritrocitnih cilindara mokraći. Cilindri u najvećem broju slučajeva nastaju taloženjem eritrocita i proteina u distalnim tubulima i sabirnim kanalićima. Oni su čest nalaz u kiseljoj mokraći i mogu da dovedu do tubulske blokade. Promene u veličini glomerulske filtracije se javljaju u toku glomerulonefritisa. U ranoj fazi akutnog glomerulonefritisa dolazi do naglog smanjenja glomerulske filtracije zbog smanjenja filtracione površine. U kasnijoj fazi smanjuje se protok krvi kroz kapilare glomerula, što doprinosi daljem padu glomerulske filtracije što dovodi do oligurije. Pošto se smanjuje glomerulska filtracija smanjuje se i ekskrecija Na⁺, koja meže da preraste u pozitivan bilans Na⁺ i vode u organizmu ukoliko je unos natrijuma normalan, jer je

funkcija tubula očuvana. Proteinurija izaziva pad glomerularnog onkotskog pritiska i porasta onkotskog pritiska u Baumanovom prostoru. Svi opisani mehanizmi mogu izazvati pojavu edema. Kod glomerulonefritisa gubitak proteina putem mokraće nije uvek isti, te pojava edema nije česta, mada može da se javi ako je gubitak albumina putem mokraće veći od 10-15 g/L. Kliničke manifestacije pada glomerulske filtracije nisu uočljive, sve dok ona ne opadne na 10-15 mL/min. Homeostaza bubrega se uspešno održava, sve dok ne dođe do gubitka funkcije preko 70% nefrona oba bubrega. Promene krvnog pritiska se javljaju jer je glomerulonefritis praćen i bubrežnom hipertenzijom, koja se javlja zbog većeg zadržavanja tečnosti, a ako bolest pređe u hroničnu fazu može doći do hipersekrecije renina i manjeg lučenja vazodilatatornih supstanci koje dovode do hipertenzije. U zavisnosti od stepena oštećenja glomerula, bolest može za nekoliko nedelja da pređe u terminalnu bubrežnu insuficijenciju.

Tubulointersticijalne bolesti bubrega

Tubulointersticijske bolesti bubrega su grupa različitih oboljenja kod kojih primarno dolazi do oštećenja tubulskog segmenta nefrona i pripadajućeg intersticijuma.

Tubulointersticijalni nefritis je zapaljenjski proces lociran na sistemu tubula, a zahvata i intersticijalno tkivo bubrega. Zbog izuzetno velikog protoka krvi kroz bubrege odnosno 20% minutnog volumena, bubrezi su izloženi snažnom uticaju mnogih hemijskih materija koje se filtriraju u primarnu mokraću. Dodatni faktor, koji pojačava dejstvo toksičnih materija na bubrege, je koncentrovanje mokraće koje nastaje njenim proticanjem kroz sistem tubula. Najčešći uzroci ovih oboljenja su različiti toksini, ishemija, infekcije, imuni faktori, i drugi. Tubulointersticijska oštećenja mogu nastati i sekundarno najčešće u sklopu glomerulonefritisa, vaskularnih bolesti bubrega ili opstrukcije uretera. Različite supstance, koje se mogu naći u primarnoj mokraći, dovode do tubulointersticijalnog nefritisa na nekoliko načina: izazivanjem ishemične ili toksične akutne nekroze tubula, koja može da dovede do akutne bubrežne insuficijencije, izazivanjem alergijske reakcije, izazivanjem minimalnog kumulativnog oštećenja, koje može nakon više godina da dovede do hronične insuficijencije bubrega i infekcijom.

Do tubulointersticijalnog nefritisa dovode reakcije preosetljivosti, koje, se javljaju u periodu od 2-40 dana posle upotrebe nekih lekava, kao što su sulfonamidi, antibiotici ili diuretici. Lekovi ili njihovi razgradni produkti se kao hapteni mogu vezati za proteine bazalne membrane tubulocita i dovesti do zapaljenjskog procesa. U patogenezi bolesti značajnu ulogu ima IV tip hipersenzitivne reakcije, pa je intersticijum bubrega infiltriran limfocitima i makrofagima.

Hronične tubulointersticijalne bolesti mogu nastati kao posledica dugotrajnog uzimanja lekova, kao što su acetyl-salicilna kiselina i fenacetin, čiji se metaboliti koncentruju u srži bubrega i izazivaju nekrozu papila. Zbog smanjene sinteze vazodilatatornih prostaglandina dolazi do vazokonstrukcije krvnih sudova bubrega, što doprinosi oštećenju usled ishemije.

Tubulointersticijalne bolesti mogu biti izazvane i infekcijom. Zapaljenjski procesi u bubrežima mogu biti izazvani mikroorganizmima i javljaju se kao akutni ili hronični pijelonefritis.

Akutni pijelonefritis je najčešće izazvan Gram negativnim streptokokama ili stafilkokama, kao i *Corinebacterium renale*. Infekcija može da nastane ascendentnim ili descendentnim širenjem uzročnika. Ascendentni put prodora uzročnika je preko urinarnih puteva i uzročnik, po pravilu, ima P-fimbrije, kojima se adherira za intaktni epitel sluznice urinarnih puteva. Nastanku bolesti doprinosi opstrukcija urinarnih puteva, pad imuniteta ili postojanje prethodnog oštećenja bubrega. Simptomi bolesti nastaju naglo, sa pojavom bola u predelu bubrega, opštim znacima bolesti povišenjem temperature, inapetenca, adinamija, a kao znaci specifičnog procesa lociranog na bubrezima javljaju se polakiurija ili otežano mokrenje, poliurija, masa leukocita i leukocitnih cilindara u sedimentu mokraće, kao i prisustvo bakterija u mokraći.

Hronični pijelonefritis karakteriše progresivno skvrčavanje bubrega, uz prisustvo ožiljnih promena usled asimetričnog oštećenja bubrežnog parenhima. Koncentraciona sposobnost, kao i zadržavanje natrijuma i izlučivanje H jona mnogo su više oslabljeni nego u glomerulskim bolestima, te se često javljaju poliurija i nikturija.

Bubrežni edemi se često javljaju u glomerulskim bolestima bubrega, kao nakupljanje tečnosti u intersticijumu. Po mehanizmu nastanka razlikujemo nefritisne edeme, one koji nastaju u toku akutnog glomerulonefritisa i nefrotske edeme, one koji nastaju u toku nefrotskog sindroma. Nefritisni se javljaju u akutnom nefritisnom sindromu i u uznapredovalom stadijumu hroničnog nefritisnog sindroma.

Nefritični edemi se javljaju kao posledica akutne, najčešće prolazne upale bubrežnog parenhima, koja se sreće kod akutnog glomerulonefritisa ili akutnog intersticijalnog nefritisa.

U početnoj fazi glomerulonefritisa, glomerulska filtracija je smanjena, dok je funkcija tubula još uvek očuvana. Zbog toga se remeti glomerulsko-tubulska ravnoteža, koja je praćena relativnim povećanjem reapsorpcije Na^+ i vode (hipervolemija) i hipertenzijom. Zbog pojačane propustljivosti kapilara (u okviru panvaskulitisa) i retencije soli i vode dolazi do pojave edema. Zbog hipervolemije je suprimirana osovina renin-angiotenzin-aldosteron, što znači da nefritisni edemi ne dovode do sekundarnog hiperaldosteronizma.

Osnovni mehanizam nastanka edema u akutnom glomerulonefritisu je porast hidrostatskog pritiska, uzrokovan hipervolemijom, koja nastaje zbog smanjenja glomerulske filtracije uz očuvanu tubulsku funkciju i zbog pojačane reapsorpcije vode i natrijuma.

Kod hroničnog glomerulonefritisa blažeg stepena se ne javljaju edemi sem ukoliko ne postoji nefrotski sindrom, zbog pojave adaptacionih mehanizama koji smanjuju tubulsku reapsorpciju vode i natrijuma pa se ne razvija hipervolemija.

Edemi nastaju u terminalnom stadijumu hronične bubrežne insuficijencije, zbog male glomerulske filtracije, te regulatorni mehanizmi ne mogu da smanje tubulsku reapsorpciju i dolazi do retencije vode i natrijuma i hipervolemije, koja pored perifernih edema može da izazove i edem mozga i pluća, jer pad koloid-osmotskog pritiska i retencija vode i Na^+ dovode do pojave ascitesa i hidrotoraksa.

Edemi nastaju kada dođe do pada albuminemije ispod vrednosti od 25-30 g/L. Usled hipoalbuminemije pada onkotski pritisak krvi, i na nivou kapilara dolazi do izlaska tečnosti u međucelijski prostor, tako da nastaju edemi, a zapremina plazme se smanjuje što stimuliše

lučenje aldosterona i ADH, a se i smanjuje lučenje atrialnog natriuretičnog peptida (ANP) iz srca, što doprinosi daljem povećanju otoka.

Nefrotski edemi se javljaju u nefrotskom sindromu, kao posledica koloido-onkotskog pritiska plazme, usled proteinurije, koja nastaje oštećenjem glomerula i propustljivošću glomerulokapilarne membrane za belančevine. Zbog smanjenog koloido-osmotskog pritiska plazme povećana je filtracija u perifernim kapilarima, zbog čega se nakuplja tečnost u međucelijskom prostoru. Zbog toga se smanjuje volumen cirkulišuće krvi i smanjuje se protok krvi kroz bubrege, aktivira se sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), što prouzrokuje pojačanu reapsorpciju natrijuma i vode, te se voda zbog niskog onkotskog pritiska plazme ne zadržava u krvnim sudovima, prelazi u intersticijum gde se nakuplja te nastaje začarani krug cirkulus vitiosus. Pojačana propustljivost glomerulske kapilarne membrane za belančevine uz masivnu proteinuriju dovodi do nefrotskog sindroma.

Nefrotski sindrom je skup simptoma koji se javlja kao posledica povećane propustljivosti glomerulske membrane u toku različitih bolesti kao što su: fokalni glomerulonefritis, lipidna nefroza, šećerna bolest, amiloidoza, sistemski lupus eritematosus itd. Osnovne karakteristike nefrotskog sindroma su: proteinurija, hipoalbuminemija, nefrotični edemi, hiperlipidemija i hiperkoagulabilnost krvi.

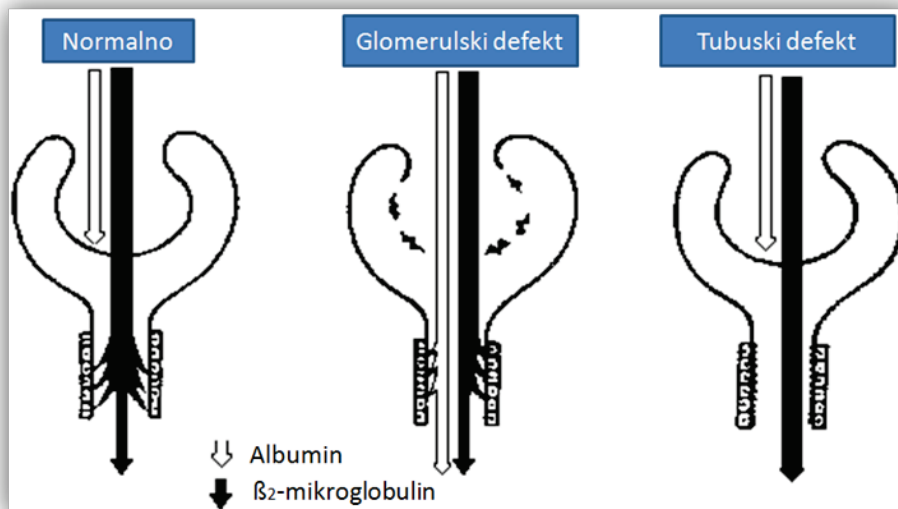
U nefrotskom sindromu glavni mehanizam koji dovodi do pojave edema je gubljenje proteina mokraćom. Kroz oštećenu glomerularnu membranu gube se u najvećem procentu albumini jer su najviše zastupljeni u krvi, kao i globulini, izuzev α_2 -makroglobulina. Kada je izlučivanje proteina putem mokraće veće od 3,5 g/dan dolazi do nefrotskog sindroma.

Kada je izlučivanje proteina putem mokraće veoma jako, praćeno je hipoalbuminemijom, a usled teških gubitaka imunoglobulina dovodi i do smanjenja otpornosti organizma.

Kod nefrotskih edema dolazi i do povećanja koncentracije lipida holesterola, triglicerida i glicerofosfatida, u krvnoj plazmi. Usled pada onkotskog pritiska, povećava se sinteza lipoproteina vrlo male gustine (VLDL), koji se na periferiji pretvaraju u LDL frakciju. Hilomikroni se usled smanjene aktivnosti lipoprotein lipaze duže zadržavaju u krvi i stvaraju preduslove za nastanak ateroskleroze. Usled poremećaja metabolizma masti, pored ateroskleroze, javlja se lipidurija i pojava masnih cilindara u mokraći.

U toku nefrotskog sindroma postoji sklonost ka intravaskularnim koagulacijama, te se najčešće javljaju venski i arterijski tromb, a posebno je izražena tromboza bubrežne vene. Ova hiperkoagulabilnost bi mogla da se objasni gubitkom antitrombina III koji kao antikoagulans, koji razlaže trombin, IXa, Xa, XIa i XIIa faktor koagulacije kroz oštećene bubrege.

Inspekcijom su i nefritisnih i nefrotičnih edemi bleđi, testasti, bezbolni i lokalizovani pretežno u rastresitom vezivnom tkivu glave i donjih delova ekstremiteta.



Slika 80. Gubljenje protein kod glomerulskih i tubulskih oštećenja

Bubrežna insuficijencija

Insuficijencija bubrega (*lat. insufficientia*-nedovoljnost) predstavlja kvantitativno smanjenje finkcije bubrega koje dovodi do poremećaja sastava i zapremine telesnih tečnosti. Zbog poremećaja bubrežne funkcije organizam, ne može da održava vlastitu homeostazu, te nastaju poremećaji funkcije skoro svih organa i organskih sistema kod životinja. U odnosu na tok bolesti, bubrežna insuficijencija, može biti akutna i hronična. Ukoliko dođe naglo i iznenada do smanjenja glomerulske filtracije, za nekoliko dana, se razvija akutna, progresivna bubrežna insuficijencija. U akutnoj bubrežnoj insuficijenciji je veoma često pad glomerulske funkcije reverzibilan. Nasuprot akutnoj, hronična bubrežna insuficijencija se razvija u dužem vremenskom periodu i najčešće dovodi do progresivne i ireverzibilne destrukcije nefrona, zbog čega se funkcionalno bubrežno tkivo zamenjuje vezivnim tkivom te na taj način dolazi do postepenog gubitka bubrežne funkcije.

Akutna bubrežna insuficijencija

Akutna bubrežna insuficijencija (ABI) predstavlja sindrom koji se karakteriše brzim i iznenadnim smanjenjem glomerulske filtracije, retencijom azotnih materija odnosno azotemijom i promenom zapremine ekstraćelijske tečnosti, elektrolita i acidobaznog statusa. Veoma često dolazi i do pojave oligurije ili anurije. Azotemija je retencija ili zadržavanje azotnih otpadnih proizvoda u krvi, kao što su ureja, kreatinin i druga neproteinska azotna jedinjenja. Pošto su neproteinske azotne komponente, ureja i kreatinin endogena jedinjenja, povećanje njihove koncentracije u krvnom serumu izazivaju povećana proizvodnja ureje u jetri i kretinina u mišićima, smanjeno izlučivanje i kombinacija ova dva mehanizma. Azotemija može biti izazvana

i bez postojanja bolesti bubrega, te ne može da se koristi kao sinonim za bubrežnu insuficijenciju ili za uremiju. Iako se koncentracija azota ureje i kreatinina mogu koristiti kao grubi pokazatelji glomerulske filtracije, tumačenje ovih parametara zavisi od mogućnosti prepoznavanja i procenjivanja faktora koji mogu da smanje glomerulsku filtraciju. Kao što je navedeno akutnu bubrežnu insuficijenciju karakteriše pad glomerulske filtracije, koji dovodi do poremećaja zapremine vanćelijske tečnosti i koncentracije elektrolita u njoj i do poremećaja acidobazne ravnoteže. Akutna bubrežna insuficijencija može nastati: kao adaptivni odgovor na drastični gubitak vanćelijske tečnosti i tešku hipotenziju, kao odgovor na akutna oštećenja bubrežnog parenhima i pri smetnji u oticanju mokraće kada je prolaz urina blokiran.

Akutna bubrežna insuficijencija se prema uzrocima nastanka može podeliti na: prerenalnu ili cirkulatornu, renalnu ili parenhimsku i postrenalnu ili opstruktivnu.

Prerenalna ili cirkulatorna akutna bubrežna insuficijencija je najčešći oblik ABI i predstavlja fiziološki odgovor na umerenu hipoperfuziju bubrega. Bubrežni parenhim u prerenalnoj ABI nije oštećen i zato se funkcija bubrega oporavlja odmah nakon uspostavljanja normalnog protoka krvi kroz bubreg. Ako hipoperfuzija bubrega potraje ili postoji teži oblik hipoperfuzije, dolazi do ishemijskog oštećenja bubrežnog tkiva i do razvoja parenhimske ABI. Hipoperfuzija bubrega može izazvati oba oblika ABI jer se oba poremećaja javljaju u uslovima smanjenog bubrežnog protoka krvi. Prerenalna ABI se može javiti u svim stanjima koja prouzrokuju hipoperfuziju bubrega odnosno poremećaji koji mogu izazvati hipovolemiju, smanjen minutni volumen srca, sistemsku vazodilataciju ili selektivnu renalnu vazokonstrikciju. Ovaj oblik ABI se sreće kod: hipovolemije i/ili hipotenzije koje nastaju usled hemoragija, opekotina, povraćanja, dijareje, gubljenja tečnosti iz organizma zbog nedostatka vode za pijenje, obilnog znojenja, terapije diureticima i osmotske diureze, smanjenja efektivnog cirkulatornog volumena ili minutni volumen srca, pri oboljenjima miokarda, srčanih mana, oboljenja perikarda, plućne hipertenzije ili u jetrenoj insuficijenciji i poremećaja vaskulne rezistencije i šoka pri sistemskoj vazodilataciji–sepsi, kod primene antihipertenziva, anafilaksiji, renalnoj vazokonstrikciji–hiperkalcemiji, epinefrin, norepinefrin, ciklosporin.

Renalna ili parenhimska akutna bubrežna insuficijencija se karakteriše oštećenjem bubrežnog parenhima, odnosno akutne nekroza tubula (ATN) uzrokovane ishemijom bubrega ili dejstvom različitih nefrotoksičnih supstanci kao što su živa, metali i neki lekovi koji izazivaju nekrozu tubula. Najčešći uzrok renalnog oblika ABI je akutna tubulska nekroza. Ranije se smatralo da je nekroza tubula difuzna i da je ona glavni uzrok disfunkcije bubrega, dok se danas zna da je nekroza fokalnog tipa i da brojni drugi faktori utiču na razvoj disfunkcije bubrega kao što su gubljenje polarnosti tubularnih ćelija, apoptoza i opstrukcija tubula cilindrima. Akutna tubularna nekroza je praćena visokom smrtnošću čak oko 50%. Pored ATN, akutna renalna bubrežna insuficijencija može biti uzrokovana i oboljenjima glomerula kao što su glomerulonefritisi i druga oboljenja, oboljenjima krvnih sudova i tubulointersticijskim oboljenjima.

Najčešći uzroci renalne akutne bubrežne insuficijencije su: akutni glomerulonefritisi, kao što su post-infekcioni, mezangiokapilarni, rapidno progresivni-Goodpasture-ov sindrom, idiopatski i drugi, bolesti koje obuhvataju velike i/ili male bubrežne krvne sudove kao što su

tromboza bubrežne arterije, ateroembolija, sklerodermija, hemolitično-uremijski sindrom i drugi, akutni intersticijalni nefritis, hepatorenalni sindrom, teška hiperkalcemija koja oštećuje tkivo bubrega, intratubularne naslage urata, mioglobina i druge. Uzroci ABI su i oštećenje tubularnih ćelija koje može biti: postishemično koje se javlja posle jakih krvarenja, hipotenzije-npr. posle srčanog zastoja, cardiac arrest; zatim posle hirurških zahvata i sličnog i oštećenje pigmentima hema a to su: jaka intravaskularna hemoliza usled transfuzionih reakcija, dejstvom toksina, infektivnih agenasa, imunskim oštećenjima i drugi i rbdomioliza i mioglobinurija nastala usled: traume, oboljenja mišića, konvulzivnih napada, toplotnog udara ili preterane fizičke aktivnosti. Nekroza tubula može da nastane kao posledica ishemijske i naziva se postishemijska nekroza i zbog dejstva nefrotoksina i naziva se nefrotoksična nekroza. Postishemijska nekroza tubula javlja se u stanjima koja su praćena bubrežnom ishemijom kao što su jaka krvarenja, opekotine većeg stepena, hemolitičke krize, šok, i drugi, dok nefrotoksična nekroza tubula nastaje pod dejstvom nefrotoksina tipa teških metala kao što su živa Hg, srebro Ag i bizmut Bi, organskih rastvarača i lekova kao što su cefalosporini, tetraciklini, salicilati u visokim dozama i drugi. Subletalna i reverzibilna oštećenja tubulskih ćelija bubrega doprinose bubrežnoj tubularnoj disfunkciji. U rane morfološke promene tubularnih epitelnih ćelija ubraja se gubitak celovitosti njihovog aktinskog citoskeleta. Ovaj proces vodi ka izravanjanju epitela, koji je praćen nestankom četkastog pokrova i gubitkom fokalnih ćelijskih kontakata. Zbog toga se mnogi membranski proteini, uključujući integrine, kao i Na^+/K^+ -ATP-aze, premeštaju sa bazolateralne plazmatske membrane na apikalni deo, što otežava transport natrijuma. Premeštanje raznih adhezivnih molekula kao što je intercelularni adhezivni molekul, ICAM sa bazolateralnih, na apikalna mesta na membrani, dovodi do gubitka polarnosti ćelija, koje se odvajaju od bazalne membrane i ova pojava se naziva deskvamacija ćelija. Ćelije se tada nađu u tubularnom lumenu, gde se vezuju jedna za drugu svojim apikalnim delovima pošto su tada adhezivni molekuli na ćelijskim vrhovima, formiraju cilindre i tako dovode do unutar tubularne opstrukcije. Dugo se smatralo da je tubularna disfunkcija pretežno posledica nekroze tubularnih ćelija. Prava nekroza tubularnih epitelnih ćelija nije karakterističan proces pri akutnoj nekrozi tubula. Nekroza je obično mestimična i obuhvata pojedinačne ćelije ili njihove male grupe. Kao posledica nekroze javlju se ogoljeni delovi bazane membrane. Tubularna oštećenja, koja se češće zapažaju, uključuju odvajanje ćelija, obrazovanje unutartubularnih cilindara i širenje lumena. Dok proksimalni tubuli pokazuju mnoge od ovih promena, distalni tubuli su pretežno mesta opstrukcije ostacima ćelijskog materijala. U ishemijskom i nefrotoksičnom obliku ABI zapažena je programirana ćelijska smrt koja se naziva apoptoza i ona dovodi do fragmentacije DNK i za razliku od standardne nekroze, ona ne pokreće inflamatorni odgovor. Apoptoza se odvija u distalnom nefronu. Najčešća je renalna ABI uzrokovana ishemijom bubrega i tada govorimo o ishemijskoj ABI ili nefrotoksinima kada govorimo o nefrotoksičnoj ABI. U oba slučaja osnovni patomorfološki supstrat renalne ABI je akutna nekroza tubula pa se ova dva termina često poistovećuju.

Ishemijska akutna bubrežna insuficijencija se razlikuje od prerrenalne ABI pošto hipoperfuzija bubrega u ishemijskoj ABI uzrokuje ishemijsko oštećenje parenhima, posebno tubulskog epitela odnosno ATN. U najtežim slučajevima ishemijska može da dovede do kortikalne

nekroze bubrega i do ireverzibilne bubrežne insuficijencije. Tok ishemijske ABI karakteriše postojanje tri faze: inicijalna ili početna faza, faza održavanja i faza oporavka. U inicijalnoj ili početnoj fazi, koja traje nekoliko sati do nekoliko dana dolazi do ishemijskog oštećenja bubrega, uzrokovanog postojećom hipoperfuzijom. Ishemijsko oštećenje je najizraženije u terminalnom medulskom delu proksimalnih tubula, S3-segment, pars recta i u medulskom delu debelog ascedentnog kraka Henleove petlje. U toku ove početne faze dolazi do pada glomerulske filtracije usled smanjenog bubrežnog protoka krvi i pada glomeruskog ultrafiltracionog pritiska i opstrukcije protoka ultrafiltrata u tubulima usled njihovog začepljenja destruisanim i nekrotično izmenjenim epitelom. Zbog nekroze tubula je prisutan i povratni protok glomeruskog ultrafiltrata koji se cedi u intersticiju i vraća u krvotok. Ovu fazu karakteriše dnevno povećanje koncentracije kreatinina u serumu i smanjeno izlučivanje mokraće odnosno oligurična faza. U fazi održavanja ili drugoj fazi, koju nazivaju i oligoanurijska faza a koja traje jednu do dve nedelje, izlučivanje urina je najmanje, a vrednosti glomerulske filtracije izrazito niske 5-10ml/min. Iako se koriguje sistemska hemodinamika glomerulska filtracija ostaje niska zbog smanjenog unosa azot oksida i povećanog oslobađanja endotelina 1 iz ozleđenih endotelinih ćelija, te se javlja perzistentna intrarenalna vazokonstrikcija i medularna ishemija. Ovu fazu karakteriše mali volumen urina i izražena azotemija. Zbog gubitka bubrežne funkcije onemogućen je normalan balans vode i elektrolita, te kontinuirani unos vode dovodi do hiponatremije, intoksikacijom vodom i srčane insuficijencije a razvija se hiperkalijemija i metabolička acidoza, hipokalcijemija i hiperfosfatemija. Postoji nemogućnost izlučivanja štetnih razgradnih produkata metabolizma razvija se sindrom uremije, uz gastrointestinalno krvarenje, anemija, trombocitopenija, neurološki poremećaji, smanjena otpornost na infekcije i drugi poremećaji. U ovoj fazi glomerulska filtracija može da bude i relativno stabilna, a količina mokraće može da bude povećana te se zato i naziva poliurična faza. U fazi oporavka se regenerišu parenhimske ćelije bubrega postepeno se povećava glomerulska filtracija. Ova faza traje dve do tri nedelje i protiče kroz fazu rane diureze i fazu kasne diureze. Zbog oporavka i porasta glomerulske filtracije u ranoj fazi dolazi do porasta diureze. Koncentracija kreatinina se smanjuje u serumu kada izlučivanje kreatinina premeši dnevnu produkciju kreatinina. Pošto se glomerulska funkcija brže uspostavlja od tubulske, zbog sporijeg oporavka ćelija tubuskog epitela, dolazi do faze kasne diureze, u kojoj se zbog smanjene reapsorpcije Na i vode u tubulima javlja poliurija te može doći i do produžene poliurične faze. U ovoj fazi izlučivanje mokraće može preći i desetinu litara osmotska diureza se javlja zbog hiperhidracije i povećanog osmotskog opterećenja, nastalih u oligoanurijskoj fazi ABI. Tok i niz događaja u ove tri faze nije uvek jasno izražen i vidljiv, a do oligurije ponekad ne mora da dođe.

Nefrotoksična akutna bubrežna insuficijencija se karakteriše manje izraženom tubulskom nekrozom nego kod ishemijske ABI. Akutna tubulska nekroza nastaje delovanjem toksina I najviše je izražena u savijenim I pravim delovima proksimalnih tubula. Nju često može da prati relativno normalna diureza, veća od 600ml/24h te se tada govori o neoliguričnom obliku ABI. Ovaj tip ABI nastaje pod uticajem štetnog dejstva različitih egzogenih i endogenih toksina koji se izlučuju putem bubrega. Uzroci nefrotoksične akutne bubrežne insuficijencije su: antibiotici kao što su cefalosporini, tetraciklini, aminoglikozidi i drugi, metali kao što su živa, srebro i bizmut (Hg, Ag, Bi), organski rastvarači, jodirana kontrastna sredstva, antikancerne agensi, NSAID,

insekticidi i drugi. Različitim supstancama sa njihovim štetnim odnosno toksičnim efektima odgovara veliki bubrežni protok krvi i to što se one koncentruju u meduli, te je njihova koncentracija u bubregu i dva puta veća od koncentracije plazme. Pri nastanku ABI koja nastaje primenom radiokontrastnih sredstava i ciklosporina dolazi do veoma izražene intrarenalne vazokonstrikcije i kontrakcije mezengijskih ćelija pod uticajem endotelina 1, koji je veoma moćan vazokonstriktorni peptid koji se oslobađa iz ćelija endotela. Od egzogenih toksina antibiotici i to posebno aminoglikozidi mogu izazvati ABI, tako što direktnim citotoksičnim dejstvom na ćelije tubulskog epitela, proksimalnih tubula dovode do opstrukcije tubula. Od endogenih toksina najčešći nefrotoksini su hemoglobin, mioglobin, kalcijum, urati, oksalati i mijelomski laki lanci. Direktnim toksičnim dejstvom na epitel tubula hemoglobin i mioglobin formiraju intratubulske cilindre i dovode do ABI. Oni su i inhibitori azot-oksida i izazivaju intrarenalnu vazokonstrikciju i ishemiju bubrega. ABI izaziva i hiperkalcemija tako što ugrožava glomerulsku filtraciju i izaziva intrarenalnu vazokonstrikciju i stvaranje depozita kalcijum fosfata u bubrezima. Pojačano izlučivanje acidum urikuma i oksalata čija povećana količina u mokraći može da izazove intratubulsku opstrukciju, što se dešava pri izlučivanju velike količine lakih lanaca imunoglobulina i drugih proteina u multiplom mijelomu takođe izaziva ABI.

Smanjena glomerulska filtracija ima svoju patofiziologiju, koja se ogleda u akutnoj nekrozi tubula koja dovodi do ABI pomoću tri mehanizma: -smanjenja ili pada glomerulske filtracije, -oštećenja epitela tubula kada glomerulski filtrat prelazi u intersticijum bubrega (tubular back leak) i -pada glomerulske filtracije u oštećenim nefronima usled stvaranja renina i smanjene sinteze vazodilatatornih materija (tubulo-glomerularna povratna sprega).

Smanjenje glomerulske filtracije u ABI u njenim početnim fazama nastaje zbog je intrarenalne vazokonstrikcije. Može da nastane kao posledica ekstrarenalnih uzroka kao što su šok, opekotine, krvarenja i druga i renalnih uzroka kao što su tromboza bubrežne arterije, ateroembolija i druga. Zbog smanjenja bubrežnog protoka krvi (BPK) dolazi do pada neto ultrafiltracionog pritiska (P_{net}), i redukcije bubrežne glomerulske filtracije (GF) pri čemu je glomerulska filtracija proizvod ultrafiltracionog koeficijenta (K_f), koji zavisi od stanja filtracione membrane i njene površine i pada neto filtracionog pritiska (P_{net}), koji zavisi od glomerulskog hidrostatskog pritiska, hidrostatskog pritiska u Baumanovom prostoru, glomerulskog onkotskog pritiska i onkotskog pritiska u Baumanovom prostoru: $GF = K_f \times P_{net}$. Pad ultrafiltracionog pritiska može se matematički predstaviti kao razlika glomerulskog hidrostatskog pritiska i razlike hidrostatski pritisak u Baumanovom prostoru i razlike zbira glomerulskog onkotskog pritiska i onkotskog pritiska u Baumanovom prostoru što pokazuje navedena formula: $P_{net} = P_G - P_B - \pi_G + \pi_B$, pri kojoj je: P_G -glomerulski hidrostatski pritisak, P_B -hidrostatski pritisak u Baumanovom prostoru, π_G -glomerulami onkotski pritisak i π_B -onkotski pritisak u Baumanovom prostoru.

Kada nastupi oštećenje epitela odnosno nekroza tubula, bilo da je u pitanju postishemijska ili nefrotoksička, javlja se deskvamacija nekrotičnih epitelnih ćelija i dolazi do obrazovanja cilindra. Ovo dovodi do opstrukcije tubularnog protoka i smanjenja glomerulske filtracije, jer raste pritisak u Baumanovom prostoru. Podizanjem intratubularnog pritiska i povećane tubulske propustljivosti dolazi do curenja glomerulskog filtrata u bubrežni intersticijum a zatim on difunduje u venski sistem bubrega. Ovaj specifični ćelijski mehanizam koji dovodi do ove

pojave, potiče od oštećenja ćelija tubulskog epitela. Oštećenje aktinskog citoskeleta i gubitak polarnosti ćelija povezan je sa promenama proteina tesnih veza, kao što je ZO-1, za koje se smatra da vezuju okludin, integralni protein ćelijske membrane koji je lokalizovan u tesnim međućelijskim vezama sa aktinskim citoskeletom. Pored navedenog, u toku ishemije se menja i ćelijska distribucija proteina ZO-1, okludina i kadherina, koji je protein adhezione veze. Ova pojava ukazuje da u toku ishemije dolazi do promena u aktinskom citoskeletu koje se odražavaju i na promene u veznim kompleksima. Ove pojave dovode do povećane propustljivosti bubrežnih tubula i izlaska ili „curenja” glomerulskog filtrata u intersticijum bubrega.

Do pada glomerulske filtracije dolazi kada se ukupni bubrežni protok krvi smanjuje sa 100% na 40-50%, što se dešava u postishemičnoj akutne tubulske nekroze, što ne objašnjava sam pad glomerulske filtracije već se smatra da i intrabubrežna medularna vazokonstrikcija i kongestija odnosno prepunjenost krvlju imaju značajnu ulogu u trajnim poremećajima u delovima bubrežnog protoka krvi. Zbog ovih promena dolazi do stalnog stanja teške hipoksije u segmentima tubula spoljne medule te se tako pojačava i produžuje trajanje početnog ishemijskog oštećenja tubula. Intrabubrežnoj vazokonstrikciji koja prati ABI uz oštećenja bubrežnih tubula doprinose i povrede vaskularnog endotela. Do pojačavanja i pogoršanja stepena vazokonstrikcije dovode lezije endotelne ćelije, pri ishemijskom oštećenju, tako što pomeraju finu ravnotežu između vazokonstriktornih i vazodilatatornih supstanci u korist vazokonstrikcije. U ovim hemodinamskim promenama bubrega deluje nekoliko vazokonstriktora, kao što su endotelin 1 (ET-1), angiotenzin II (ANG II), norepinefrin i vazopresin. Da bi poboljšali bubrežnog protoka kod životinja daju im se: inhibitor enzima konverzije angiotenzina, antagonisti endotelina, agonisti vazodilatatora NO, atrijski natriuretski peptid (ANP) i antiinflamatorni medijatori. Ova jedinjenja poboljšavaju protok u bubrezima i dobro deluju na ABI.

Postrenalna ili opstruktivna akutna bubrežna insuficijencija je najređi oblik ABI a nastaje kao posledica nemogućnosti eliminacije mokraće koja se javlja zbog opstrukcije uretera i karlice kamenjem, ugrušcima krvi, loptama gljiva i drugim, vrata mokraćne bešike kamenjem, karcinomom, hipertrofijom prostate i drugim i uretre fimozom, strikturom i drugim.

Ukoliko postoji poremećaj u eliminaciji mokraće samo jednog bubrega, koji je najčešće uzrokovan stenozom pijeloureternog segmenta, aberantnim krvnim sudom i drugim uzrocima, tada ne dolazi do većih promena u satavu ekstraćelijske tečnosti zbog funkcione kompenzacije kontralateralnog bubrega.

Najčešći uzroci postrenalne ili opstruktivne ABI su: uretera –kalkulusi, krvni ugrušci, karcinom i kompresija, vrata mokraćne bešike- hipertrofija prostate, neurogena bešika, kalkuloza i karcinom i kod uretre-strikture, kongenitalna valvula i fimoze. Opstrukcija vrata mokraćne bešike je najčešći uzrok postrenalne ABI, a posledica je oboljenja prostate kao što su hipertrofija, karcinom ili zapaljenje. Uzrok i mesto opstrukcije bez obzira gde se nalaze imaju za posledicu nemogućnost eliminacije mokraće i porast pritiska iznad mesta opstrukcije, koji se prenosi do Baumanove kapsule te dolazi do smanjenja efektivnog filtracionog pritiska i glomerulske filtracije. Ako opstrukcija traje duže, dolazi do oštećenja parenhima zbog povišenog intratubulskog pritiska, te postrenalna ABI prelazi u renalnu parenhimsku ABI.

Patofiziologija poremećaja koncentrisanja urina – Izostanak maksimalnog koncentrisanja urina je bitna karakteristika ABI, u kojoj se pored oštećenja svih funkcije bubrega najčešće javlja oligurija. Ova pojava, razlikuje bubrežni od prebubrežnog oblika ABI i koristi se u diferencijalnoj dijagnostici. U renalnom obliku ABI oštećeni bubrezi ne uspeavaju da održe visok gradijent osmolarnosti medule. Koncentracija Na^+ u urinu se povećava iznad 20mmol/L , jer je smanjena tubulska reapsorpcija ovog jona. Odnos kreatinina mokraće i plazme pada ispod 20 zbog nemogućnosti koncentrovanja urina i zbog pada glomerulske filtracije. Osmolarnost urina se kreće ispod $300\text{mOsmol/kgH}_2\text{O}$. Prerenalna ABI najčešće je funkcionalna i nastaje kao posledica hipovolemije, različite etiologije kao što su krvarenja, prolivi i povraćanje. U ovakvom obliku bubrežne insuficijencije smanjuje se glomerulska filtracija, ali je reapsorpcija Na^+ , zbog pojačanog lučenja aldosterona povećana. Koncentracija Na^+ u urinu je ispod 10mmol/L . Istovremeno, usled hipovolemije, pojačano se sekretuje ADH, pa distalni tubuli i sabirni kanalići postaju propustljivi za vodu i ureju, što dovodi do visoke osmotske koncentracije mokraće. Odnos kreatinina mokraće i plazme je iznad 40.

Hronična bubrežna insuficijencija

Hronična bubrežna insuficijencija (HBI) je klinički sindrom koji karakteriše progresivno i ireverzibilno smanjenje ukupnog broja funkcionišućih nefrona, sve do terminalnog stadijuma, odnosno do gubitka funkcije bubrega, kada je život moguć samo primenom dijalize ili transplantacije. Javlja se posle bolesti koje izazivaju oštećenje glomerula, tubula, intersticijuma i krvnih sudova bubrega. Najčešće je uzrokuju različita oboljenja bubrega hroničnog toka kao što su dijabetesna nefropatija, hipertenzivna nefropatija, glomerulonefritis i tubulointersticijalne nefropatije i druge. Nezavisno od uzroka, krajnji efekat izrazite redukcije broja nefrona je promena funkcionisanja skoro svih organskih sistema organizma.

Etiologija i patogeneza hronične bubrežne insuficijencije U toku HBI, gubitkom kritičnog broja funkcionalnih nefrona, preostali nefroni podležu funkcionalnim i strukturnim kompenzatornim adaptacijama. Glomerulska filtracija se po jednom nefronu povećava iznad normalne vrednosti, a preostali nefroni povećavaju sile koje pokreću ultrafiltraciju, a putem glomerularne hipertrofije povećavaju površinu koja se može koristiti za filtraciju. Preostali funkcionalni nefroni gube sposobnost autoregulacije glomerulskog protoka i pritiska, pa postaju podložni delovanju sistemske hipertenzije, koja zatim dovodi do glomerulske hipertenzije, hiperfiltracije i hipertrofije bubrega odnosno ireverzibilnim gubitkom funkcije bubrega. Hipertenzija koja se javlja može biti i uzrok i posledica HBI. Razvoj primarne hipertenzije može da dovede do nastanka HBI, koja zbog principa pozitivne povratne sprege dovodi do pogoršanja hipertenzije. HBI može da dovede do njenog nastanka, ako hipertenzija nije primarno postojala, te se ova hipertenzija naziva sekundarna hipertenzija. Mehanizmi kojima hipertenzija dovodi do HBI su kompleksni i mnogostruki. Povećanje koncentracije angiotenzina II u hipertenziji istovremeno dovodi do porasta unutarglomerulskog pritiska. Dugotrajno povećanje unutarglomerulskog kapilarnog pritiska jedan je od uzroka koji može dovesti do gubitka funkcije bubrega. Hipertenzija je, zatim, faktor rizika za razvoj ateroskleroze, ali i glomeruloskleroze.

Hipertenzija i ateroskleroza imaju niz zajedničkih mehanizama, kao što su neka hormonska, ćelijska i molekulska dejstva kao što su sekrecija faktora rasta, citokina i lokalne promene proteina vanćelijskog prostora.

Glomerularna kapilarna hipertenzija, hiperperfuzija i hipertrofija dovode do prekida funkcionisanja glomerula. Nakon gubitka više od 70% od ukupnog broja nefrona, preostali nefroni rade preko granica svojih kompenzatornih mogućnosti, što dovodi do progresivnog pada glomerulske filtracije i prestankom glomerulske filtracije i poslednjom etapom bubrežne bolesti. Smanjenje glomerulske filtracije dovodi do smanjenog izlučivanja mokraće i do zadržavanja i akumuliranja tečnosti i toksičnih produkata u organizmu. U krvnoj plazmi rastu koncentracije kreatinina, ureje i drugih materija, koje se normalno izlučuju putem filtracije. Nivoi kalijumovih, fosfatnih, uratnih i vodoničnih jona u plazmi obično ne rastu, dok Glomerulska filtracija ne opadne na manje od 20% od normalne vrednosti. Tubuli pojačavaju uklanjanje ovih jona smanjivanjem njihove reapsorpcije, tako da veliki deo filtriranih količina biva izlučen. Plazmine koncentracije nekih supstanci, kao što je Na^+ , ostaju normalne u skoro celom toku HBI. Gubitkom funkcionalnih nefronskih jedinica, Starlingove sile koje definišu odnos hidrostatskog i onkotskog pritiska, od čega zavisi neto-filtracija, odnosno smer kretanja tečnosti kroz kapilarnu membranu, peritubularnih kapilara, menjaju svoj smer, zbog čega se smanjuje reapsorpcija Na^+ i vode u proksimalnim tubulima. Tokom napredovanja HBI dolazi do povećanja frakcionog izlučivanja Na^+ . Moguće je da i ostali faktori koji regulišu reapsorpciju Na^+ u tubulima, kao što je atrijalni natriuretski peptid (ANP) i neki vazodilatatori prostaglandini kao PGE_2 , doprinose pojačanom frakcionom izlučivanju natrijuma u bubrežnoj insuficijenciji. Jedan od prvih znakova poremećene bubrežne funkcije kod hronične bubrežne insuficijencije je ograničena koncentraciona sposobnost. Poremećaj koncentracione sposobnosti dovodi do poliurije, te ukoliko je unošenje tečnosti ograničeno, može doći do dehidracija. Očuvana diluciona sposobnost bubrega duže zadržava. Kako bolest napreduje i kako se povećava plazmatska koncentracija ureje, kreatinina i drugih uremijskih toksina, dolazi do osmotske diureze i pojave izostenurije. Kada glomerulska filtracija padne na 10% od normalne vrednosti u uznapredovaloj fazi hronične bubrežne insuficijencije, organizam više ne može da održi ravnotežu unosa i ekskrecije natrijuma i vode. Joni natrijuma i voda se zadržavaju u organizmu, što dolazi do povećanja količine ekstracelularne tečnosti i minutnog volumena i krvnog pritiska, te nastaje sekundarna hipertenzija, koja u 80-90% slučajeva prati hroničnu bubrežnu insuficijenciju. Aktivnost sistema renin-angiotenzin je povećana, povećani su simpatička aktivnost i tonus krvnih sudova, a baroreceptori postaju neosetljivi na povećanje krvnog pritiska, razvijaju periferni i plućni edem.

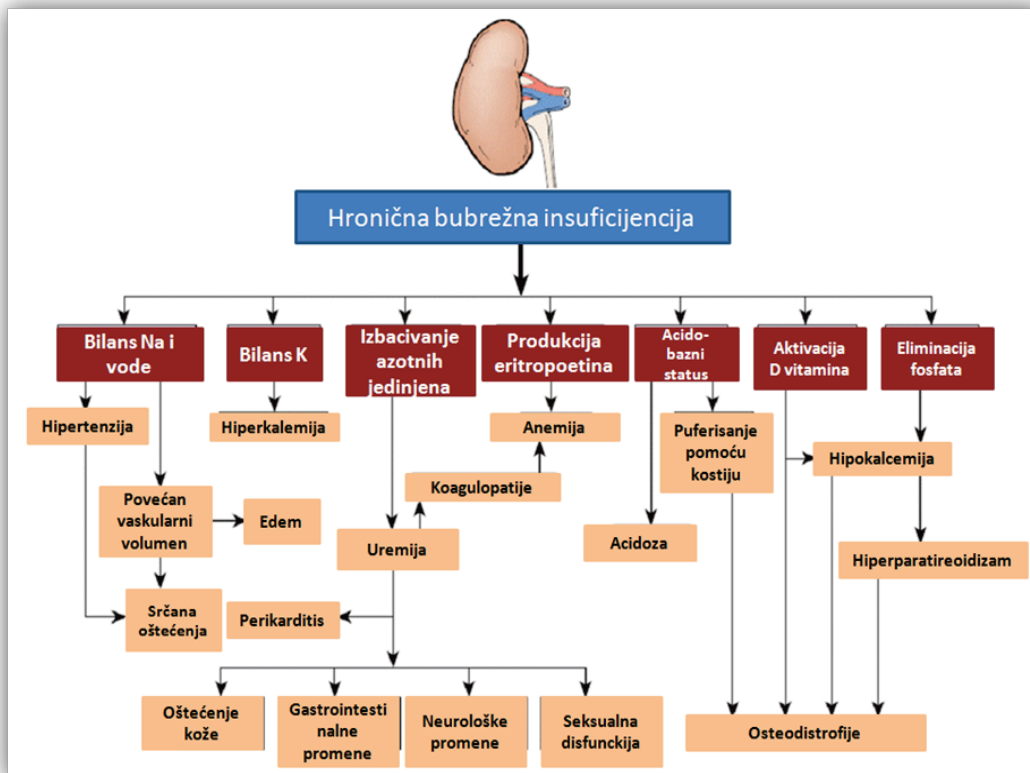
Do pogoršanja hronične bubrežne insuficijencije dovodi i uporna, progresivna proteinurija, koja predstavlja nezavisni faktor rizika, tako što izaziva napredovanje bubrežnog oboljenja. Adekvatna, rana anti-proteinurjska terapija može da zaustavi napredak bubrežne bolesti, pa čak i da dovede do njene regresije, a poremećaji metabolizma lipida i nagomilavanje komponenti vanćelijskog matriksa tokom razvoja fibroze bubrega tesno su povezani s napretkom hronične bubrežne insuficijencije.

Proliferacija mezangijalnih ćelija i širenje mezangijuma, infiltracija mononuklearnih leukocita u glomerulska i tubulointersticijalna područja, sekretovanje proinflamatornih citokina i

faktora rasta kao što je TGF- β , imaju važne uloge u napredovanju bubrežnih bolesti, uključujući i one neinflamatorne, kao što je dijabetična nefropatija.

Patogeneza sekundarnog hiperparatireoidizma kod hronične bubrežne insuficijencije - Balans između nivoa bioaktivnog vitamina D3 i paratireoidnog hormona (PTH), kod zdravih osoba održava plazmatsku koncentraciju Ca^{2+} i fosfata u normalnim granicama. Kada tokom hronične bubrežne insuficijencije dođe do snižavanja glomerulske filtracije, dolazi i do smanjenog izlučivanja fosfata, te se koncentracija fosfata plazme povećava i dovodi do smanjene rastvorljivosti kalcijuma, što je praćeno deponovanjem soli kalcijuma i fosfata u tkivima. Hipokalcemija koja se javlja i zbog smanjene koncentracije vitamina D, jer je njegova sinteza, usled nemogućnosti normalne hidroksilacije u bubrežima, poremećena, stimuliše izlučivanje PTH. Deficit vitamina D, zadržavanje PO_4^{3-} i hipokalcemija, izazvani slabljenjem funkcionisanja bubrega, praćeni su i proliferacijom ćelija paratireoidne žlezde i pojačanim lučenjem PTH. Dolazi do povećanja rezistencije na PTH, što vodi daljoj paratireoidnoj hiperplaziji. Povišeno lučenje parathormona pojačava aktivnost osteoklasta i resorpciju Ca^{2+} iz kostiju javlja se demineralizacija. Povećanje koncentracije PTH u plazmi, prouzrokovano rezistencijom na PTH, zapaža se u ranom toku hronične bubrežne insuficijencije, iako izgleda da koncentracije Ca^{2+} i PO_4^{3-} ostaju u fiziološkim granicama. Praktično, bubrežna insuficijencija dovodi do pada glomerulske filtracije, zbog čega se javlja retencija fosfata i rast plazmatskog fosfata, koji dovodi do pada rastvorljivosti Ca^{2+} i deponovanja Ca^{2+} u tkivima i hipokalcemija, dolazi do porasta lučenja PTH i do pojave sekundarnog hiperparatireoidizma. Pad koncentracije vitamina D je, kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, ozbiljan endokrini poremećaj i da poremećaj regulacije osovine Ca^{2+} - PO_4^{3-} -PTH-vitamin D može da ima poguban ishod. Povećanje koncentracije PTH izaziva fibrozni osteitis i mešovitu uremijsku osteodistrofiju.

Poremećaj metabolizma kalcijuma u sekundarnom hiperparatireoidizmu pogoršava i ubrzava razvoj hipertenzije i drugih kardiovaskularnih komplikacija koje prate hroničnu bubrežnu insuficijenciju. Komplikacija sekundarnog hiperparatireoidizma je i kongestivna srčana insuficijencija izazvana zadržavanjem soli i vode i hipertenzijom. Kod životinja sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom poremećeno je lučenje insulina, jer poremećeni metabolizam kalcijuma dovodi do disfunkcije β -ćelija pankreasa. Tokom sekundarnog hiperparatireoidizma se razvija i rezistencija na insulin.



Slika 81. Patogeneza bubrežne insuficijencije

Patofiziologija uremijskog sindroma

Uremijski sindrom podrazumeva skup različitih poremećaja organa i sistema organa, koji se javljaju u uznapredovalom stadijumima bubrežne insuficijencije kao posledica smanjenja gubitka funkcije bubrega.

Uremija je klinički sindrom koji je posledica izrazitog smanjenja bubrežne funkcije, odnosno predstavlja sindrom koji se najčešće javlja kod terminalnog oblika hronične bubrežne insuficijencije. Ona nastaje kada je primarnom bolešću zahvaćeno više od 70% nefrona i kada vrednost glomerulske filtracije sa 100% opadne na 20 - 35%. Bubrežna rezerva je tada već toliko smanjena da iznenadni stres, infekcija ili uzimanje nekog nefrotoksičnog leka kao što su cefalosporini, aminoglikozidni antibiotici, mogu dalje da pogoršaju funkcionisanje bubrega, dovodeći do znakova i simptoma uremije. Uremiju možemo da shvatimo kao završnu fazu HBI. Glomerulska filtracija je tada na nivou 20% normalne vrednosti ili niža, i tada mnogi nepoželjni znaci i posledice HBI postaju biohemijski i klinički vidljivi. Međutim, uremija obuhvata više pojava nego što je zadržavanje ureje, kreatinina i mokraćne kiseline u krvi, kao i drugih proizvoda metabolizma koji se izlučuju putem mokraćne. Stoga se uremija odnosi na znake i simptome povezane s HBI, nezavisno od njenog uzroka. Težina znakova uremije zavisi od

stepena smanjenja mase bubrega i brzine gubljenja funkcije bubrega. Uremija može da nastane i tokom ABI, ako se bolest razvija brzo i dove de do gubitka više od 70% nefrona oba bubrega.

Zatajivanje bubrega je često praćeno anemijom, pothranjenošću, oštećenjem metabolizma i poremećajem u nastanku energije.

Znaci koji najavljuju nastanak razvoj uremije su: mućnina, povraćanje, brzo zamaranje, anemija, anoreksija, gubitak težine, promena mentalnog statusa itd. Anemija, praćena brzim zamorom, jedan je od prvih znakova uremije, dok je acidoza glavna meabolićka abnormalnost koja prati uremiju. Acidoza nastaje u kasnoj fazi HBI zbog nemogućnosti bubrega da obavljaju svoju ključnu ulogu u održavanju acilobazne ravnoteže. Akumuliranje organskih kiselina kao što su fosforna, hipurna, mlećna i nusprodukata metabolizma proteina i amino kiselina kao što su ureja, gvanidin, kreatin, kreatinin itd, dovodi do daljeg pogoršanja stepena acidoze. Metabolićka acidoza znaćajno doprinosi nastanku ostalih klinićkih abnormalnosti koje prate uremiju, kao što su: hiperventilacija, anoreksija, mišićna slabost i sl. Tokom uremije nastaju i brojni poremećaji funkcije endokrinog sistema, koji su sekundarne prirode, odnosno nastaju kao posledica zatajivanja funkcije bubrega. Razvija se hiperparatiroidizam, smanjuje izlućivanje tireoidnog hormona, arušava se regulacija izlućivanja imetabolisanja hormona rasta, insulina, kao i olnih hormona. Sve to dalje narušava metabolizam ugljenih hidrata, proteina i masti, kao i oslobađanje i korišćenje energije, što dalje pogoršava uremiju, odnosno formira se zaćarani krug ili circulus vicios.

Kod životinja sa HBI i uremijom naćene su promene u sastavu unutarćelijskih i vanćelijskih tećnosti, a takoćde je utvrćen i niz toksićnih supstanci u njima. Nusprodukti metabolizma proteina i amino kiselina kao što su ureja, gvanidin, kreatin, kreatinin, gvanidinoćilibarna kiselina, urati, hipurati, krajnji proizvodi metabolizma nuklćinskih kiselina itd. najverovatniji su kandidati za toksine u uremiji. U kvantitativnom smislu, uremijski simptomi su u približnoj korelaciji samo s koncentracijam ureje u krvi. Povećani nivo krajnjih proizvoda odmakle glikozilacije proteina u krvi, a verovatno i u tkivima, koji se zapaća u uremiji, ukazuje na široke poremećaje neenzimskih biohemijskih procesa, koji obuhvataju i autooksidaciju ugljenih hidrata i masti. Terapija dijalizom smanjuje koncentraciju oksidisanih supstanci i poboljšava narušenu oksidaciono-redukcionu ravnotežu. Promene sastava vanćelijskih i unutarćelijskih tećnosti u uremiji uglavnom su posledice poremećenog prenosa jona kroz ćelijske membrane. Ove promene obuhvataju povećanje koncentracije unutarćelijskog natrijuma ili iNa , smanjenje koncentracije iK^+ i pad transmembranskog potencijala koji sledi. Povećanje koncentracije iNa^+ indukuje pojaćanu hidrataciju ćelija. U uremiji dolazi i do inhibicije protoka Ca^{2+} . Razvojem opšte slabosti, nauzeje, povraćanja, dijareje i anoreksije, u uremiji mogu da se jave brojni metabolićki poremećaji ugljenih hidrata, masti i proteina, sa negativanim bilansom azota i povećanjem naslaga masti. Uremija je praćena nizom endokrinih poremećaja kao što su hiperparatiroidizam ili hipogonadiza), delimićno zbog narušene razgradnje i izlućivanja hormona, a delimićno zbog dejstva uremijskog stanja na sintezu i lućenje nekih hormona. U uremiji dolazi do poremećaja statusa hormona, kao što su hormon rasta i somatomedin, MSH, prolaktin, kortizol i adreno-kortikotropni hormon, a javljaju se i hilpofunkcija gonada i tireoideje. Kod pacijenata sa HBI postoji deficit vltamina D_3 , poremećaj u lućenju PTH, a blago je povećan

nivo insulina u cirkulaciji, jer je njegovo uklanjanje iz plazme, preko bubrega, otežano. Pored lako povećane insulinemije, sposobnost metabolisanja glukoze u uremiji je narušena, zbog periferne insulinske rezistencije, te termin azotemijski pseudodijabetes označava netoleranciju prema glukozi u uremiji.

Kod većine pacijenata sa HBI javlja se acidoza. Ona nastaje u završnoj fazi bolesti, kada zbog gubitka funkcije preostalih nefrona dolazi do nedovoljne sinteze amonijaka i reapsorpcije bikarbonata.

Kardipulmonalni poremećaji koji prate uremiju su česti i multikauzalno zavisni. Najčešća komplikacija je arterijska hipertenzija a vodeći uzroci smrti u uremiji su: kongestivna srčana insuficijencija, perikarditis, uremijska pluća, plućni edem itd. Patogeneza procesa koji povezuje uremiju, upalu i pothranjenost sa povećanjem kardiovaskularnih komplikacija nije još dovoljno razjašnjena. Najverovatnije je da povećani oksidativni stres i njegove posledice u najvećoj meri doprinose ubrzanju aterosklerozi i kardiovaskularnom morbiditetu i mortalitetu koji su pronađeni u uremiji.

Poremećaji centralnog i perifernog nervnog sistema koji prate uremiju su brojni i obuhvataju poremećaje spavanja, zamor, nevoljnost, perifernu neuropatiju, mišićnu iritabilnost, demenciju, paralizu i komu. Mehanizmi disfunkcije nervnog sistema u uremiji višefaktorske su prirode i samo su delimično sagledani. Neurotoksini, kao što je guanidinoćilicarna kiselina, prisutna u cirkulaciji pri uremiji, neki su od tih faktora. Najranije se javljaju blaži poremećaji kao što su gubitak koncentracije, pospanost i nesanica, a kasnije i grčenje mišića.

Skeletne abnormalnosti koje prate uremiju su cistični fibrozni osteitis i osteomalacija. Ovi poremećaji su poznati kao bubrežne osteodistrofije i metaboličke koštane bolesti.

Gastrointestinalni poremećaji koji prate uremiju se ispoljavaju kao poremećaji svih organa gastrointestinalnog trakta. Javljaju se: anoreksija, štucanje, nauzeja i povraćanje, uzrokovane visokim koncentracijama ureje. Zbog hipergastrinemije i hiperkalcemije javljaju se gastroenteritis, peptični ulkus, hepatitis, itd.

Hematološki i imune poremećaji koji prate uremiju su normocitna i normohromna anemija, sa smanjenim brojem retikulocita po čemu se razlikuju od anemija koje prate druge, nebubrežne hronične bolesti, zatim se javlja limfocitopenija, hipersplenizam, hipokomplementemiju, povećanu podložnost infekcijama itd.

Dermatološki poremećaji koji prate uremiju su: svrab, bledilo, hiperpigmentacija itd. U uznapredovaloj uremiji kao posledica izlučivanja uree putem znoja na površini kože se može pojaviti fini beli prah uremijsko inje.

Zbog poremećaja funkcionisanja svih organskih sistema u uremiji, u terapiji bolesnih jedinki primenjuje hronična dijaliza, koja smanjuje neke od ovih poremećaja ili ih ublažava, ako su već prisutni. Terapija usmerena, ka konkretnim abnormalnostima organskih sistema, treba da se rano primenjuje kako bi simptomi bili regulisani, komplikacije smanjene, a napredovanje bubrežne insuficijencije usporeno. Transplantacija bubrega je najefikasnija terapija odmakle hronične bubrežne insuficijencije..

Mokraćni sindrom

Različiti bubrežni i vanbubrežni poremećaji mogu da prouzrokuju promene u količini i sastavu mokraće i tada govorimo o mokraćnom sindromu, čijom analizom se mogu dobiti važni podaci koji doprinose dijagnostici i diferencijalnoj dijagnostici različitih oboljenja bubrega ali i drugih organa i sistema organa.

Poremećaji količine mokraće

Količina i ritam mokrenja zavise od unosa tečnosti, funkcionisanja bubrega i fizioloških potreba organizma. Ukoliko su oni uzajamno uravnoteženi i diureza ili desetčetvoročasovno izlučivanje mokraće je normalno nasuprot tome ukoliko ne postoji njihova uravnoteženost dolazi do različitih poremećaja zapremine urina i/ili ritma mokrenja. Promene količine mokraće se mogu ispoljiti kao oligurija, anurija i poliurija. Oligurija je smanjenje volumena izlučene mokraće ispod 500ml/24h, anurija ispod 100ml, dok se poliurija javlja ukoliko je količina dnevno izlučene mokraće veća od 2000ml.

Oligurija u zavisnosti od uzroka smanjenog izlučivanja mokraće odnosno kada je diureza niža od 30% u odnosu na normalnu vrednost, može biti prerrenalnog, renalnog i postrenalnog porekla. Oligurija prerrenalnog porekla se javlja u stanjima hipovolemije ili usled preteranog lučenja ADH, oligurija renalnog porekla se javlja kod akutnog glomerulonefritisa, u terminalnoj hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji, kod akutne tubularne nekroze, dok se postrenalna oligurija javlja kod stanja opstrukcije mokraćnih puteva izazvane kamencima ili retroperitonealnim tumorima. Početne faze svih oblika akutne bubrežne insuficijencije (ABI), a naročito početna faza renalnog oblika, najčešće su praćene oligurijom. Tok neoligurične akutne tubulske nekroze blaži je od toka oligurične ATN, a uspostavnje funkcionisanja bubrega obično je brže. Kod akutne nekroze tubula, diureza najčešće raste posle oligurične faze i to je poliurična faza akutne bubrežne insuficijencije.

Anurija se javlja kada dođe do potpunog prekida u stvaranju mokraće, a izazivaju je poremećaji kao što je šok koga prati teška hipotenzija i jaka bubrežna vazokonstrikcija, potpuna opstrukcija urinarnog trakta, kao i potpuna okluzija bubrežne arterije i/ili vene. Akutna tubularna nekroza (ATN), kortikalna nekroza i brzo napredovanje glomerulonefritisa mogu ponekad da dovedu anurije.

Poliurija je izlučivanje mokraće u količini većoj od 2 l u toku jednog dana. Deli se po poreklu na prerrenalnu, renalnu i postrenalnu. Poliurija prerrenalnog porekla nastaje u stanjima hipovolemije, smanjenog lučenja ADH i kao posledica osmotske diureze uzrokovane prisustvom osmotski aktivnih supstanci u mokraći kao što su glukoza u šećernoj bolesti, povećane količine soli u toku diuretske terapije ili izlučivanje radiografskih kontrastnih sredstava. Poliurija renalnog porekla se najčešće javlja kod tubulointersticijalnog nefritisa, u ranom stadijumu hronične bubrežne insuficijencije i u fazi oporavka akutne tubulske nekroze (ATN). Postojanje renalne poliurije često praćeno nikturijom, odnosno noćnim mokrenjem. Poliurija postrenalnog porekla se naziva i postopstruktivna poliurija, nastaje neposredno nakon dezopstrukcije mokraćnih puteva

kada je zastoj urina prouzrokovao oštećenje bubrežnogparenhima, pre svega tubula. Pojam poliurije treba razlikovati od pojma polakizurije koja označava češće mokrenje uzrokovano urinarnim infekcijama pri čemu ukupna količina mokraće nije povećana. Od poliurije treba razlikovati često mokrenje, obično malih količina urina, kao znatno uvećanog volumena izlučenog urina. Često mokrenje mikturicija je obično praćeno disurijom, bolnim i/ili otežanim mokrenjem. Potrebno je odrediti da li se poliurija ispoljava kao diureza rastvora elektrolita i drugih osmotski aktivnih supstanci, da li je u pitanju diureza samo vode, a takođe i da li diureza odgovara datim okolnostima.

Osmolarnost urina može da posluži za razlikovanje diureze rastvorenih supstanci od diureze vode. Ako je izlučivanje urina obilno, a urin razblažen srazmerno povećanju izlučene količine, tada je ukupno izlučivanje rastvorenih supstanci normalno i reč je o diurezi vode. Ako je, izlučivanje urina obilno, a pri tom je njegova osmolarnost veća nego što bi trebalo da bude pri datom obimu izlučivanja, tada se radi o diurezi rastvorenih supstanci.

Diurezu vode, to jest obrazovanje velikih količina razblaženog urina, može da prozrokuje primarna polidipsija ili neumerena žed ili dijabetes insipidus. Primarna polidipsija se karakteriše niskom osmolarnošću plazme i urina, a može da potiče i od neuroloških oštećenja ili lekova. Dijabetes insipidus je poremećaj, čije je osnovno svojstvo nedostatak antidiuretičkog hormona (ADH), vazopresina ili blokiranje njegovog delovanja.

Do povećane diureze osmotski aktivnih supstanci dolazi kod slabo regulisanog dijabetes melitusa, kada se putem urina gubi glukoza.

Jatrogena poliurija nastaje kao rezultat davanja manitola, koji se filtrira, ali se teško reapsorbuje, radiokontrastnih sredstava i visokoproteinske ishrane, koja dovodi do povećane proizvodnje i izlučivanja ureje. Poliurija može da se javi kod prekomernog gubitka Na^+ u cističnim bubrežnim bolestima i tokom akutne nekroze tubula.

Poremećaji sastava mokraće

Veliki broj bolesti bubrega i mokraćnih puteva izaziva različite promene sastava mokraće, pri čemu poseban značaj imaju proteinurija, hematurija, cilindurija, leukociturija i bakteriurija.

Proteinurija predstavlja nalaz proteina u urinu. U fiziološkim uslovima mokraćom se izlučuje više od 150mg belančevina dnevno. Albumini čine 10-15mg od ovog dela a ostatak su proteini plazmemale molekulske mase kao i Tam-Horsafalov protein koji je uromukoid koga proizvode ćelije uzlaznog krake Henleove petlje i distalnih tubula kao i drugi glikoproteini koje proizvode bubrežne tubulske ćelije. Glomerulska kapilarna membrana ima veoma uzane pore, koje omogućavaju prolaz rastvorenih supstanci relativno male molekulske mase i vode, koje su negativno naelektrisane u fiziološkim uslovima, te čine barijeru koja sprečava prolaz anjona, kao što su proteini. Glomerulska oboljenja mogu da naruše ovu barijeru, dopuštajući prolaz proteina, pa se oni pojavljuju u izlučenom urinu. Ova pojava se u opštem slučaju zove proteinurija, a najčešće se ispoljava kao albuminurija.

Kada je izlučivanje proteina u urinu vrlo jako, ono često biva praćeno hipoalbuminemijom, hiperlipidemijom i edemom, kao što je to slučaj kod nefrotskog

sindroma. Prema mehanizmu nastanka proteinurije se dele na: proteinurije prerrenalnog porekla, proteinurije renalnog porekla i proteinurije postrenalnog porekla.

Proteinurije prerrenalnog porekla nazivaju se preplavnim (overflow) proteinurijama. Javljaju se pri normalnoj bubrežnoj funkciji kao posledica povećanja plazmatske koncentracije niskomolekularnih belančevina, sreću se kod plazmocitoma i drugim paraproteinemijama, koje karakteriše povećano stvaranje imunoglobulina i pojavljuju se u mokraći tzv. Bens Džonsovi proteini. Ovaj tip proteinurije se sreće i u kraš sindromu gde se zbog obsežnog nagnječenja mišića oslobađa mioglobin koji se izlučuje mokraćom.

Proteinurije renalnog porekla nastaju u različitim oboljenjima bubrega kao posledica oštećenja glomerulskih i tubulskih funkcija. Mogu se podeliti na glomerulski, tubulski i mešoviti tip proteinurija.

Glomerulski tip proteinurije nastaje kao posledica povećane propustljivosti glomerulske kapilarne membrane u sklopu različitih glomerulskih oboljenja bubrega kao što su primarni i sekundarni glomerulonefritisi i drugi, kod kojih dolazi do oštećenja promena strukturnih i elektrostatskih karakteristika zida glomerulskih kapilara.

Tubulski tip proteinurije nastaje u stanjima oštećenja tubulskih struktura bubrega. ređe se sreće od glomerulskog tipa proteinurije.

Mešoviti glomerulsko-tubulski tip proteinurijese sreće u različitim hroničnim bolestima bubrega, gde pored oštećenja glomerulske kapilarne membrane, postoje i oštećenja tubulskih struktura, koje dovode do pojave belančevina veće molekulske mase u urinu.

Proteinurije postrenalnog porekla nije proteinurija u pravom smislu jer nastaje u izvodnim mokraćnim putevima od zapaljenskog eksudata i sekretovanih imunoglobulina IgA i IgG, koji se mešaju sa već formiranom mokraćom. Proteinurija može biti i intermitentna, a javlja se nakon uzimanja obroka bogatih belančevinama, nakon teškog fizičkog rada i u febrilnim stanjima kod mlađih osoba.

Hematurija je pojava eritrocita u urinu i veoma je važan nalaz u mokraćnom sindromu. U sedimentu urina se normalno nalazi 1-3 eritrocita u vidnom polju odnosno do $7 \times 10^6/L$ urina. Najčešći uzrok izolovane hematurije, bez proteinurije ili cilindara u urinu je krvarenje iz urinarnog trakta, koje može da potiče od: kamenja koje se stvara kad urin postane presićen solima koje su u njemu rastvorene, od neoplazmi, tuberkuloze, trauma i prostatitisa. Izolovana mikroskopska hematurija često se javlja i kod akutnog glomerulonefritisa.

Hematurija s piurijom označava prisustvo gnoja u urinu i bakteriurija, su tipične za infekcije urinarnog trakta. Hematurija može biti makroskopska i uočljiva golim okom i mikroskopska kada govorimo o mikropohematuriji. Prema mehanizmu nastanka hematurija se deli na: prerrenalnu, renalnu i postrenalnu hematuriju.

Prerrenalna hematurija se javlja kao posledica poremećaja hemostaznih mehanizama kao naprimer u hemofiliji, kod primene antikoagulantne terapije, u paroksizmalnoj hemoglobinuriji, i drugim oboljenjima.

Renalna hematurija se najčešće javlja kod glomerulonefritisa, kod tubulointesticijskih oštećenja i kod vaskulitisa, koji zahvataju krvne sudove bubrega. Kod ovih bolesti eritrociti prodiru u mokraću kroz oštećenu i rupturiranu glomerulsku kapilarnu membranu i pojavljuju se u

urinu u vidu dismorfičnih eritrocita koje karakteriše karakteristično promenjena morfologija, koja se uočava na polarizacionom mikroskopu. Hematurija renalnog porekla u kombinaciji sa proteinurijom i cilindrijom uvek je bubrežnog porekla i najčešće se nalazi u glomerulonefritisima.

Postrenalna hematurija se karakteriše prisustvom svežih eritrocita u mokraći, koji mogu poticati iz uretera, mokraćne bešike, prostate ili uretre i može biti uzrokovana povredom, zapaljenjem ili prisustvom tumora. Pri povredi uretre krv se obično pojavljuje u početnom mlazu mokraće, a ako se javi na kraju mokrenja to ukazuje na patološki proces u predelu trigonuma mokraćne bešike, a stalno prisustvo krvi u toku mokrenja ukazuje na krvarenje poreklom iz bubrega, uretera ili mokraćne bešike.

Leukociturija je pojava većeg broja leukocita od 4-8 u sedimentu odnosno $4 \times 10^6/L$ u urinu. Leukociti i/ili cilindri u urinu takođe ukazuju na infekciju i/ili tubulointersticijalne procese. Prisustvo bakterija u urinu, zajedno s leukocitima i cilindrima, ukazuju na pijelonefritis. Piurija predstavlja pojavu gde postoji prisustvo velikog broja degenerisanih leukocita u urinu i ćelijskog detritusa nastalog u intersticijumu bubrega najčešće kao posledica akutnog pijelonefritisa. Leukociturija ukombinaciji sa hematurijom ili pojava izolovane leukociturije odnosno piurije upućuje na infekciju. U bakterijskim infekcijama bubrega i mokraćnih puteva u mokraći se nalaze neutrofilni granulociti, u alergijskom intersticijumskom nefritisu se nalaze eozinofili, dok virusne infekcije tuberkuloza bubrega i odbacivanje transplantata prati pojava limfocita u sedimentu urina.

Cilindrurija predstavlja pojavu cilindara u urinu. Oni su belančevinski odlivci bubrežnih kanalića i uvek su bubrežnog porekla. Cilindri se formiraju tako što se mokraća sa većom količinom belančevina, prolazeći kroz distalne tubule i sabirne kanaliće, koncentriše i postaje kiseliya zbog niskog protoka i pH i visoke osmolarnosti, što pogoduje taloženju belančevina u vidu odlivaka bubrežnih kanalića. Zato cilindri prisutni u mokraći potiču prevashodno iz distalnih tubula i sabirnih kanalića. Cilindri mogu biti hijalini, granulirani ili masni.

Osnovni matriks hijalinih cilindara predstavlja Tam-Horsfalov mukoprotein ili uromukoidi, viskozni glikoproteini koje luče ćelije uzlaznog kraka Henleove petlje i distalnih tubula, koji prelazi u stanje gela pri niskom pH urina. Normalna dnevna ekskrecija ovih uromukoida je od 25- 50 mg. Ostaci propalih tubularnih ćelija vezuju se sa mukoproteinima stvarajući na taj način želatinozne hijaline cilindre. Hijalini cilindri ponekad mogu biti prisutni i u normalnom urinu, naročito kada je osmolarnost urina povećana ili nakon većeg fizičkog naprezanja. Njihovo formiranje povećava prisustvo: albumina u urinu, ćelijskog otpada odnosno propalih tubularnih ćelija, urinarni zastoj, smanjena glomemlska filtracija, nizak pH urina, kao i prisustvo drugih proteina u urinu kao što su mioglobin, hemoglobin, imunoglobulin i slično. U mokraći zdrave osobe može da se nađe po neki hijalini cilindar, ali nalaz drugih vrsta cilindara kao što su granulirani, eritrocitni, leukocitni, epitelni, masni, široki i voštani predstavlja patološki nalaz u urinu i ima značajnu dijagnostičku vrednost.

Granulirani cilindri se formiraju u oboljenjima bubrega kod kojih postoji oštećenje tubulskog epitela i dolazi do deskvamacije i nalepljivanja epitelnih ćelija na cilindre. To su ćelijski ostaci, agregirani serumski proteini ili lipoproteini u granulama. Oni mogu biti grubo

granulirani sa prepoznatljivim karakteristikama tubulskih ćelija i sitno granulirani sa sasvim izmenjenim ćelijama. Malobrojni cilindri ovog tipa mogu biti prisutni i u normalnoj mokraći, naročito nakon fizičkog naprezanja. Njihov broj se posebno povećava u hroničnim glomerulonefritisima, dijabetskoj nefropatiji i hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji.

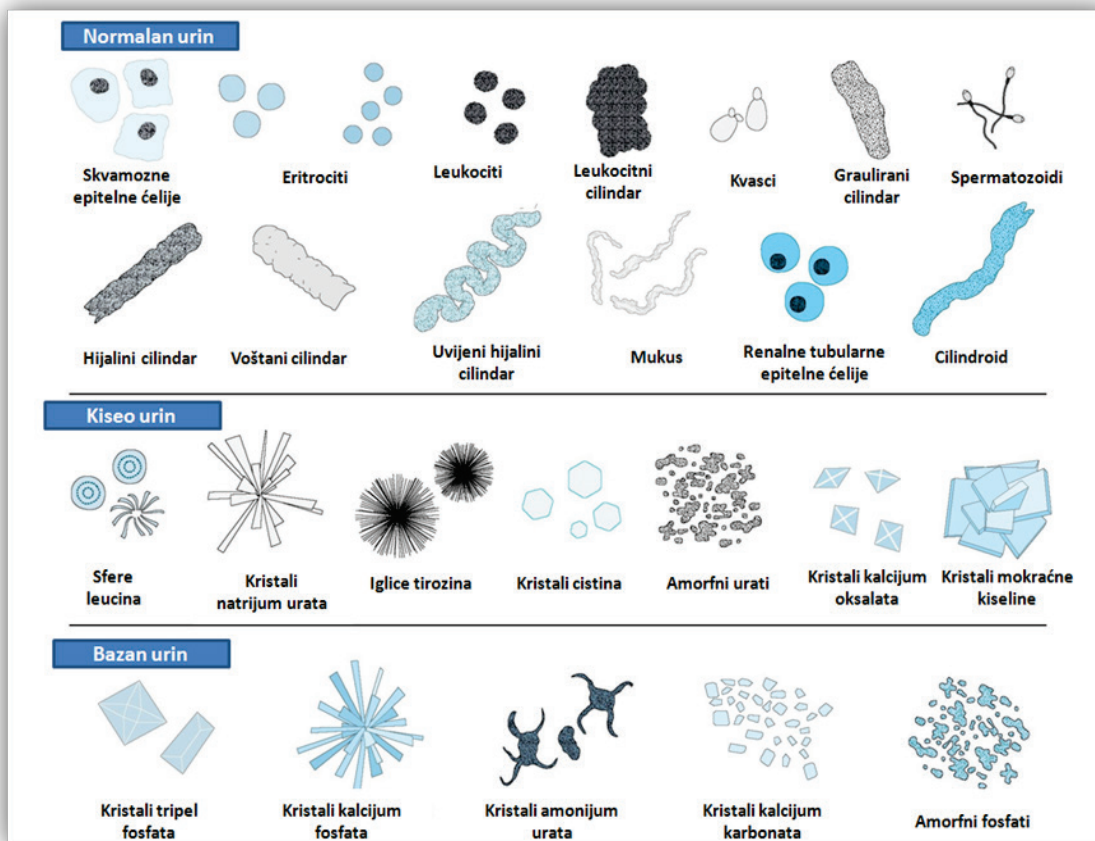
Voštani cilindri su žućkasto prebojeni, široki, zdepasti cilindri, koji ukazuju na teško oštećenje tubula i proširenost njihovog lumena.

Eritrocitni cilindri ukazuju na glomerulsko oštećenje ili ređe, na akutni intersticijalni nefritis.

Leukoocitni i nepigmentovani cilindri ukazuju na intersticijalni nefritis, dok široki granulirani cilindri karakterišu hronično oboljenje bubrega i verovatno odražavaju intersticijalnu fibrozu i dilataciju tubula.

Masni cilindri se stvaraju u glomerulskim oboljenjima u uslovima postojanja teške proteinurije često u nefrotskom sindromu. Sačinjeni su od masnih kapljica raznih veličina, a formiraju ih i propale tubularne epitelne ćelije ispunjene masnim kapima. Pojava ovih cilindara često je udružena sa umerenom i teškom proteinurijom.

Pigmentni zemljanobraon cilindri kao i cilindri koji sadrže tubulske epitelne ćelije karakteriše akutna tubulska nekroza.



Slika 82. Elementi u sedimentu urina

Patofiziologija distalnog urinarnog sistema

Distalni deo urinarnog trakta čine ureteri, mokraćna bešika i uretra. Ovaj sistem izlučuje stvoreni urin u spoljnu sredinu mikturicijom. Najčešći poremećaji distalnog urinarnog sistema su: opstrukcija urinarnog trakta, disfunkcija pražnjenja i bolovi vezani za mokraćnu bešiku.

Opstrukcija urinarnog trakta nastaje usled unutrašnje ili spoljne mehaničke blokade i od funkcionalnih defekata. Zbogopstrukcije urinarnog trakta javlja se staza urina i porast pritiska u urinarnom traktu a zbog nemogućnosti protoka urina, dolazi do njegovog vraćanja u bubrežnu karlicu. Ako ovo stanje potraje, visoki pritisak dovodi do hidronefroze, širenje pijelokarlicealnog sistema i postepenog prekida funkcionisanja bubrega. Opstrukcija urinarnog trakta može da bude prouzrokovana: -opstrukcijom ureterokarličnog spoja zbog strukturnih abnormalnosti, stvaranja prevoja u tom spoju, kamenja u bubrežnoj karlici, tumora, kompresije uretera fibroznim trakama ili abnormalnim lokacijama neke arterije ili vene, -opstrukcijom ispod spoja uretera i bubrežne karlice ili refluksom urina iz bešike, zbog kamenja u ureteru, tumora u ureteru ili blizu uretera, poremećaja mišića ili nerava u ureteru ili bešici, stvaranja fibroznog tkiva u ureteru ili oko njega,

kao posledica hirurških zahvata, rendgenskog ozračivanja, delovanja lekova, ureterocele odnosno prodiranja donjeg dela uretera u bešiku, i malignih oboljenja bešike, grlića materice, prostate ili nekog drugog karličnog organa, -opstrukcijom, koja onemogućava protok urina iz bešike u uretru, a koja može da potiče od proširenja prostate, neke upale ili raka i -ponekad, pritiskom povećane materice na uretere u toku graviditeta.

Najčešći uzrok opstrukcije urinarnog trakta je stvaranje kamenja. Mokraćni kamenčići su tvrde tvorevine, sasvim nalik kamenju u prirodi, koji se stvaraju bilo gde u urinarnom traktu. U zavisnosti od toga na kom mestu se stvaraju, razlikujemo kamen u bubregu ili kamen u bešici. Stvaranje kamena zove se urolitijaza, bubrežna litijaza ili nefrolitijaza. Do stvaranja kamena dolazi kada u mokraći dođe do zasićenja rastvora soli koje su u njoj rastvorene. Kamen predstavlja tvrdi kondenzat soli. Stimulatori nastanka kamenčića su već prisutna organska jezgra kristalizacije, usporeno proticanje mokraće ili njeno smanjeno stvaranje, deficit vitamina A, dijetetske greške (velika količina Ca^{2+} i fosfata u hrani), hiperparatireoidizam itd. Do stvaranja kamena može da dođe i zbog nedostatka normalno prisutnih inhibitora formiranja kamenja u urinu. Inhibitori procesa kristalizacije u mokraći su pirofosfat citrati, peptidi, fosfocitrati, Mg^{2+} , kiseli mukopolisharidi, cink. Na proces kristalizacije u bubrezima, značajno utiče pH mokraće mada se kod ljudi 75% bubrežnog kamenja formira nezavisno od pH. Oko 80% kamenja sastoji se od kalcijuma ostatak čine razne supstance među kojima su najzastupljenije: mokraćna kiselina, cistin i struvit (tripel fosfati). Struvitni kamenovi su po hemijskom sastavu trostruki magnezijum amonijum fosfat. Zovu se takođe i infekcioni kamenovi, jer infekcija urinarnog trakta ureaza-pozitivnim bakterijama može da pokrene struvitnu kristalizaciju i urolitijazu podizanjem pH mokraće i povećanjem količine slobodnog amonijaka. Struvitni kristali su najzastupljeniji kristali u mokraći pasa i mačaka.

Stvaranje kamenova u bubregu dovodi do povećanja intratubulskog pritiska, pa može izazvati postepenu atrofiju bubrežnog parenhima i pojavu cističnog bubrega. Ukoliko se bubrežno kamenje formira u bubrežnoj karlici, ono može svojim pokretanjem da dovede do njenog oštećenja uz pojavu renalne hematurije. Jak bol u predelu bubrega ili bubrežna kolika može da dovede do refleksnog prekida izlučivanja mokraće i anurije. Ukoliko kamenje krene niz uretere moguća je njihova potpuna obliteracija, sa opstrukcijom protoka mokraće i pojavom veoma jakih količnih bolova, kada je neophodna intervencija veterinara. U pojedinim slučajevima je moguće da se bubrežno kamenje potisne u pravcu mokraćne bešike. Njihovo prisustvo na tom mestu ne mora u daljem toku bolesti da ima teže posledice po organizam životinje, međutim postoji stalna opasnost od lezija sluznice, mikrohematurije i sekundarnih infekcija. Potiskivanje kamenja u uretru može dovesti do njene potpune opstrukcije i prekida diureze ili anurije.

Disfunkcija pražnjenja urinarnog trakta ili simptomi donjeg urinarnog trakta su znaci vezani sa fazu prikupljanja i čuvanja i sa fazom pražnjenja mokraćne bešike.

Simptomi prikupljanja i čuvanja obuhvataju: frekvenciju nagona mokrenja, nemogućnost zadržavanja mokraće, učestalo noćno mokrenje odnosno nokturiju, bolno mokrenje odnosno disuriju i ostale vrste bolova iz bešike ili uretre.

Simptomi pražnjenja se sastoje od: neophodnosti naprezanja radi mokrenja, teškoće započinjanja mokrenja, oslabljenog mlaza, osećaja nepotpunog pražnjenja bešike i zadržavanja mokraće.

Odgovarajuća koordinacija ili sinergija mišića detruzora i ureterskih sfinktera zahteva očuvanu nervnu komunikaciju autonomnog i somatskog nervnog sistema između bešike i uretre. Povreda gornje kičmene moždine, na primer, može da rezultira nemogućnošću zadržavanja, zadržavanjem mokraće ili promenama u zidu bešike i zatajivanjem bubrega.

Kod oba pola etiologija simptoma donjeg urinarnog trakta je višefaktorska, a sami simptomi su slab pokazatelj uzročne patofiziologije. Kod mužjaka, najčešći uzrok simptoma donjeg urinarnog trakta je hiperplazija ili tumor prostate. Kod ženki se često smatra da simptomi donjeg urinarnog trakta potiču od hormonskih poremećaja, porođaja, starenja ili nekog prethodnog hirurškog zahvata, pri čemu je uretralna opstrukcija mnogo ređa, a sfinkterno nezadržavanje mnogo češće.

Nemogućnost zadržavanja, to jest nevoljni gubitak ili inkontinencija urina, može da se javi kao: inkontinencija pri naprezanju, pri fizičkim naporima kao što su kihanje, kašljanje ili parenje, nagoniska inkontinencija ili nemogućnost odolevanja pražnjenju bešike ili inkontinencija pri prepunjenosti mokraćne bešike u situacijama kada intravezikalni pritisak premaši maksimalni uretralni pritisak.

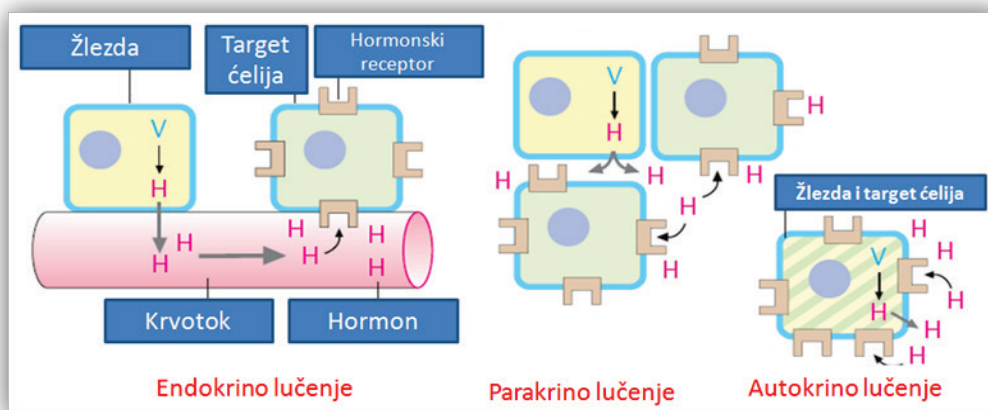
Bolovi vezani za mokraćnu bešiku obuhvataju bolove koje prouzrokuju patološki procesi vezani za nadpubični, uretralni ili karlični deo bešike. Uzroci bola bešike mogu da budu razni: zapaljenje mokraćne bešike ili cistitisi, kamenčići u bešici ili donjoj uretri, benigni ili maligni tumori bešike, uretralni divertikulum, prisustvo toksičnih materija u urinu, i drugi.

PATOFIZIOLOGIJA ENDOKRINOG SISTEMA

Endokrini sistem čine više žlezda raspoređenih u organizmu i endokrine ćelije, koje se nalaze u drugim organskim sistemima i tkivima.

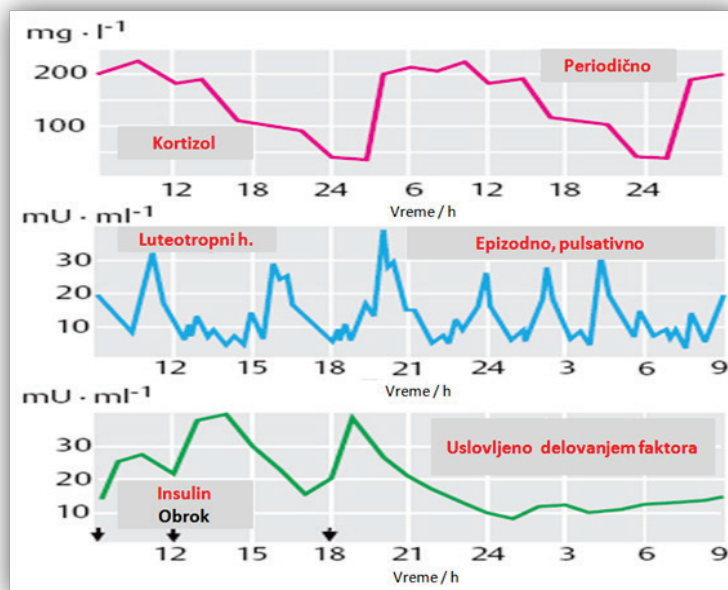
Endokrine žlezde odgovaraju na specifične signale stvaranjem i oslobađanjem hormona u cirkulaciju, koji regulišu i koordiniraju brojne biološke funkcije organizma. Hormone luče specifični tipovi ćelija i oni imaju specifično dejstvo samo prema ciljnim ćelijama. Hormoni su produkti endokrinih žlezda koji krvotokom dospevaju do ciljnih ćelija, koje imaju specifične receptore za njih. Hormoni prenose specifične regulatorne informacije ćelijama i organima.

Pored endokrinog efekta ili endokrinog dejstva, koji imaju hormoni, jer putem krvotoka dolaze do ciljne ćelije, koja može biti udaljena od ćelije koja luči hormon, hormoni imaju i parakrino i autokrino dejstvo ili efekt. Parakrino dejstvo imaju hormoni čije su ciljne ćelije smeštene uz sekretorne ćelije, a autokrino dejstvo imaju hormoni čije su sekretorske ćelije i ciljne ćelije hormona. Ovaj sistem je povezan sa nervnim sistemom, preko hipotalamusa i hipofize. Zbog povezanosti ova dva sistema veoma često se hormonska regulacija razmatra kao neuroendokrino dejstvo kao celine, a veoma značajnu ulogu u regulaciji ovih sistema ima i imuni sistem. Neurosekrecija je osnova integracije nervnog i endokrinog sistema.



Slika 83. Endokrini, parakrini i autokrini efekti hormona

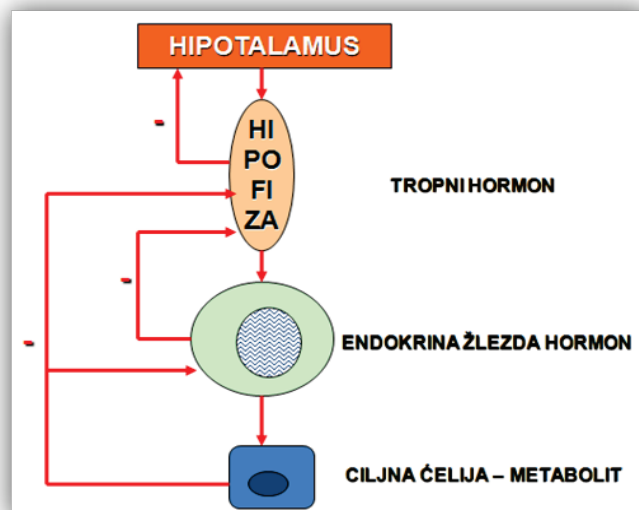
Hormoni imaju specifične nivoe i načine sekrecije te razlikujemo tri osnovna načina sekrecije a to su: diurnalni način, ciklični i pulsatilni i sekrecija koja zavisi od nivoa cirkulišućih supstanci kao što su kalcijum, natrijum, kalijum ili sami hormoni.



Slika 84. Različiti tipovi lučenja hormona tokom vremena

Postoje organi čija osnovna i primarna funkcija u organizmu nije sekrecija hormona a postoje i organi koji imaju sekrecionu ulogu kao što su mozak, srce, jetra digestivni sistem i bubrezi. Mozak - hipotalamus luči hormone:kortikotropni-(CRH), tireotropni-oslobađajući hormon (TRH), gonadotropni-oslobađajući hormon (GnRH),somatotropni-oslobađajući hormon, somatostati,prolaktin-oslobađajući hormon (PRH) i prolaktin-inhibirajući hormon. Srce luči atrijalni natriuretični peptid (ANP), a jetra insulinu-sličan faktor rasta I (IGF-I). Digestivni sistem luči holecistokinin (CCK), gastrin, sekretin, vazoaktivni-intestinalni peptid (VIP) , motilin i glicentin, a bubrezi luči eritropoetin (Epo) i prostanglandine (PG).

Hormoni funkcionišu po sistemu povratne sprege (feedback), bilo da je pozitivna ili negativna, zbog održavanja optimalne unutrašnje sredine. Primer regulacije hormona negativnom povratnom spregom je lučenje hormona štitaste žlezde koje je regulisano oslobađanjem TRH u cirkulaciju, koji direktno stimuliše sintezu i sekreciju tireoidnih hormona.Povećanjem količina hormona tireoideje u krvi oni deluju negativnom povratnom spregom na sekreciju TSH iz adenohipofize. Negativna povratna sprega može biti: direktna-između periferne žlezde i hipofize, indirektna-duga, između periferne žlezde i hipotalamusa, kratka, između hipofize i hipotalamusa, ultrakratka I-čini je autokrina regulacija sekrecije faktora hipotalamusa i ultrakratka II-između hipotalamusa i viših struktura CNS-a. Primer regulacije hormona pozitivnom povratnom spregom je porast sekrecije luteinizirajućeg hormona pred ovulaciju kod ženki, mada je ona češće znak postojanja određenog patofiziološkog procesa koji remeti homeostazu organizma.



Slika 85. Ustrpjtvo endokrinog sistema i negativna povratna sprega

Endokrinopatije i patofiziologija poremećaja endokrinog sistema

Stanja koja prate poremećaje u radu žlezda su unutrašnjim lučenjem ili poremećaj dejstva njihovih hormona nazivaju se endokrinopatije. Ukoliko poremećaj obuhvata endokrine žlezde i njihove mehanizme regulacije onda govorimo o glandularnoj ili žlezdanoj endokrinopatiji a ukoliko se poremećaji nalaze izvan žlezda govorimo o ekstraplandularnoj ili izvanžlezdanoj endokrinopatiji, koje su izazvane najčešće lučenjem hormona iz izvora izvan endokrinih žlezdi, dolazi do ektopičnog stvaranja hormona. Poremećaji endokrinog sistema klinički se manifestuju u vidu hiperfunkcije ili hipofunkcije određene žlezde.

Tabela 6. Dijagnostika primarnih i sekundarnih hipo i hiperfunkcija endokrinih žlezda

HIPOFUNKCIJA						
KONCENTRACIJE U KRVI	PRIMARNA			SEKUNDARNA		
	BAZALNA	STIMULACIJA	SUPRESIJA	BAZALNA	STIMULACIJA	SUPRESIJA
HORMON	SMANJEN	0	-	SMANJEN	+	-
TROPNI HORMON	POVEĆAN	+++	-	SMANJEN	0	-
HIPERFUNKCIJA						
KONCENTRACIJE U KRVI	PRIMARNA			SEKUNDARNA		
	BAZALNA	STIMULACIJA	SUPRESIJA	BAZALNA	STIMULACIJA	SUPRESIJA
HORMON	POVEĆAN	-	0	POVEĆAN	+	0
TROPNI HORMON	SMANJEN	0	-	POVEĆAN	0	0

Mehanizmi nastanka ova dva poremećaja su različiti, a patofiziološka osnova poremećaja, mogu biti: poremećaj sinteze i sekrecije hormona, poremećaji transporta i perifernog iskorišćavanja hormona ili odnošenja do ciljne grupe, poremećaj katabolizma ili razgradnje hormona, pojava ektopične sekrecije hormona i jatrogeni poremećaji.

Poremećaj sinteze i sekrecije hormona. Najveći broj endokrinih žlezda se nalazi u sastavu hipotalamo-hipofizne osovine. Žlezda čija je aktivnost pod kontrolom ove osovine zavise od stanja žlezde i od pravilne funkcije regulacione osovine. Glandularne endokrinopatije mogu biti posledica ili direktna disfunkcija periferne žlezde, kao što su kora nadbubrežne žlezde, štitna žlezda i polne žlezde, koja se manifestuje kao povišena ili smanjena sekrecija hormona, kada govorimo o primarnoj endokrinopatiji ili poremećaju. Ovaj primer primarni poremećaj sinteze i sekrecije hormona se javlja kod funkcionalnog adenoma kore nadbubrega, pri čemu se luči prevelika količina kortizola, kod pojave Kušingovog sindroma. Ukoliko dođe do poremećaja rada više sistema, koji regulišu rad te žlezde i koji nastaju na nivou hipofize, onda govorimo o sekundarnoj endokrinopatiji ili poremećaju, što je primer kod Kušingove bolesti, gde dolazi do povišenog lučenje ACTH iz adenohipofize. Ako je rad periferne žlezde poremećen u sekreciji iz hipotalamusa radi o tercijarnoj endokrinopatiji ili poremećaju.

Pored navedenih, i urođeni poremećaj u metabolizmu hormona može da naruši sintezu i sekreciju hormona, kao što je to slučaj kod hipotireoidizma usled nedostatka enzima neophodnog za sintezu tireoglobulina. Poznato je da i nedostatak, i višak prekursora neophodnih za sintezu hormona mogu da dovedu do poremećaja u njihovoj sintezi i sekreciji. Kada postoji povećan unos prevelikih količina joda u organizam životinja, dolazi do pojave strume odnosno hipertrofije i hiperplazije tireoideje, zbog blokiranja enzima, koji su odgovorni za fiksaciju joda u tireocitima. Nedostatak joda u hrani domaćih životinja dovodi do strume, zbog smanjene sinteze i sekrecije tireoidnih hormona i povišene sekrecije TSH iz adenohipofize, koja izaziva uvećanje štitne žlezde.

Endokrine žlezde koje nisu pod uticajem hipotalamusa-adenohipofize, postoje primeri i primarnih i sekundarnih poremećaja. Višak PTH izaziva povišenu mobilizaciju kalcijuma iz kostiju i kliničku sliku bolesti jednaku onoj kod primarne hiperfunkcije paratireoideje. U slučaju negativnog bilansa kalcijuma, što je sekundarni poremećaj u organizmu domaćih životinja paratireoidna žlezda pojačano luči parathormon i tako se održava homeostaza kalcijuma.

Poremećaji transporta i perifernog iskorišćavanja hormona ili odnošenja do ciljne grupe nije čest razlog endokrinopatija. Za normalno delovanje hormona na periferna tkiva neophodno je vezivanje hormona za specifične receptore. Do pojave bolesti dovode poremećaji u broju i funkciji specifičnih receptora. Primer ovakve endokrinopatije je dijabetes melitus tip 2, kod koga se izmenjenih receptora javlja rezistencija na insulin. Nefrogeni dijabetes insipidus se ubraja u poremećaje perifernog iskorišćavanja hormona.

Poremećaji katabolizma ili razgradnje hormona koji su iz nekog razloga usporeni ili prekinuti, dovode do povećanja njihove koncentracije u krvi i ispoljavanja efekta njihovog pojačanog lučenja. U fiziološkim uslovima koncentracija hormona u krvi i njegovo delovanje na tkiva zavise od brzine metaboličkog klirensa odnosno čišćenja hormona. Klirens je ravnoteža procesa sinteze i sekrecije hormona sa jedne strane i razgradnje i ekskrecije hormona sa druge

strane. Brzina metaboličkog klirensa hormona je zapremina plazme koja u jedinici vremena izgubi odnosno koja iz svog sastava eliminiše hormone. Jetra se smatra centralnim mestom katabolizma hormona u organizmu a pri insuficijenciji jetre dolazi do pojave poremećaja katabolizma hormona, pri čemu se može smanjiti katabolizam kortizola, što dovodi do Kušingovog sindroma. Moguća je i nedovoljna inaktivacija ADH i aldosterona te dolazi do većeg zadržavanja vode u organizmu i pojave edema. Bubrezi su veoma bitni organi za održavanje metaboličkog klirensa hormona i oni iz plazme odstranjuju brojne hormone kao što su:ADH, aldosteron, PRH i insulin.U slučaju insuficijencije oba bubrega dolazi do smanjene eliminacije hormona iz krvi i povećanja njihove koncentracije u plazmi.

Ektopična sekrecija hormona ili sekrecija van mesta sinteze i sekrecije hormona u drugim tkivima se javlja ponekad. Najčešće se javlja kod tumora, kod kojih su ćelije tumora sposobne da sintetišu supstance koje imaju hormonsko dejstvo.Primer su tumori bronhusa koji luče ACTH, koji dovodi do hiperkorticizma, tumori koji luče PTH dovode do hiperparatireoidizma a karcinomi bubrega pasa sekretuju eritropoetin, koji dovodi do policitemije.

Jatrogeni poremećaji nastaju kada veterinari ili vlasnici u dužem vremenskom periodu daju hormone životinjama.Primena kortikosteroida u lečenju alergija mogu izazvati Kušingov sindrom kod životinje. Kod ženki pasa koje su duže vremena izložene davanju progestagena zbog kontrole estrusnog ciklusa mogu se javiti znaci hiperfunkcije hipofize odnosno akromegalija. Ovi poremećaji se povlače kada se prekine lečenje hormonskim preparatima.

Tabela 7. Endokrine žlezde, hormoni i njihova funkcija i pomećaji

Endokrina žlezda	Hormoni koje oslobađaju	funkcija žlezde/ hormona	primeri udruženi sa poremećenom funkcijom
Hipotalamus	Oslobađajući činilac za hormon rasta (<i>Growth hormone-releasing hormone</i>) GHRH Tireotropin (TRH) Kortikotropin (CRH) Gonadotropin (GnRH) Inhibišući faktor za prolaktin (PIF)	Povezan sa nervnim sistemom i endokrinim žlezdama Stimuliše (GHRH, TRH, CRH, GnRH) ili inhibira (PIF) oslobađanje hormona hipofize	Rani pubertet (Pubertas praecox) (rano stvaranje GnRH) Kallman syndrome (neadekvatna produkcija GnRH) Bolesti štitne žlezde
	Oksitocin	Kontraksije materice tokom porođaja	
	Arginin vazopresin (AVP), poznat kao antidiuretični hormon (ADH)	Bilans tečnosti	Diabetes insipidus (neadekvatna produkcija AVP)
Hipofiza	Prolaktin	Laktacija	Hipopituitarizam Empty Sella Syndrome (sindrom praznog sedla) Galactorrhea (lučenje mleka nevezano za trudnoću)
	Hormon rasta (GH)	Rast kostiju	Akromegalija ili gigantizam (prekomerno lučenje GH) Growth Hormone Deficiency
	ACTH	Stimuliše kortizol	Cushing ova bolest (excess ACTH)
	TSH	Stimuliše hormone štitne žlezde	Hiper/hipotiroidizam
	LH, FSH	Regulisanje testosterona, estrogena, fertilitet	Amenoreja (gubitak menstruacije) Smanjenje seksualnog nagona Sterilitet
Štitna žlezda	T4 (tiroksin) T3 (trijodtironin)	Pomaže u regulaciji metabolizma	Bolesti štitne žlezde (uključujući hiper i hipo tiroidizam)
	Kalcitonin	Održavanje kostiju, metabolizam kalcijuma	
Paratiroidna žlezda	Paratiroidni hormon (PTH)	Reguliše metabolizam- nivo kalcijuma u krvi	Hiper i hipo paratiroidizam MEN1
Nadbubrežna žlezda	Epinephrine (adrenaline) norepinephrine	Regulisanje krvnog pritiska Odgovor na stres	Feohromocitom (MEN2)
	Aldosterone	So, balans tečnosti	Conn-ov sindrom
	Cortisol	Odgovor na stres	Cushing Syndrome
			Addisonova bolest Karcinom
	DHEA-S	Razvoj maljavosti u pubertetu	Adrenana hiperplazija
Jajnici (females only)	Estrogen Progesteron	Seksualne odlike žene	Polycystic ovary syndrome (PCOS)
Testisi (males only)	Testosteron	Seksualne odlike muškarca	Hipogonadizam
Pankreas	Insulin	Regulisanje nivoa glukoze	Diabetes mellitus
	Glucagon		MEN1
	Somatostatin		Zollinger-Ellison syndrome
Epifiza	Melatonin	Nedovoljno razjašnjena; Pomaže u kontroli sna, utiče na reprodukciju	

Poremećaji funkcije hipofize

Poremećaji funkcije adenohipofize su pojačano lučenje hormona ili hiperfunkciju ili smanjeno lučenje hormona ili hipofunkciju. Razlikujemo unihormonalni poremećaj sekrecije samo jednog hormona i polihormonalni poremećaj kada je poremećena sekrecija više hormona. Unihormonalni poremećaj sekrecije hormona dovodi do izmene aktivnosti štitne žlezde a polihormonalni poremećaj dovodi do veoma komplikovane kliničke slike zbog poremećaja više hormona.

Hiperfunkcija adenohipofize

Kod domaćih životinja su najčešće zabeleženi poremećaji hiperfunkcije adenohipofize: akromegalija i sekundarni hiperadrenokorticism ili Kušingova bolest.

Akromegalija je bolest koju izaziva povećana sekrecijom somatotropnog hormona (STH) kod odraslih jedinki koje su završile rast, što je unihormonalni poremećaj sekrecije adenohipofize. Za ovu bolest je karakteristična klinička slika u kojoj su vidljivi znaci bujanja vezivnog tkiva, preteranog rasta kostiju i uvećanja unutrašnjih organa. Promene su karakteristične za izmenjen izgled glave izgledu glave životinja na kojoj su vidljivi izraženi kožni nabori i veoma specifičan grub izgled. Uzrok akromegalije kod pasa, može da bude hiperplazija somatotropnih ćelija usled delovanja progestagena, a postoji i dožno-zavisno povećanje sekrecije STH. Primena progestagena ženka pasa u cilju regulisanja estrusa može da izazove pojačanu sekreciju hormona rasta. Kod životinje se javljaju polifagija, adinamija, otežana termoregulacija što je vidljivo čestim dahtanjem, traženjem hladnijeg prostora za odmor i spavanje, pojavom preteranog rasta dlake, pojavom blage egzoftalmije, uvećanjem abdomena, promenama na materici i pojavom inspiratornog stridora odnosno hripanja i šištanja. Posle protoka vremena povećava se telesna masa, sa neproporcionalnim uvećanjem glave i ekstremiteta a proliferacija vezivnog tkiva u gingivalnom delu zubala izaziva proširenje interdentalnih prostora. Zbog povišene koncentracije STH smanjeno je iskorištavanje glukoze u perifernim tkivima, a koncentracija hormona rasta u krvnoj plazmi je povišena sa vrednostima preko 45 ng/mL. Nakon prestanka aplikacije progestagena dolazi do postepenog sniženja ovog hormona, a nakon godinu dana, nivo STH se vraća u normalne granice. U tom vremenskom periodu postepeno se gube znaci hipertrofije vezivnog tkiva, otežanog disanja i adinamije, ali se promene na skeletu u vidu spondiloze kičmenih pršljenova i bujanja periosta trajno zadržavaju. Najveći klinički problem kod kuja i mačaka sa povišenom sekrecijom STH je pojava diabetes mellitus tipa II koji je rezistentan na terapiju insulinom.

Kušingova bolest ili sekundarni hiperadrenokorticism se najčešće javlja zbog funkcionalne neoplazije pars distalis adenohipofize, koju prati nekontrolisano lučenje ACTH. Razvija se bilateralna hiperplazija kore nadbubrega koja izaziva povišeno lučenje i povećanje koncentracije glukokortikosteroida, koje ubrzava glukoneogenezu i dovodi do hiperglikemije. Zbog antiinsulinskog dejstva kortizola dolazi do pojačanja lipolize i proteolize na periferiji, a

istovremeno se javlja izraženo antiinflamatorno i antialergijsko dejstvo glukokortikosteroida. Klinički znaci oboljenja kod konja i magaraca su: izraženi rast dlake, koji dovodi do preterane kosmatosti ili hirzutizam, pošto dolazi do izostanka uobičajenog sezonskog odbacivanja dlake u toku godine. Na najvećem delu trupa, dlaka je veoma gusta i ostaje i do 10 cm dužine. Kod životinja se javlja: poliurija, polidipsija, polifagija, mišićna slabost, laminitis, šećerna bolest tipa II, intermitetna febra i pojačano znojenje koje je naročito izraženo kod konja. Kušingova bolest se kod kona često raspravlja kao kompleks Kušingov/metabolički sindrom.

Hipofunkcija adenohipofize

Naziva se još i pituitarna insuficijencija i kao najčešći poremećaji hipofunkcije adenohipofize su juvenilni panhipopituitarizam i hipofunkcija izazvana nefunkcionalnim neoplazijama hipofize.

Juvenilni panhipopituitarizam je generalizovani defekt adenohipofize, gde dolazi do polihormonalne hipofunkcije adenohipofize, koja po patogenezi može da se uporedi sa hipofiznim patuljastim rastom kod ljudi ili nanosomia pituitaria. Ova bolest se javlja kod mladih životinja, najčešće kod pasa rase nemački ovčar, i izazvana je disgenezijom *pars distalis* adenohipofize. U ovom delu adenohipofize ne dolazi do normalnog razvoja, već se javlja veći broj cista različite veličine. Bolest se nasleđuje dominantno ili recesivno, genetski je uslovljena a prenosi se putem autozomnih hromozoma. Mlade životinje obolele od ovog poremećaja normalno napreduju, sve dok im se u cirkulaciji nalazi hormon rasta, koji potiče od majke, te vrlo brzo posle nastanka njegovog deficita, istovremeno u plazmi dolazi do nedostatka insulinu-sličnog faktora rasta-I (IGF-I). Jedinke obolele od ove bolesti poseduju preosetljivost na insulin, kao posledicu promene broja i afiniteta insulinskih receptora na perifemim tkivima. Kod obolelih životinja dolazi do zaostajanja u rastu, nedostatka zamene šteneće dlake, postepenog razvoja bilateralna alopecija, koja prelazi u kompletan gubitak dlake, izuzev na glavi i ekstremitetima. Dolazi do pojave progresivne hiperpigmentacija kože, koja na čitavom telu postaje braon-crne boje, a javlja se i hiperkeratinizacija, uslovljena gubitkom elastičnih i kolagenih vlakana u dermisu. Životinja koje odrastu sa ovim poremećajem nikada ne dostižu vrednosti telesne mase, koje poseduju zdrave životinje, a njihova telesna masa od 2-15 kg, predstavlja polovinu telesne mase normalno razvijene jedinke. Kod ovih životinja odložen je razvoj zubala i zatvaranje epifizno-dijafizne granice. Pored znakova nedostatka hormona rasta javljaju se i drugi poremećaji koji su vezani za smanjenu sekreciju gonadostimulina, te penis i testisi ostaju nerazvijeni, jajnici su hipoplastični i ne postoji regularan estrusni ciklus. Istovremeno sa zaostajanjem u rastu i razvoju, dolazi do sekundarne hipofunkcije kore nadbubrega, usled nedostatka ACTH i hipofunkcije tireoideje usled nedostatka TSH.

Hipofunkcija izazvana nefunkcionalnim neoplazijama hipofize je izazvana tumorima hipofize i to najčešće endokrino neaktivnim adenomima, koji ne sekretuju hormone i dovode do kompresivne atrofije žlezde i delova nervnog sistema kao što su shiasma opticum i hipotalamus. Zbog insuficijencije žlezde, dolazi do polihormonalna hipofunkcija, a poremećaj se javlja kod odraslih pasa, mačaka i konja i retko kod drugih vrsta domaćih životinja.

Pojava kliničkih znaka potiče zbog nedostatka hipofiznih hormona (GnRH, ACTH, STH i ADH), i poremećaja funkcije CNS-a. Oboleli psi imaju promene u ponašanju, koje se manifestuju skrivanjem od ljudi, depresijom ili naglom ekscitacijom, nekoordinisanošću pokreta i slabošću mišića. Kod njih se javlja i gubitak telesne mase i izražena kaheksija. Ove promene su posledica nedostatka hormona rasta i njegovog anaboličkog efekta. Zbog kompresije ćelija hipotalamusa koje luče GnRH, dolazi do smanjene koncentracije ovog hormona i izostanka stimulatavnog uticaja na gonade, koje postepeno atrofiraju. Kod mužjaka se javlja gubitak libida, a kod ženki trajna patološka anestrija. Zbog nedostatka sekrecije ACTH i TSH, kod obolelih životinja javlja se hipoplazija kore nadbubrežne žlezde i tireoidne žlezde. Kora nadbubrega se smanjuje na umereno zadebljalu kapsulu i ćelije *zonae glomerulosae*, čija aktivnost primarno nije pod kontrolom ACTH, dok kod druge dve zone zona fasciculata et reticularis kore dolazi do atrofije. Štitna žlezda pokazuje znake atrofije javlja se sekundama hipofunkcija tireoideje, mada je ona manje izražena nego kod kore nadbubrega. Kod pasa i mačaka koje imaju neoplazije adenohipofize, dolazi do pojave znaka diabetes insipidusa, jer je narušena sinteza i normalni transport ADH. U toku dana životinje izlučuju veliku količinu razređene mokraće, a u slučaju dužeg trajanja bolesti javlja se centralno slepilo, koje je posledica dorzalnog rasta tumora i pritiska na vidne puteve odnosno na shiasmu opticus.

Poremećaji funkcije neurohipofize

Glavni stimulus za lučenje ADH je osmolarnost seruma, tako da dehidracija, infuzija soli i infuzija izoosmolarnost rastvora ugljenih hidrata, stimulišu lučenje ADH. Pretpostavlja se da je prisutna posebna osetljivost struktura neurohipofize na natrijum, što govori u prilog postojanja specifičnih receptora za Na⁺. ADH zauzima važno mesto u regulaciji krvnog pritiska i volumena plazme, zajedno sa baroreceptorima i simpatičkim nervnim sistemom. Pad volumena plazme, bol, stres, spavanje, fizički naponi i neki lekovi kao što su morfin i barbiturati, stimulišu sekreciju ADH. Hipoosmolalnost, izlaganje hladnoći, alkohol i neki lekovi kao što su antagonisti narkotika inhibišu lučenje ADH. Osnovni fiziološki efekat ADH, odnosi se na ćelije distalnih bubrežnih tubula, gde povećava njihovu propustljivost za vodu. Na taj način organizam štedi vodu, a mokraća postaje koncentrovanija.

Diabetes insipidus predstavlja klinički poremećaj, koji se karakteriše izlučivanjem velike količine razblažene mokraće i može nastati zbog smanjenog lučenja ADH-hipotalamički diabetes insipidus ili zbog izostanka odgovora bubrežnih tubula na normalnu količinu ADH-renalni diabetes insipidus.

Osnovni kriterijumi za dijagnozu hipotalamičkog insipidnog dijabetesa su: -smanjeno lučenje ADH uprkos hiperosmolalnosti seruma i -povećanje osmolarnosti mokraće kao odgovor na egzogeni ADH.

Pri smanjenoj sekreciji ili nedostatku ADH dolazi do nastanka centralnog i nefrogenog dijabetes insipidusa. Ukoliko je smanjenje ili prestanak sekrecije ADH posledica destrukcije suproaptičkog i paraventrikulanog nukleusa u hipotalamusu ili oštećenja aksona koji služe za prenošenje ADH do neurohipofize javlja se centralni diabetes insipidus.

Nefrogeni diabetes insipidus nastaje kada dođe do izmene specifičnih receptora za ADH na plazma membrani distalnih tubula i sabirnih kanalića bubrega, pri čemu se i pored normalne ili povišene sekrecije ADH javljaju simptomi njegovog deficita, jer izostaje njegovo vezivanje za ćelijske receptore i nedostaje fakultativna reapsorcija vode. Zbog nedostatka ADH ili zbog izostanka njegovog perifernog dejstva, javlja se poliurija, polidipsija a ponekad i polifagija.

Osmotska koncentracija mokraće je niža od osmolariteta plazme (ispod 290 mOsmol/L), a specifična masa urina je veoma niska (manje od 1,010). Životinji sa ovim poremećajem treba obezbediti pijenje dovoljne količine vode, da ne dođe do dehidracije. Kod pasa se brzo razvija hipertonična encefalopatija koja dovodi do uginuća životinje, a u plazmi nalazimo izraženu hipernatrijemiju i visok osmolaritet plazme. Ako se oboleloj životinji uskrati voda, osmolaritet mokraće ostaje i dalje nizak. Za diferencijalnu dijagnozu centralnog i nefrogenog insipidnog dijabetesa može da posluži egzogena aplikacija ADH, koja će u slučaju zdravih bubrega brzo dovesti do smanjenja diureze sa povišenjem osmotske koncentracije i specifične mase urina.

Poremećaji funkcije štitne žlezde

Hipofunkcija štitaste žlezde (hipotireoidizam)

Predstavlja poremećaj funkcije smanjenjem koncentracije hormona štitaste žlezde u cirkulaciji i izostankom ili smanjenjem njihovog biološkog dejstva na periferna tkiva. Klasifikacija ovog poremećaja se vrši po morfološkim promenama žlezde, te razlikujemo dva tipa hipofunkcije: hipofunkciju tireoideje sa atrofijom i iščezavanjem tireoidnog tkiva (tireoprivna hipotireoza) i hipofunkciju tireoideje sa hipertrofijom i hiperplazijom tireoideje (hipotireoza sa strumom).

Hipotireoidizam sa atrofijom i iščezavanjem tkiva štitaste žlezde (tireoprivna hipotireoza) je klinički značajan poremećaj i najčešće se javlja kod pasa, a ređe kod drugih vrsta domaćih životinja. Hipotireoidizam je registrovan kod pasa rase zlatni retriever, doberman, šetlandski ovčar, irski seter, minijaturni šnaučer i koker španijel. Bolest može da nastane primarno, kao posledica patoloških promena u tkivu štitne žlezde, ali i sekundarno, usled poremećaja u sekreciji TSH iz adenohipofize. Tercijarni oblik bolesti nastaje usled poremećaja u sekreciji TRH iz hipotalamusa. Tireoprivna toksikoza ima za najčešći uzrok pojavu primarnih oštećenja štitne žlezde a koje nastaje zbog limfocitnog tireoiditisa i idiopatske folikularne atrofije.

Limfocitni tireoiditis kod pasa se patogenetski može uporediti sa Hašimotovom bolešću kod ljudi. Mehanizam nastanka nije jasan, bolest je verovatno nasledna, autoimune je prirode i krvnoj plazmi se mogu pronaći autoantitela na tireoglobulin, tiroperosidazu ili na receptore za TSH. Štitna žlezda se kod pasa obolelih od limfocitnog tireoiditisa može smanjiti ali može biti i uvećana ili sasvim normalne veličine. Histološki nalaz ove bolesti je infiltracija tkiva štitne žlezde sa limfocitima, plazma ćelijama i makrofagima.

Idiopatska folikularna atrofija je nepoznate etiologije, progresivno iščezavanje epitela folikula, koji se postepeno zamenjuje masnim tkivom bez izraženih inflamatornih promena.

Najranije promene, koje se mogu zapaziti u toku razvoja folikularne atrofije se pojavljuju na jednom delu štitne žlezde, gde se nalaze sitni folikuli sa malom količinom koloida i degeneracijom pojedinačnih epitelnih ćelija.

Blage kliničke manifestacije bolesti se javljaju kod pasa, a izraženi znaci hipotireoidizma praćeni smanjenjem koncentracije hormona štitne žlezde u krvnoj plazmi javljaju se u uznapredovaloj formi idiopatske folikularne atrofije.

Kliničkom slikom hipotireoidizma dominiraju znaci smanjenja bazalnog metabolizma. Životinje sa hipotireozom su manje aktivne i imaju uvećanu telesnu masu. Promene na koži i dlaci su posledica smanjenog dejstva tiroksina, koji u fiziološkoj koncentraciji stimuliše rast dlake. Dlaka dugo ne raste, lako opada i javlja se bilateralna simetrična alopecija. Zahvaćeni region vrata i rep, koji mogu da budu sasvim bez dlake. U koži je prisutna hiperkeratinizacija i hiperpigmentacija, posebno u delovima gde se javlja alopecija.

U slučaju hronične hipotireoze kod pasa, ali i drugih vrsta životinja može doći do pojave miksedema (*lat. mixoedema*), bolesti koja se javlja zbog nakupljanja mucina neutralnih i kiselih glikozaminoglikana u kompleksu sa proteinima, u dermisu i subkutisu. Mucini vezuju za sebe veće količine vode i dovode do zadebljanja kože, naročito u predelu glave. Lice životinje dobija karakterističan „tragičan“ izgled, a na njemu su naglašeni normalni kožni nabori. Veoma često hipotireoidizam izaziva i poremećaje u reprodukciji, te se kod mužjaka smanjuje libidi i broj spermatozoida, a kod ženki se javljaju nenormalni estrusni ciklusi, koji mogu da sasvim nestanu, te da se javi-anestrija i smanjenje stepena koncepcije. U toku hipotireoidizma nastaju promene zbog poremećaja u metabolizmu masti sa pojavom hiperholesterolemije, zbog smanjenja lučenja holesterola preko žuči i smanjene konverzije lipida u žučne kiseline. Zbog porasta koncentracije holesterola u krvnoj plazmi dolazi do ateroskleroze, glomerulame i kornealne lipidoze. Pojava ateroskleroze koronarnih krvnih sudova kod pasa sa hroničnom hipotireozom i hiperlipidemijom, može da dovede do hemoragične ili ishemične nekroze miokarda a zbog potpunog blokiranja funkcije glomerula nakupljenim masnim naslagama, može se razviti progresivna bubrežna insuficijencija. Javlja se uvećanje i insuficijencije jetre sa proširenjem abdomena, zbog nakupljanja masti u hepatocitima.

Hipofunkcija tireoideje sa hipertrofijom i hiperplazijom tireoideje je oboljenje koje se još naziva gušavost ili hipotireoza sa strumom pri čemu dolazi do uvećanja štitne žlezde koje nije izazvano inflamacijom ili neoplazijom. Smanjeno lučenje tireoidnih hormona, izostaje a time i njihov inhibitorski uticaj na sekreciju TSH iz adenohipofize. Ova pojava dovodi do pojačanog lučenja TSH, a ono do hipertrofije i hiperplazije folikularnih ćelija uz uvećanje štitne žlezde. Pojačano lučenje TSH u nekim slučajevima može da kompenzuje hipofunkciju štitaste žlezde te govorimo o strumi simplex ili eutireoidnoj strumi. Ukoliko pojačano lučenje TSH ne kompenzuje hiposekreciju tireoidnih hormona onda govorimo o hipotireoidnoj strumi.

Hipofunkcija tireoideje sa strumom može da nastane zbog: urođenih poremećaja biosinteze hormona tireoideje, nedostatka joda ili unošenja u organizam strumogenih ili goitrogenih materija. Kliničke manifestacije ovih poremećaja su najuočljivije kod mladih životinja.

Genetski poremećaji mogu da dovedu do nemogućnosti biosinteze i sekrecije tireoidnih hormona pa tada govorimo urođenim poremećajima u biosintezi hormona tiroideje. Neki od njih su praćeni uvećanjem štitne žlezde i pojavom strume koja se sreće kod ovaca rase koridal, merino i romni, kod goveda i koza a naziva se kongenitalna dishormogenska struma., kod koje dolazi do nedostatka T3 i T4, što dovodi do povećanja sekrecije TSH koji utiče na hipertrofiju i hiperplaziju folikularnih ćelija.,te je kod novorođenih životinja štitna žlezda simetrično uvećana. Kod ovih životinja je zaustavljen rast, sa slabo razvijenom vunom i dlakom a ponekad se javljaju i znaci miksedema u subkutisu, kao i slabost životinja. Nakon rođenja, odmah posle partusa veliki broj jagnjadi ugine ili su slabo razvijeni i ostljivi na promene uslova u životnoj sredini.

Struma može da nastane i usled nedostatka joda u ishrani i vodi i naziva se endemska struma. Javlja se na područjima gde u zemljištu nema dovoljno joda, ali se uvođenjem jodiranja soli koja se koristi u ishrani životinja njen obim znatno smanjio.

Endemska struma se manifestuje kliničkim znacima kod mladih životinja a to su slabost i zaostajanje u rastu pad otpornosti i velika smtnost izazvana infekcijam. Naročito su osetljiva jagnjad a teladi imaju česte infekcije digestivnog trakta koje su praćene prolivima. Kod prasadi se javlja slaba vitalnost, sa pojavom grube kože i naborai lako lomljivim i nežnim papcima. Kod odraslih životinja ovi znaci su slabo uočljivi mada uvećana žlezda često vrši pritisak na larinks,traheju i jednjak što dovodi do smetnji disanja i gutanja. Kod ovog poremećaja radna i proizvodna sposobnostživotinja i polni nagon su znatno smanjeni.

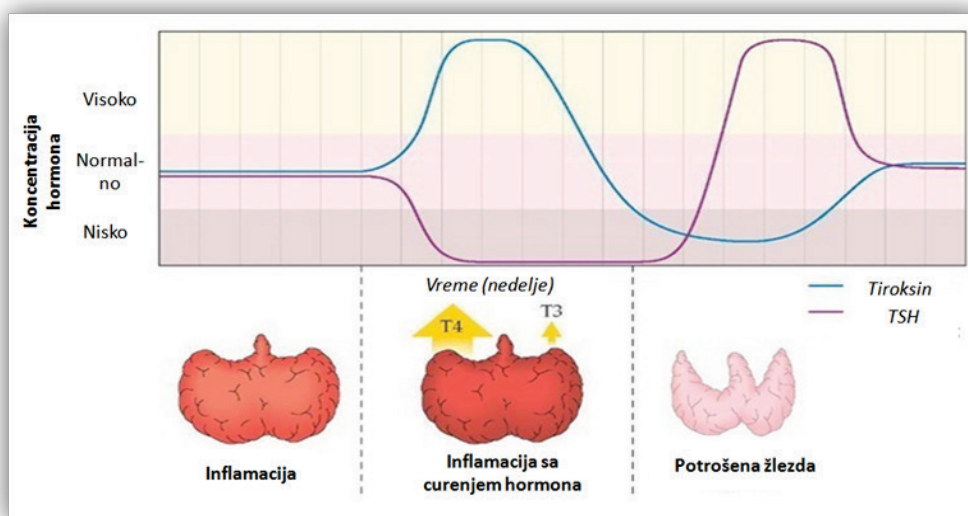
Hipotireoza sa strumom se javlja i pri unošenju antitireoidnih supstanci, naročito ako istovremeno postoji i deficit joda. Kod životinja u ishrani i višak joda može da izazove strumu jer dovodi do inhibicije jednog ili više biohemijskih procesa u sintezi hormona štitne žlezde.

Hiperfunkcija štitne žlezde – Tireotoksikoza ili hipertireoidizam

Poremećaj žlezde koji može biti: primarna i sekundarna. Primarna hipertireoza nastaje zbog povećane osetljivosti tireocita na stimulatívno dejstvo TSH, a sekundarna hipertireoza nastaje usled pojačanog lućenja TSH iz adenohipofize, pa se još naziva i hipofizna hipertireoza. Kod 90% ljudi sa hipetireozom odnosno Basedovljevom ili Gravesova bolesti u krvnoj plazmi je dokazano prisustvo imunoglobulina koji su antitela na rećeptore za TSH, koji izazivaju hiperplaziju folikulskih ćelija, povećavaju njihovu koncentracionu moć za jodide i stimulišu sekreciju tireoidnih hormona. Bolest se javlja iznenada i vezana je za jake emocionalne stresove kao što je smrt u porodici i slično a sve češće se dijagnostikuje kod maćaka. Kod ljudi i kod životinja javljaju se znaci bolesti u vidu lake hipertermije, znojenje, ubrzan rad srca i aritmije, ubrzano disanje, povećana nervna razdražljivost, ubrzana peristaltika, umerena poliurija, polidipsija, mršavljenje, lako zamaranje i smanjena otpornost prema infekcijama. Karakterističan znak bolesti je iskolaćenost očiju ili exophtalmia, čija patogeneza nije jasno utvrđena, ali njenom pojavljivanju doprinose inflamatorne promene na mekim tkivima i ekstraokularnim mišićima orbite.

Hipertireoidizam kod odraslih i starijih maćaka može biti posledica pojave adenoma ili adenokarcinoma štitaste žlezde, ili tzv. nodularne hiperplazije žlezde. Adenomi i adenokarcinomi

su češći kod starijih životinja, dok se nodularna hiperplazija tireoideje javlja kod mačaka bilo koje starosti. Klinički znak koji karakteriše hipertireoze kod mačaka je gubitak telesne mase i pored normalnog ili uvećanog apetita sa pojavom polidipsije i poliurije, učestale defekacije, većom količinom fecesa i izmenjenim ponašanjem životinje. Mačke su obično hiperaktivne, sa povremenim znacima agresivnosti, a koncentracija T3 i T4 u krvnom serumu je povišena. Kod pasa sa hipertireoidizmom se retko nalazi povećanje koncentracije tireoidnih hormona u krvnoj plazmi, jer je sposobnost jetre za njihovo eliminisanje iz krvi visoka, a kliničke manifestacije hipertireoze se kod njih vrlo retko pojavljuju, čak i kada postaje funkcionalni tumori tireoidne žlezde.



Slika 86. Poremećaji štitne žlezde i međusobni odnos tireoidnih hormona

Patofiziologija paratireoidne žlezde

Hipofunkcija paratireoidne žlezde ili hipoparatireoidizam

Bolest koja se kod domaćih životinja retko javlja a zabeležena je kod pasa manjih rasa, šnaučeri ili terijeri. Javlja se nakon operacije tireoideje, ako se deo tkiva paratireoideje odstrani ili ošteti. Ukoliko nije značajno narušen krvotok žlezde, ostatak tkiva može da hipertrofira i i da u funkcionalnom smislu, potpuno nadoknadi nastali gubitak. Nedostatak paratireoideje može da bude urođen, kao što je slučaj kod ageneze žlezde.

Kod pasa je zabeležen idiopatski hipoparatireoidizam koji ima imunsku osnovu. Bolest se patohistološki manifestuje kao limfocitni paratireoiditis, sa infiltracijom žlezde limfocitima i plazma ćelijama, koja kasnije dovodi do proliferacije fibroblasta, koji skoro u potpunosti zamenjuju glavne ćelije paratireoideje.

Patofiziološki mehanizam hipoparatiroidoze zasniva se na izostanku regulacione uloge PTH u metabolizmu Ca i nastanku hipokalcemije. Kao posledica smanjenja jonskog Ca u plazmi se javlja povećanje neuromišićne razdražljivosti i pojava tetaničnih grčeva poprečno-prugaste muskulature. Sa ovim poremećajem psi su u početku razdražljivi, nemirni i ataksični, sa povremenim grčevima pojedinačnih mišićnih grupa. Bolest je progresivna i napreduje sa znacima opšte tetanije i napadima konvulzija, a u krvi se istovremeno javlja hipokalcemija i hiperfosfatemija.

Najvažniji oblici hipoparatiroidizma kod domaćih životinja, koji su praćeni hipokalcemijom su peripartalna hipokalcemija mlečnih krava i puerperalna tetanija kod kuja. Peripartalna hipokalcemija mlečnih krava ili puerperalna pareza mlečnih krava je metabolički poremećaj koji se karakteriše pojavom izrazite hipokalcemije i hipofosfatemije koje su praćene parezom odnosno delimičnom paralizom nekoliko dana oko partusa. Puerperalna tetanija kod kuja se javlja ređe u odnosu na pojavu pareze kod mlečnih krava. Najčešće se sreće kod ženki manjih, hiperaktivnih rasa pasa. Javlja se u periodu od 1-3 nedelje nakon partusa, u periodu maksimalne laktacije. U patogenezi puerperalne tetanije kuja do sada nije dokazan značaj poremećaja metabolizma PTH, ali je hipokalcemija osnovni pokretač kliničkih promena kod životinje. Mehanizam nastanka puerperalne tetanije kod kuja razlikuje se u odnosu na mehanizam nastanka puerperalne pareze kod krava. Razlika je u kliničkoj slici, u kojoj kod kuja dominira povišena neuromišićna razdražljivost i tetanični grčevi, a kod mlečnih krava se javlja delimična paraliza skeletne muskulature i muskulature ekstremiteta. Razlika nastaje kao rezultat drugačijeg mehanizma prenosa impulsa u neuromišićnim sinapsama kod ove dve vrste domaćih životinja. Kod krava je oslobađanje acetylholina (Ach) na perifernim sinapsama blokirano usled hipokalcemije, što dovodi do paralize mišića, dok je kod pasa, u uslovima hipokalcemije, oslobađanje Ach na neuromišićnim sinapsama povećano, pa se gubi uticaj jona kalcijuma na potencijal mirovanja ćelijske membrane. Zbog toga se membrana motornih neurona skoro spontano depolarizuje, te dolazi do vremenske sumacije impulsa i pojave tetanije. Stanje životinje se značajno popravlja intravenskim aplikovanjem preparata koji sadrže kalcijum.

Hiperfunkcija paratiroidne žlezde

Ova bolest se javlja zbog hipersekrecije parathormona, koji izaziva povišenu mobilizaciju kalcijuma iz kostiju i dovodi do hiperkalcemije sa generalizovanom fibroznom osteodistrofijom (lat. ostitis fibrosa). Hiperfunkcija paratiroidne žlezde može biti primarni poremećaj, sekundarni poremećaj i pseudohiperparatiroidizam.

Primarni hiperparatiroidizam se najčešće javlja kod starijih pasa zbog adenoma paratiroidne žlezde, koji iz glavnih ćelija nekontrolisano sekretuje velika količina PTH, pri čemu izostaje negativna povratna sprega i inhibicija sekrecije PTH usled hiperkalcemije. Ova autonomna sekrecija PTH značajno utiče na tubulocite u bubrezima, gde sprečava reapsorpciju fosfata, a povećava reapsorpciju kalcijuma. U kostima se, pod uticajem viška PTH, pojačano vrši osteoklastna resorpcija mineralnog dela kostiju ili demineralizacija, dok istovremeno fibrozno vezivno tkivo buja (lat. ostitis fibrosa cystica generalisata). Značajne posledice demineralizacije

kostiju su njihovo slabljenje i laka pojava fraktura, šepavost, ispadanje zuba, ali i hiperostoze upredelu gornje ili donje vilice, usled proliferacije spongiozne kosti. Zbog dugotrajne hiperkalcemije kod pasa dolazi do taloženja kalcijuma u bubrežnim tubulima i urolitijaze. Hiperkalcemija izaziva i gubitak apetita, povraćanje, opstipaciju, depresiju i opštu mišićnu slabost zbog smanjene neuromišićne razdražljivosti. Sniženje praga za reapsorpciju fosfata u tubulima, pod uticajem PTH, dovodi do hipofosfatemije i hiperfosfaturije.

Primarni hiperparatireoidizam se javlja kod mladih pasa rase nemački ovčar sa: hiperkalcemijom, hipofosfatemijom, hiperfosfaturijom, zaustavljanjem rasta, poliurijom, polidipsijom i, difuznim smanjenjem gustine kostiju. Mineralizacija mekih tkiva javlja se u plućima, bubrežima, sluznici želuca, a bolest se nasleđuje i prenosi dominantno-recesivno preko autozomnih hromozoma.

Sekundarni hiperparatireoidizam je posledica nekog primarnog poremećaja u organizmu, hronične insuficijencije bubrega i poremećaja ishrane praćenih narušenom homeostazom kalcijuma u organizmu domaćih životinja.

Renalni oblik hiperparatireoidizma je posledica hroničnih bolesti kao što su glomerulonefritis, intersticijalni nefritis, nefroskeroza ili amiloidoza, sa značajno smanjenom bubrežnom funkcijom. Napredovanjem bolesti bubrega sa smanjenjem glomerulske filtracije dolazi do retencije fosfata i hiperfosfatemije, a porast fosfatemije indirektno stimuliše aktivnost paratireoideje. Oštećeni bubrezi nisu u stanju da u dovoljnoj količini sintetišu vitamin D, koji inhibira sekreciju PTH. Nastaje hiperplazija glavnih ćelija i porast sekrecije parathormona.

Povišena koncentracija PTH u krvnoj plazmi izaziva osteocitnu i osteoklastnu resorpciju kostiju, posebno izraženo u zubnim alveolama i dovodi do klimanja i ispadanja zuba. Kostii gornje i donje vilice omekšavaju, dolazi do njihovog lakog izglobljavanja, krivljenja i slično te se javlja tzv. „gumena vilica“ kod pasa. U manjoj meri se javljaju promene u dugim kostima skeleta, ali se usled subperiostne resorpcije može javiti odvajanje tetiva od periosta, bol u kostima, otežani hod, šepanje i nemogućnost stajanja.

Nutritivni oblik sekundarnog hiperparatireoidizma je posledica kompenzatorne hipersekrecije PTH u slučaju narušene ravnoteže kalcijuma, fosfora ili bilansa vitamina D. Javlja se kao posledica nedovoljne količine kalcijuma u hrani, jer hrana siromašna kalcijuma, i pored njegove maksimalne resorpcije iz digestivnog trakta, dovodi do hipokalcemije, prevelike količina P u hrani sa normalnom ili smanjenom količinom kalcijuma, jer unos veće količine fosfata i njihova resorpcija, utiču na pojavu hiperfosfatemije, koja izaziva sniženja kalcemije i neadekvatne količine vitamina D (D3) koja ima niz negativnih posledica kao i smanjenu intestinalnu resorpciju Ca, što vodi životinju u hipokalcemiju i sekundarni hiperparatireoidizam.

Sekundarna hiperfunkcija paratireoideje je zabeležena kod mladih mačaka koje se hrane uglavnom mesom. Hrana poput goveđeg srca ili jetre ima veoma nisku količinu kalcijuma od 7 - 9 mg/100g, i neadekvatan odnos kalcijuma : fosfata od 1 : 20 do 1 : 50. Mačići kojima se daju takvi mesni obroci pokazuju poremećaje približno 4 nedelje po rođenju.

U kliničkoj slici dominira smanjena pokretljivost, nemogućnost oslanjanja na zadnje ekstremitete i zanošenje pri kretanju. Normalna fizička aktivnost dovede do povrede fraktura jedne ili više kostiju ekstremiteta, kičmenih pršljenova sa uklještenjem nerava i paralizom.

Kod konja se sekundarna hiperparatireoza javlja kada postoji višak P u hrani. U retkim prilikama, u ishrani konja, može se naći veća količina oksalata, koji sa kalcijuma grade nerastvorljive soli i narušavaju odnos kalcijuma Ca:P u korist fosfata. Hiperfosfatemija izaziva hipokalcemiju, i indirektno stimuliše sekreciju PTH. U kliničkoj slici konja sa nutritivnim sekundarnim hiperparatireoidizmom javlja se šepavost, pri čemu su zahvaćeni različiti ekstremiteti, zglobovi su osetljivi, zubi se klimaju i ispadaju, i razvija se progresivna hiperostozna fibrozna osteodistrofija kostiju glave, posebno mandibule, koja izgleda uvećana. Pseudohiperparatireoidizam se najčešće javlja u toku malignih procesa u organizmu sa pojavom hiperkalcemije, hipofosfatemije, hiperkalciurije i povišenog lučenja fosfata mokraćom. Ove promene su većinom rezultat oslobađanja proteina iz maligno izmenjenih ćelija (ektopična sekrecija hormona), koji imaju iste efekte kao parathormon i vezuju se za njegove receptore u ciljnim tkivima.

Poremećaji funkcije kore nadbubrega

Hiperfunkcija kore nadbubrega

Kod pasa se hiperadrenokorticismus klasifikuje na: primarni hiperadrenokorticismus ili Kušingov sindrom, sekundarnu hiperfunkciju kore nadbubrega ili Kušingovu bolest i jatrogeni Kušingov sindrom.

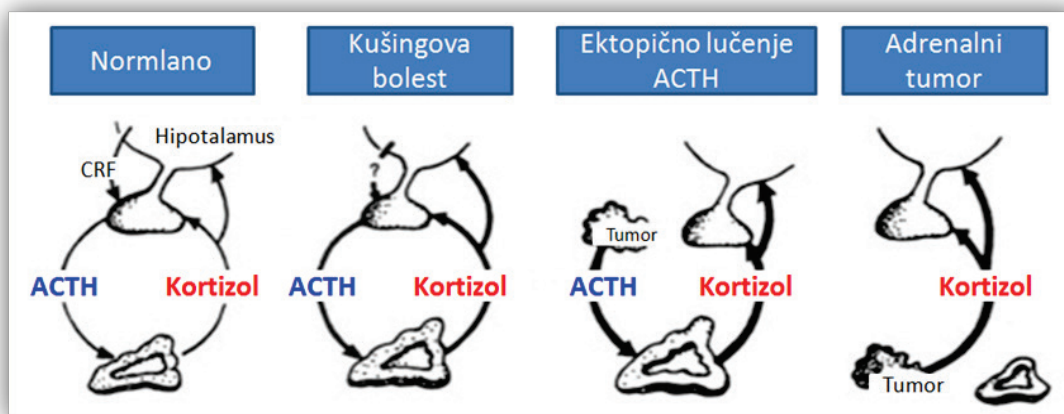
Primarna hiperfunkcija, hiperadrenokorticismus kore nadbubrega ili Kušingov sindrom je poremećaj koji se javlja kao posledica adenoma kore nadbubrega u 10-20% slučajeva i praćen je povišenim lučenjem kortizola. Predstavlja jedan od najčešćih endokrinih poremećaja i javlja kod pasa, ali i kod konja, ali veoma retko, dok se kod drugih vrsta domaćih životinja gotovo uopšte ne dijagnostikuje.

Kušingova bolest ili sekundarna hiperfunkcija kore nadbubrega nastaje zbog funkcionalnog adenoma kortikotropnih ćelija adenohipofize i povišene sekrecije ACTH koja se javlja u 80% slučajeva.

Jatrogeni hiperadrenokorticismus nastaje kada se životinja izlaže visokim dozama sintetskih glukokortikosteroida u dužem vremenskom periodu, što je najčešće pri terapiji alergijskih bolesti pasa. Nakon prestanka aplikovanja može doći do kore nadbubrega, te tako je nastala insuficijencija kore nadbubrega posledica dugotrajnog inhibitornog uticaja visokih doza sintetskih glukokortikosteroida na endogenu sekreciju ACTH. Dolazi do hipoplazije kore nadbubrega, čija se funkcija teško ili nikako ne vraća u normalne okvire.

Hiperadrenokorticismus kod pasa nastaje postepeno i promene se javljaju u velikom broju organskih sistema. U krvnoj plazmi i urinu se nalazi povišena koncentracija kortikola i kortikosterona, a najčešće kliničke manifestacije koje prate pojavu bolesti kod psa su: polifagija, viseći ili pendulirajući abdomen, bilateralna alopacija, hiperpigmentacija kože (lat. calcinosis cutis), atrofija kože koja je tanka sa vidljivim krvnim sudovima, hepatomegalija i masna jetra, slabost i atrofija mišića, trajni anestrus ili atrofija testisa i letargija i depresija. Do

hiperglikemije dovodi višak kortizola, a ona je rezistentna na uticaj insulina. Pojačan katabolizam proteina u koži i mišićima izaziva mišićnu slabost i stanjivanje kože, koja lako puca, nastaju rane, koje teško i sporo zarastaju. U krvi je prisutna hiperlipemija, sa povišenom koncentracijom slobodnih masnih kiselina, a dolazi i do centrifugalne preraspodele masti u organizmu. Zbog slabosti trbušnih mišića, povećanog unosa hrane i taloženja masti u predelu abdomena, javlja se tzv. „viseći“ abdomen. Visoka koncentracija kortizola može, zbog stimulatavnog uticaja na reapsorpciju natrijuma, a sa njom i vode u bubrežima, da dovede do hipervolemije, hipertenzije, hipernatrijemije i hlpokalijemije. Zbog imunosupresivnog uticaja kortizola, osetljivost životinje na različite infektivne agense je povećana, tako da dolazi do pojave bolesti izazvanih oportunistim patogenima. U krvi se javljaju leukocitoza, neutrofilija i limfopenija.



Slika 87. Poremećaji funkcije nadbubrežne žlezde

Hipofunkcija kore nadbubrega, hipoadrenokorticism ili Adisonova bolest

Javlja se kod pasa i mačaka, dok je drugih vrsta domaćih životinja veoma retka pojava. Bolest se češće javlja kod kuja nego kod mužjaka. Insuficijencija kore nadbubrega može da dovede do uginuća životinje. Hipoadhenokorticism se klasifikuje na primarni i sekundarni.

Primarna hipofunkcija kore nadbubrega na osnovu mehanizma nastanka može biti: bilateralna idiopatska atrofija kore nadbubrega koja se javlja u oko 75% slučajeva bolesti ovog tipa, koja verovatno nastaje zbog autoimune reakcije, a karakteriše se nedostatkom sve tri grupe hormona, posledica razaranja žlezde infekcijom, infarktom, neoplazijom i sličnim, uzrokovana obimnim hemoragijama u tkivu nadbubrežne žlezde i „farmakološka“ hipofunkcija, izazvana dugotrajnom supresijom endogene sekrecije ACTH, odnosno dugotrajnom terapijom visokim dozama sintetski glukokortikosteroida.

Sekundarna hipofunkcija kore nadbubrega je rezultat nedostatka ACTH iz adenohipofize i retko se pojavljuje kod domaćih životinja. Hipofunkcija kore nadbubrega može da prouzrokuje

smanjeno zadužavanje Na^+ i vode, kao i smanjeno izlučivanje K^+ i H^+ iz organizma, što dovodi do hiponatrijemije, dehidracije, hipovolemije, hipotenzije, hiperkalijemije, prerenalne azotemije, mišićne slabosti i depresije životinje. Hiperkalijemija može da utiče na funkciju miokarda i da dovede do naglog uginuća životinje zbog zaustavljanja rada srca u sistoli.

Deficit kortizola kod pasa sa primarnim hipoadrenokorticismom se manifestuje gubitkom apetita, povraćanjem, dijarejom, mišićnom slabošću organizma, mršavljenjem, a mogu se javiti znaci kao što su melena, hematoemezis, poliurija i polidipsija, bradikardija, slab puls i gubitak dlake. Često se zbog poremećaja bilansa vode u organizmu hipoadrenokorticism zameni sa akutnom bubrežnom insuficijencijom, jer su neki od ključnih laboratorijskih nalaza jednaki a to su hiponatrijemija, hiperkalijemija, hipohloremija. Postupkom rehidracije promene nastale zbog Adisonove bolesti se moraju u potpunosti eliminisati, da bi se stanje bubrežne insuficijencije samo delimično popravilo. Definitivnu potvrdu dijagnoze Adisonove bolesti daje tzv. "ACTH-stim" test, koji se zasniva na određivanju koncentracije kortizola u krvi pasa pre i posle aplikacije ACTH, što govori o funkcionalnom stanju kore nadbubrega, te ako je nivo kortizola nizak pre i posle aplikovanja ACTH, radi se o primarnom hipoadrenokorticismu.

Poremećaji funkcije srži nadbubrega

Hiperfunkcija srži nadbubrega

Kateholamini se pojačano luče se kod feohromocitoma, tumora koji sintetišu, deponuju i luče kateholamine. Po poreklu nastaju od ćelija srži nadbubrežne žlezde, ali mogu nastati i kao vanadrenalni feohromocitomi, sastavljeni iz hromafinih ćelija ili ćelija simpatičkih ganglija. Najčešće se javljaju kod starih pasa, na desnoj nadbubrežnoj žlezdi i dijagnostikuju se prilikom obdukcije. Kod ljudi je feohromocitom nasledna bolest nastaje usled neoplastične transformacije ćelija APUD sistema. Ovaj tip poremećaja je dijagnostikovao kod pasa, koji se, pored pojave feohromocitoma, karakteriše i pojavom karcinoma tireoideje i hiperplazijom paratireoideje. Medularni feohromocitom kod pasa najčešće je benigne prirode, osim u slučaju kada vrši pritisak na okolne organe (*npr. vena cava caudalis*). Feohromocitom može da sekretuje velike količine kateholamina, ali su kliničke promene relativno nespecifične. Feohromocitom može da sekretuje kateholamin i peptidne hormone: vazoaktivni intestinalni peptid (VIP), adrenokortikotropni hormon (ACTH), kalcitonin ili parathormon (PTH). Obim ektopične sekrecije kateholamina nije u korelaciji sa masom tumora. Klinički pregled ukazuje na postojane neoplazije u trbušnoj šupljini što se vidi palpacijom mase u abdomenu, opstipacije, rentgenskim pregledom, ehosonografijom i drugim, a mogu da se pojave simptomi koji potiču od viška kateholamina u cirkulaciji. Na feohromocitom ukazuju promene u krvi, a to su: hiperglikemija, policitemija i hipertrigliceridemija, a urin je u vidu proteinurija i hematurija.

Poremećaji funkcije muških polnih žlezda

Endokrina hipofunkcija semenika

Endokrina hipofunkcija semenika ili hipogonadizam kod domaćih životinja može biti: primarna i sekundarna.

Primarna hipofunkcija ili hipergonadotropni hipogonadizam, nastaje u slučaju direktnog poremećaja semenika, kada nedostaje sekrecija testosterona. U tom slučaju je u krvnoj plazmi povišena koncentracija gonadostimulina ili GnRH, a njihova aplikacija ne dovodi do porasta nivoa androgena u krvi obolelih životinja. Hipofunkcija se javlja pre ili posle puberteta. U slučaju da hipogonadizam nastane pre puberteta, neće doći do polnog sazrevanja i pojave sekundarnih polnih odlika kod mužjaka. Ukoliko se poremećaj javi kod polno zrelih jedinki mnogo se teže dijagnostikuje, jer su sekundarne polne odlike već formirane i ne dolazi do njihove regresije.

Sekundarni hipogonadizam ili hipogonadotropni hipogonadizam nastaje usled smanjenja ili prestanka sekrecije gonadostimulina adenohipofize. Koncentracija gonadostimulina adenohipofize i testosterona je u tom slučaju smanjena. Ponovljenim aplikacijama gonadostimulina mogla bi se povećati sekrecija testosterona, međutim, ovakva terapija u veterinarskoj praksi nije opravdana. Kod ovakvih stanja preporučuje se određivanje koncentracije prolaktina u krvnom serumu, jer hiperprolaktinemija blokira sekreciju gonadotropina. Inhibicija sekrecije gonadostimulina nastaje i usled dejstva egzogenih androgena, estrogena ili progestagena. Endogena hipersekrecija androgena ili estrogena može nastati u slučaju hiperfunkcije kore nadbubrega ili neoplazije, kao i zbog insuficijencije jetre, kada izostaje inaktivacija ovih hormona.

Kriptorhizam (cryptorchismus) je jedna od najčešćih anomalija u razvoju semenika, a javlja se kada izostaje njihovo spuštanje iz abdomena u skrotum. Obično je samo jedan semenik zaostao u tom procesu što se naziva unilateralni kriptorhizam i smatra se da ovaj poremećaj ima genetsku osnovu. Mnoge genetske anomalije su praćene izostankom spuštanja oba semenika ili bilateralnim kriptorhizmom i za normalno odvijanje ovog procesa potreban je dihidrotestosteon (DHT). Kod životinja sa ovom anomalijom izostaje polni nagon i javlja se neplodnost. U krvnoj plazmi je povišena koncentracija LH, zbog izostajanja inhibitornog dejstva testosterona na sekreciju iz adenohipofize.

Endokrina hiperfunkcija semenika

Javlja se vrlo retko, a može biti: primarna ili sekundarna. Hiperfunkcija semenika kod polno nezrelih mladih jedinki dovodi do pojave preranog polnog sazrevanja (*lat. pubertas praecox*). Kod takvih životinja dolazi do prerane pojave sekundarnih polnih odlika (kod štenaca mladih od 6 meseci ili pastuva mladih od godinu dana), naglašenog telesnog razvoja, uvećanja penisa i pojačanog libida. Ovakve životinje su razdražljive, ćudljive i mršave.

Ako se prikupi seme ovakvih mužjaka, i pri tom se pronađu zreli spermatozoidi, u pitanju je prerano polno sazrevanje, pri čemu je izvor gonadotropina u hipofizi ili postoji njihova ektopična sekrecija iz tumora, koji se razvija na nekom drugom mestu u organizmu.

Ukoliko su semenici atrofični i nije moguće prikupiti spermu (aspermija), uzrok promena je egzogeni tretman androgenima i moguća povišena sekrecija androgena iz kore nadbubrega. Ovakav oblik endokrinog poremećaja naziva se prerani pseudopubertet.

Patofiziologija uklanjanja semenika je vezana za posledice uklanjanja semenika (kastacija, strojenje) kod domaćih životinja a to su izostanak polnog sazrevanja (ako se kastacija izvrši pre puberteta), nedostatak sekundarnih polnih odlika kao što su da petao nema krestu, ne kukuriče; nema grive kod konja. Životinje su manje agresivne i lakše se sa njima radi, usporavanje oksidacionih procesa i smanjenje potrošnje kiseonika u tkivima. Zato kastirani mužjaci lako nagomilavaju rezerve masti i brže se utove. Kastacija se primenjuje u selekcijske svrhe, kada se za priplod oslavljaju samo odabrana grla, ali u cilju suzbijanja nekih polnih zaraznih bolesti kao što su durina i trihomonijaza.

Poremećaji funkcije ženskih polnih žlezda

Endokrina hipofunkcija jajnika

Funkcija jajnika je pod kontrolom hipofize, pa govorimo o: primarnoj i sekundarnoj hipofunkciji jajnika.

Primarni poremećaj funkcije javlja se usled patoloških promena na samim jajnicima, javlja se smanjenje sekrecija estrogena, remeti se formiranje funkcionalnog žutog tela i lučenje progesterona. Ponekad može biti praćena povišenom endogenom sekrecijom gonadostimulina, te se poremećaj može okarakterisati kao hipergonadotropni hipogonadizam. Aplikovanje egzogenih gonadostimulina ne dovodi do pokretanja funkcije jajnika, te se ne menjaju ni sekrecija estrogena ni progesterona (koncentracije u krvi jako niske).

Posledica je genetskog poremećaja, potpuno izostaje polno sazrevanje i prisutna je primarna patološka anetrija. Kod ovog poremećaja ne postoji način pokretanja funkcije jajnika a jedinke se isključuju iz proizvodnje. Uzrok hipogonadizma se često nalazi u poremećenoj funkciji adenohipofize (sekundarna hipofunkcija).

Sekundarna hipofunkcija jajnika nastaje poremećajem osovine hipotalamus-hipofiza i zove se hipogonadotropna hipofunkcija jajnika. Ako poremećaj nastaje pre puberteta, dolazi do izostanka polnog sazrevanja, izostanka pojave sekundarnih polnih odlika i zaostajanja u rastu. Takve jedinke nikad ne ulaze u estrus i postoji primarna patološka anetrija.

Endokrina hiperfunkcija jajnika

Ređe se javlja i deli se na: primarnu i sekundarnu hiperfunkciju. Ukoliko se pre isteka normalnog perioda za polno sazrevanje iz bilo kog razloga aktivira endokrina funkcija jajnika može doći do preranog puberteta (*lat. pubertas praecox*). Aktivira se osovina hipotalamus-hipofiza i započinje sekrecija gonadostimulina (sekundarni poremećaj), koji pokreću sazrevanje folikula uz pojavu estrusnog ciklusa. Ovo je pravi prerani pubertet, za razliku od pseudopuberteta

koji nastaje u slučaju delovanja egzogenih polnih steroida ili njihove preterane endogene produkcije u ćelijama neoplazmi jajnika (primarni poremećaj) ili karcinoma kore nadbubrega. U slučaju preranog pseudopuberteta dolazi do ranog razvoja sekundarnih polnih odlika uz izostanak estrusa.

Virilizam ili maskulinizacija je poseban oblik endokrine hiperfunkcije jajnika, nastaje kada se povišeno luče androgeni. Izvor androgena su neoplazme kore nadbubrega i egzogena aplikacija preparata sa androgenim dejstvom, mogu to biti i progestageni u višku. Višak androgena dovodi do maskulinizacije ženki (kobilica dobija grivu). Estrusni ciklus kod obolelih životinja je neredovan ili u potpunosti izostaje.

Patofiziologija uklanjanja jajnika je posledice uklanjanja jajnika. Kada se polno nezrelim domaćim životinjama odstrane jajnici (ovarijektomija) izostaje pubertet, sekundarni polni organi ostaju nerazvijeni (vagina, uterus, mlečna žlezda), nema estrusnog ciklusa, niti sekundarnih polnih odlika. Slično kao i kod mužjaka, dolazi do usporavanja metabolizma, izostanka libida i smanjenja fizičke aktivnosti. Takve životinje se lakše i brže utove. Stoga se ovarijektomija najčešće primenjuje kod krmača (u individualnom sektoru) kada se želi njihovo isključenje iz priploda i tov. Kod kuja i mačaka je uklanjanje jajnika jedan od načina kako da se trajno reši problem neželjenog parenja i graviditeta.

Poremećaji funkcije endokrinog pankreasa

Endokrini pankreas se kao žlezda sa unutrašnjim lučenjem ne nalazi pod direktnom kontrolom osovine hipotalamus-hipofiza, već mu je aktivnost regulisana koncentracijom glukoze u krvi. Najveći deo endokrinog pankreasa se sastoji od Langerhansovih ostrvaca, koje čine α -ćelije koje luče glukagon, β -ćelije koje luče insulin i amiloidni polipeptid, δ -ćelije koje luče somatostatin i PP ćelije koji je pankreasni polipeptid. U pankreasu se mogu pojaviti i enterohromafilne (EC) ćelije, P koji luče bombesin i G koji luče gastrin. U poremećaje funkcije endokrinog pankreasa se ubrajaju hiperfunkciju praćenu hipersekrecijom određenih hormona i hipofunkciju praćenu hiposekrecijom endokrinog pankreasa (diabetes mellitus).

Hiperfunkcija endokrinog pankreasa

Javlja se kod domaćih životinja, u toku benignih ili malignih neoplazija žlezde. Ovo su retke bolesti koje nalazimo najčešće kod pasa. Hiperfunkcija endokrinog pankreasa javlja se usled jednog od sledeća 3 poremećaja: insulinoma ili hiperinsulinizam, glukagonoma ili gastrinoma.

Insulinom se karakteriše autonomnim i nekontrolisanim lučenjem insulina, zbog čega se glukoza iz krvi vrlo brzo troši i lako nastaje hipoglikemija. Najviše kliničkih manifestacija bolesti nastaje zbog delovanja hipoglikemije na mozak. Akutno sniženje glikemije ispod 2,2 mM dovodi do ispoljavanja znakova bolesti. U kliničkoj slici dominiraju tremor i grčevi mišića, depresija, nagle promene ponašanja, polifagija i koma. Zbog mogućnosti da se mozak adaptira na nizak

nivo glukoze u krvi, hronična hipoglikemija 1,1 - 3,2 mM, kod pasa koji miruju, obično ne dovodi do pojave značajnih neuroloških simptoma bolesti.

Glukagonom je retka pojava kod domaćih životinja. Kod ljudi i pasa se poremećaj, koji se karakteriše hipersekrecijom gastrina, naziva Zollinger-Elisonov sindrom, koji se karakteriše hipertrofičnim gastritisom i ulkusima na želucu, dvanaestopalačnom crevu i sluznici jednjaka. Klinička slika bolesti se manifestuje dijarejom i povraćanjem. Kod pasa se klinička slika glukagonoma može manifestovati superficijalnim nekrolitičkim dermatitisom (SND). U slučaju glukagonoma, pored velikog broja ćelija koje sadrže glukagon, mogu se dijagnostikovati i ćelije koje su imunoreaktivne na insulin, ali izostaju klinički manifestne posledice hiperinsulinizma.

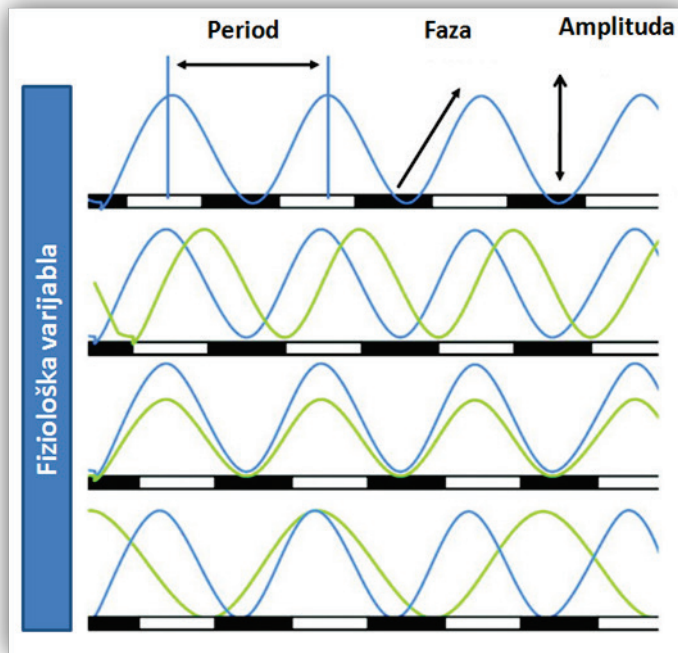
Gastrinomi su vrlo retke vrste neoplazija kod domaćih životinja i o njima ima malo podataka.

Hipofunkcija endokrinog pankreasa je praćena hipoinsulinemijom i hiperglikemijom i javlja se kod insulin zavisnog dijabetes melitusa (poremećaj metabolizma ugljenih hidrata).

Patofiziologija endokrinih žlezda i njihovih hormona u peripartalnom periodu krava

U regulisanju adaptacije metabolizma tokom peripartalnog perioda, ključnu funkciju ima endokrini sistem, mada su u tom procesu značajne uloge kako nervnog, tako i imunskog sistema. Poznat koncept *homeoreze* kao model regulisanja metabolizma u toku laktacije i definisali ga na sledeći način: "orkestrirane i koordinirane promene u metabolizmu tkiva organizma koje su neophodne da se održi njegovo fiziološko stanje". Osnovne karakteristike homeostaze kao principa regulisanja fizioloških funkcija organizma, jesu stalno održavanje određenih parametara unutrašnje sredine organizma u fiziološkim granicama. Za razliku od ovog principa, homeoreza predstavlja funkcionisanje metabolizma u uslovima kada organizam primarno mora da obezbedi određene fiziološke procese, kao što su rast ploda ili laktacija. Tada dolazi do prilagođavanja funkcije svih tkiva na novonastalu situaciju, pri čemu se njihova aktivnost podređuje očuvanju određenog stanja i maksimalnoj funkciji organa koji u tom procesu imaju ključnu ulogu.

Homeoretsko regulisanje bioloških procesa ima tri osnovna obeležja: 1) po svojoj prirodi radi se o hroničnom procesu (regulatorni mehanizam je aktivan satima i danima, za razliku od nekoliko minuta ili sekundi, koliko je potrebno da se određeni parametri vrate u fiziološke okvire aktiviranjem homeostatskog mehanizma), 2) homeoretsko regulisanje istovremeno utiče na veliki broj različitih tkiva čije funkcije, na prvi pogled, nisu međusobno povezane, i 3) ona se ostvaruje kroz izmenjeni odgovor na aktivnost homeostatskog mehanizma regulisanja.



*Slika 88. Homeoretski procesi –
promena u vremenu delovanja stimulus neizmenjenog stimulusa,
promena u jačini stimulusa i promena u dužini delovanja stimulusa*

Metabolička adaptacija organizma kod visoko-mlečnih krava, koja se odigrava u toku prelaza iz stanja kasnog graviditeta u ranu laktaciju, predstavlja veoma jasan primer za manifestaciju sva tri pomenuta obeležja homeoreze. Kao prvo, većina promena koje nastaju u toku adaptacije metabolizma u peripartalnom periodu, kao što je povećana mobilizacija slobodnih masnih kiselina, započinje danima ili čak nedeljama pre nego što će se pojaviti izrazito povećanje potreba za hranljivim materijama u cilju održavanja laktacije. Na drugom mestu, smatra se da mnogobrojne promene u endokrinom sistemu imaju ulogu u započinjanju i održavanju laktogeneze, i ključnu ulogu u tako različitim funkcijama organizma, kao što su započinjanje partusa i izmena metabolizma u masnom tkivu, jetri i skeletnim mišićima. I treće, promenjeni odgovor tkiva na delovanje insulina i kateholamina pod uticajem homeoretskih hormona kao što su estadiol, prolaktin i somatotropin. U tabeli su prikazane promene u koncentraciji hormona regulatora u homeorezi, sa izmenama stepena osetljivosti određenih tkiva i mogućom reakcijom u različitim fiziološkim stanjima kod krava.

Tabela 8. Glavne hormonske i metaboličke promene u graviditetu i ranoj laktaciji
(Ingvarsten i Andersen, 2000)

	Sredina graviditeta	Kasni graviditet	Rana laktacija
Potencijalni homeoretski hormoni			
<i>progesteron</i>	<i>povećava se</i>	<i>smanjuje se</i>	-
<i>placentalni laktogen</i>	-	<i>povećava se</i>	-
<i>Estrogeni</i>	-	<i>povećava se</i>	-
<i>Prolaktin</i>	-	<i>smanjuje se</i>	<i>povećava se</i>
<i>Hormon rasta</i>	-	<i>smanjuje se</i>	<i>povećava se</i>
<i>Leptin</i>	-	-	-
Homeostatski hormoni			
<i>Insulin</i>	-	<i>povećava se</i>	<i>smanjuje se</i>
<i>Glukagon</i>	-	-	-
<i>CCK i somatostatin</i>	-	-	-
Osetljivost tkiva			
<i>Insulin</i>	<i>povećava se</i>	<i>smanjuje se</i>	<i>smanjuje se</i>
<i>Kateholamini</i>	-	<i>povećava se</i>	<i>povećava se</i>
Odgovor tkiva			
<i>Insulin</i>	-	<i>smanjuje se</i>	<i>smanjuje se</i>
<i>Kateholamini</i>	<i>smanjuje se</i>	<i>povećava se</i>	<i>povećava se</i>
Jetra			
<i>Glukoneogeneza</i>	-	-	<i>povećava se</i>
<i>Ketogeneza</i>	-	-	<i>povećava se</i>
Masno tkivo			
<i>Lipogeneza</i>	<i>povećava se</i>	<i>smanjuje se</i>	<i>smanjuje se</i>
<i>Esterifikacija SMK</i>	<i>povećava se</i>	<i>smanjuje se</i>	<i>smanjuje se</i>
<i>Lipoliza</i>	-	<i>povećava se</i>	<i>povećava se</i>
<i>Korišćenje glukoze</i>	-	<i>smanjuje se</i>	<i>smanjuje se</i>
Skeletni mišići			
<i>Sinteza proteina</i>	-	<i>smanjuje se</i>	<i>smanjuje se</i>
<i>Razgradnja proteina</i>	-	<i>povećava se</i>	<i>povećava se</i>
<i>Korišćenje glukoze</i>	-	<i>smanjuje se</i>	<i>smanjuje se</i>

Hormoni tireoidne žlezde – Koncentracija hormona tireoidne žlezde u periodu pred partus kod krava je relativno visoka, da bi nakon partusa nastao značajan pad njihove koncentracije u krvnoj plazmi. Koncentracija tiroksina u periodu dve do tri nedelje posle partusa je niska i sniženje nivoa tireoidnih hormona u postpartalnom periodu verovatno nije uzrokovano smanjenom sekrecijom tireostimulirajućeg hormona (*TSH*) iz hipofize. Koncentracija hormona tireoidne žlezde je u negativnoj korelaciji sa proizvodnjom mleka kod krava. Eksperimenti sa aplikacijom goveđeg somatotropnog hormona (*bSH*) negravidnim kravama holštajn rase u toku laktacije, pokazali su da se aktivnost enzima tiroksin-5-monodejodinaze u tkivu mlečne žlezde skoro dvostruko povećava. Pretpostavlja se da je ova povišena konverzija biološki manje aktivnog T_4 u znatno aktivniju formu hormona (T_3) jedan od načina kako može da se ostvari homeoretsko dejstvo hormona rasta (*bSH*). Povišeno lučenje somatotropina izaziva kod krava u

toku laktacije stanje relativnog hipotireoidizma, dok se istovremeno održava eutireoidno stanje mlečne žlezde, što obezbeđuje njenu prioritetnu ulogu u metabolizmu. Takođe se navodi da je smanjena sekrecija T₄ na početku laktacije, odraz homeoretske adaptacije na negativan energetske bilans koji se uvek javlja u postpartalnom periodu. Istovremeno se ističe da bi to mogao da bude jedan od ključnih procesa u prilagođavanju perifernih tkiva na povećane metaboličke zahteve mlečne žlezde.

Trijodtrironin (T₃) i tiroksin (T₄) su hormoni štitaste žlezde. Sinteza i sekrecija tireoidnih hormona je pod direktnom kontrolom tireostimulirajućeg hormona (TSH) adenohipofize, a regulacija lučenja je zasnovana na principima negativne povratne sprege. Glavna metabolička funkcija hormona tireoideje je stimulacija korišćenja ATP-a, s tim i potrošnja kiseonika putem oksidativne fosforilacije. Ovaj učinak se opaža u svim organima osim u mozgu, retikulo-endotelnom sistemu i gonadama. Kod hiperfunkcije tireoidne žlezde i povećanja koncentracije tireoidnih hormona u krvi dolazi do intenziviranja oksidativnih procesa u organizmu, što se ispoljava u povećanom iskorišćavanju energetskih prekurzora u tkivima.

Tireoidni hormoni inhibišu uzajamno povezane procese razlaganja izvora energije (oksidacije) i sinteze visoko-energetskih fosfata, kao što je adozin-trifosfat (ATP). Pretvaranje ATP u ADP i obratno je neposredan put izmene energije u procesima bioloških oksidacija koji spaja anaboličke i kataboličke reakcije. U hipertireoidizmu ova inhibicija ima za posledicu oslobađanje energije u velikom procentu u obliku toplote koja je izgubljena za potrebe organizma. Nasuprot tome, niske nivoe tireoidnih hormona prate usporen promet i sniženi bazalni metabolizam.

Na metabolizam masti tireoidni hormoni mogu da utiču i katabolički i anabolički. Tireoidni hormoni zajedno sa glukokortikosteroidima i kateholaminima utiču na razgradnju lipida i proteina u telesnim depoima, što dovodi do porasta slobodnih masnih kiselina, kao i amino-kiselina u krvi. Osim toga tireoidni hormoni, kao i insulin i IGF-1, imaju vrlo značajnu anaboličku ulogu u metabolizmu masti i proteina.

Tireoidni hormoni povećavaju resorpciju glukoze iz creva i stimulišu njeno razlaganje u mišićima, sprečavaju sintezu masnih kiselina od ugljenih hidrata, stimulišu razgradnju masti i sprečavaju njeno deponovanje u jetri.

Utvrđeno je da tiroksin potpuno smanjuje sadržaj masti u jetri, odnosno da tireoideoktomija, naprotiv, uzrokuje povećanje ukupnih lipida u jetri.

Uloga, tireoidnih hormona je veoma značajna kod visoko-mlečnih krava. Utvrđeno je da su kod krava sa visokom mlečnošću značajno niže vrednosti koncentracije trijodtironina i tiroksina u krvi u odnosu na vrednosti kod krava sa niskom mlečnošću ili kod krava u periodu zasušenja sve do teljenja. Nedovoljno unošenje energije, kao i negativni energetske bilans su usko povezani sa smanjivanjem koncentracije tiroksina u krvi, a posebno trijodtironina u peripartalnom periodu kod mlečnih krava. Niski nivoi trijodtironina i tiroksina u krvi tokom laktacije kod krava posledica smanjene aktivnosti tireoidne žlezde, posredstvom hipotalamo-hipofizne osovine uzrokovane stanjem visoke produkcije mleka. Kod mlečnih krava je utvrđeno da su koncentracije trijodtironina i tiroksina u krvi niže kod krava u laktaciji u odnosu na krave

kod kojih mlečna žlezda nije aktivna . Takođe, koncentracije trijodtironina i tiroksina su stalno niže kod krava sa većom produkcijom mleka u odnosu na krave sa manjom produkcijom mleka. Razlike su bile statistički značajne i to od 40 - 305 dana laktacije. Smatra se da relativno niske koncentracije trijodtironina i tiroksina u krvi visoko-produktivnih krava, mogu biti posledica razlika u energetsom metabolizmu između visoko-produktivnih i nisko-produktivnih krava. U skladu sa tim ustanovljena je pozitivna korelacija između nivoa tireoidnih hormona i bilansa energije. U periodima oko partusa kod krava je nedovoljno unošenje energije i prisutan je negativan bilans energije, što je usko povezano sa smanjivanjem nivoa tiroksina, a posebno trijodtironina u krvi kod visoko-mlečnih krava.

Brzina lučenja tireoidnih hormona, koja se smanjuje početkom laktacije, ključni je proces u adaptaciji perifernih tkiva pri smanjenom prometu energije, usled potrošnje energije, koja se najviše koristi za potrebe mlečne žlezde. U uslovima izraženog negativnog bilansa energije i povećane mobilizacije masti u peripartalnom periodu, visoko-produktivne mlečne krave vrlo često oboljevaju od acetonemije i kod njih je utvrđen vrlo nizak nivo trijodtironina i tiroksina u krvi.

Nađene su značajno niže vrednosti tireoidnih hormona u krvi krava koje su obolele od ketoze i masne jetre u odnosu na zdrave životinje u peripartalnom periodu. U uslovima smanjenog nivoa tireoidnih hormona u krvi kod mlečnih krava može doći do poremećaja metabolizma masti i ugljenih hidrata u jetri, što vrlo često dovodi do nakupljanja lipida u hepatocitima i nastanka masne infiltracije i degeneracije ćelija jetre, kao i intenziviranja procesa ketogeneze. Masna infiltracija i degeneracija ćelija jetre u peripartalnom periodu u uskoj negativnoj korelaciji sa koncentracijama tiroksina i trijodtironina u krvi kod mlečnih krava.

Insulin – Nesumnjivo je da insulin ima udela u adaptaciji organizma krave u toku peripartalnog perioda, posebno u preraspodeli hranljivih materija i njihovom usmeravanju prema mlečnoj žlezdi, na početku laktacije. Koncentracija insulina u krvnoj plazmi kod krava je visoka pre partusa, da bi se u periodu od desetog do petog dana pred partus moglo da ustanovi njeno postepeno opadanje, nakon čega sledi veliko variranje njegove koncentracije u krvi u vreme od petog dana pred partus do samog porođaja kod krava. Nakon toga, koncentracija insulina u plazmi je relativno niska, mada se uočava tendencija porasta u periodu od partusa do desetog dana postpartalno.

Ispitivanja kod krava su ukazala da se u kasnom graviditetu povećava rezistencija perifernih tkiva prema insulinu, a smanjuje se i odgovor pankreasa na stimuluse, pa se kod intravenskog glukoza tolerans testa dobija značajno manja insulinemija kod krava u ranoj laktaciji u poređenju sa kravama u kasnijim periodima laktacije. Iako kod preživara glukoza nije najvažniji prekursor u sintezi masnih kiselina, promene u vidu smanjenog iskorišćavanja glukoze u perifernim tkivima verovatno su posledica smanjivanja osetljivosti masnog tkiva, jer je glukoza neohodna u sintezi glicerol-3-fosfata i esterifikaciji masnih kiselina, kao i za dobijanje NADPH koji je potreban za sintezu masti. Gotovo potpuni prestanak sinteze masti se javlja sa početkom laktacije u masnom tkivu kod govoda i prati ga niska koncentracija insulina u krvnoj plazmi. U to vreme se smanjuje osetljivost masnog tkiva prema insulinu u *in vitro* uslovima i to

kako u pogledu korišćenja glukoze i acetata tako i u pogledu sinteze masnih kiselina. Dalja ispitivanja su potvrdila da u toku ranog perioda laktacije (dve do četiri nedelje posle partusa) kod preživara postoji umereni stepen rezistencije masnog i mišićnog tkiva prema insulinu, što utiče na povećanu mobilizaciju masti i amino-kiselina, štedeći na taj način glukozu koja je neophodna za sintezu laktoze mleka. Nivo insulina može da ima uticaj i na količinu proteina u mleku. Novija istraživanja su ukazala da porast koncentracije insulina u krvi uz istovremenu infuziju glukoze kako bi se glikemija održavala na relativno visokom nivou, kod krava uzrokuje porast koncentracije proteina u mleku. Ovakvi rezultati govore u prilog mogućnosti da se manipulacijom hormonalnim statusom krava, ishranom i genetskim osobinama može da utiče na kvalitet proizvedenog mleka, koje će svojim osobinama i sastavom da zadovolji specifične potrebe određenih kupaca.

Insulin je hormon koji se sintetiše u B-ćelijama endokrinog pankreasa i ima vrlo značajnu ulogu u metabolizmu organskih materija, naročito ugljenih hidrata i masti.

Insulin primarno utiče na periferna tkiva (mišići, depoi masti), tako što olakšava zadržavanje i iskorišćavanje glukoze. Osim toga u masnom tkivu stimuliše deponovanje masti u obliku triglicerida. Mada je ovaj proces kod preživara manje značajan, insulin se smatra glavnim anaboličkim hormonom.

Insulin stimuliše lipogenezu u masnom tkivu, tako što obezbeđuje neophodne količine acetyl-CoA i NADPH koji su potrebni za sintezu masnih kiselina i održava optimalnu aktivnost enzima acetyl-CoA-karboksilaze koji katalizuje pretvaranje acetyl-CoA u malonil-CoA .

Insulin je značajan inhibitor lipolize u jetri i masnom tkivu i prema tome ima indirektan anaboličan učinak. To je zbog toga što insulin smanjuje koncentraciju tkivnog cAMP, i što inhibiše delovanje hormon senzitivne lipaze. Zbog svega ovog insulin dovodi do smanjivanja koncentracije slobodnih masnih kiselina u krvi. Insulin koči senzitivnu lipazu i zahvaljujući tome inhibira mobilizaciju masnih kiselina iz depoa. Ova uloga insulina dokazana je kod preživara. Naime, kod preživara insulin inhibira lipolizu, stimuliše sintezu masnih kiselina i omogućava konverziju acetata, butirata i propionata u masti.

Opisana je uloga insulina u pretvaranju ugljenih hidrata u mast, odnosno aktiviranju enzimskih sistema koji učestvuju u sintezi masti iz glukoze, odnosno acetata. Insulin stimuliše deponovanje energetskih jedinjenja (mast, glikogen) i sintezu proteina, naročito u masnom i mišićnom tkivu, a inhibiše degradaciju proteina i lipida u ćelijama jetre.

Posebno je značajna uloga insulina u metabolizmu masti i ugljenih hidrata kod preživara za vreme povećanih metaboličkih zahteva, odnosno u periodima graviditeta i početkom laktacije. Kod krava u laktaciji dolazi do smanjivanja koncentracije insulina u krvi, zbog čega dolazi do usmeravanja prekurzora ka mlečnoj žlezdi i time njihovog većeg iskorišćavanja za sintezu sastojaka mleka. Takođe je utvrđena negativna korelacija između koncentracije insulina u krvi i proizvodnje mleka, a značajno pozitivnu sa povećanjem telesne mase. U uslovima povišene insulinemije postoje sve pogodnosti da se značajan deo prekurzora usmeri za sintezu telesne masti i time umanju nivo aktivnosti mlečne žlezde u pogledu lučenja maksimalne količine mleka, a to je posledica manje osetljivosti mlečne žlezde na delovanje insulina u odnosu na masno tkivo.

Koncentracije insulina i glukoze u krvi u poslednje 3 nedelje graviditeta veće nego posle porođaja, a da je sasvim obrnut slučaj za koncentracije slobodnih masnih kiselina.

Postoji značajna negativna korelacija između koncentracija insulina i slobodnih masnih kiselina u puerperijumu kod krava i smatraju da snižavanje koncentracije insulina u krvi u puerperijumu omogućava prelazak organizma na masne kiseline kao glavno metaboličko gorivo. Napočetku laktacije u uslovima hipoinsulinemije i negativnog bilansa energije dolazi do lipomobilizacije, praćenom hiperlipidemijom, hiperketonemijom i povećanom koncentracijom slobodnih masnih kiselina u krvi. Ovaj proces je posebno značajan kod ketoznih krava kod kojih su utvrđene niže vrednosti insulina u odnosu na zdrave krave u puerperijumu i kod kojih se kao posledica toga pojačava lipomobilizacija, a velike količine masnih kiselina u jetri koriste za stvaranje ketonskih tela. Zbog toga je u krvi ketoznih krava pored hipoinsulinemije prisutna hiperlipidemija, hipoglikemija i hiperketonemija. To su osnovni razlozi što se danas pretpostavlja da sniženje koncentracije insulina u krvi ispod fizioloških vrednosti u periodima posle teljenja ima vrlo važnu ulogu u mobilizaciji masti, koja za posledicu može da ima nastajanje pospartalnih metaboličkih oboljenja, kao što su ketoza i masna jetra.

Pad koncentracije insulina u krvi na početku laktacije dovodi se u vezu sa negativnim bilansom energije koji je prisutan kod mlečnih krava. Nađena je značajno niža vrednost insulina u krvi 30. dana laktacije kod visoko-produktivnih mlečnih krava, i to kod onih kod kojih je energetska disbalans izraženiji u odnosu na krave sa niskom proizvodnjom mleka.

Utvrđeno je da kod visoke insulinemije ili prilikom davanja insulina kod krava u laktaciji, dolazi do povećanja telesne mase i smanjivanja proizvodnje mleka i sadržaja mlečne masti, dok se pri tome povećava količina proteina u mleku. U skladu sa ovim je i dokazana značajna pozitivna korelacija između nivoa insulina u krvnom serumu i bilansa energije.

Promene koncentracije insulina u krvi krava su u korelaciji sa promenom koncentracije glukoze u krvi (hipoglikemija), a što je u skladu sa pretpostavkom da kod krava na početku laktacije, kada nastupa negativan bilans energije dolazi do pojave metaboličkih oboljenja kao što su ketoza i masna jetra, verovatno kao posledica nedovoljne količine raspoložive glukoze. Naime, krave koje oboljevaju od ketoze u većini slučajeva imaju sniženu koncentraciju insulina u krvi i hipoglikemiju u odnosu na zdrave životinje, što može da ukaže na prilagođavanje organizma na smanjeno snabdevanje glukozom. Takođe, kod mlečnih krava na početku laktacije, kod kojih je utvrđena masna infiltracija i degeneracija ćelija jetre, koncentracija insulina je značajno niža u odnosu na zdrave krave. Autori smatraju da je hipoinsulinemija prisutna u peripartalnom periodu u skladu sa negativnim bilansom energije i da podstiče razvoj masne jetre, pošto tada nastupa intenzivna lipoliza u masnom tkivu, što dovodi do oslobađanja velikih količina slobodnih masnih kiselina u cirkulaciju, a kao posledica toga se povećava ketogeneza i lipogeneza u jetri.

Insulinu sličan faktor rasta I (IGF-I) – Faktor rasta sličan insulinu (IGF-I) sintetiše se u jetri pod uticajem somatotropina i ova stimulacija predstavlja temelj osovine STH - IGF-I. Period rane laktacije kod krava karakteriše dugotrajni negativni energetska bilans i za to vreme jetra postaje neosetljiva na delovanje STH, što uzrokuje izraženo smanjenje koncentracije IGF-I u cirkulaciji. Pad koncentracije IGF-I u cirkulaciji započinje dve nedelje pred partus, kada

istovremeno nastaje sniženje koncentracije insulina. U isto vreme koncentracija hormona rasta u krvi menja se suprotno insulinu i IGF-I. Pojava da hormon rasta u to vreme ne može da stimuliše sintezu i sekreciju IGF-I u jetri naziva se "rezistencija na STH". Poznato je takođe da se broj receptora za STH u jetri nalazi u pozitivnoj korelaciji sa koncentracijom IGF-I u krvnoj plazmi i nivoom ishrane i čini se da je koncentracija ovih receptora jedan od važnih regulatornih mehanizama koji određuju aktivnost osovine STH - IGF-I. Insulin je glavni regulator sekrecije IGF-I u jetri. Infuzija insulina u toku perioda negativnog energetskeg bilansa kod krava na početku laktacije uzrokuje vrlo izražen porast koncentracije IGF-I u krvnoj plazmi, koji prati povećanje broja receptora za STH i iRNK za IGF-I u jetri. Izgleda da insulin direktno utiče na ekspresiju gena za IGF-I u jetri. Istovremeno je smanjena sinteza IGF-I vezujućeg proteina-2 (IGFBP-2), dok je statistički značajno povišena koncentracija IGFBP-3, čime se produžava poluživot IGF-I u cirkulaciji. Ukoliko bi se modifikovao model na taj način da on odražava stanje adaptacije energetskeg metabolizma u postpartalnom periodu, onda bi se kao ključni faktor mogla da izdvoji hipoinsulinemija, koja ima kao posledicu smanjenje broja receptora za hormon rasta i ekspresiju gena za IGF-I u jetri. Posledica tog stanja jeste sniženje koncentracije IGF-I i porast STH u krvnoj plazmi, što u kombinaciji sa povećanim brojem receptora za hormon rasta u masnom tkivu uzrokuje lipomobilizaciju i veće preusmeravanje energije prema mlečnoj žlezdi. Odnos insulinemije, STH i IGF-I u periodu negativnog bilansa energije prikazan je u slici 30.

Glukagon – Hormoni koji imaju najveći uticaj na regulisanje glikemije u uslovima homeostaze su insulin i glukagon. Glukagon predstavlja antagonist insulinu i utiče na sprečavanje pojavljivanja hipoglikemije. Koncentracija glukagona u krvi ugojenih krava u vreme partusa je niska, i dalje se snižava kod ketonemije. Glukagon ima lipolitičko i ketogeno dejstvo u više vrsta nepreživara, ali ovi efekti ne moraju da se manifestuju kod preživara. Ispitivanje *in vitro* masnog tkiva ovaca i tovnje junadi, pokazalo je da glukagon nema lipolitički efekat. Parenteralnom aplikacijom glukagona (14 dana) u toku indukcije masne jetre za vreme puerperijuma (14 do 42 dana posle partusa) kod mlečnih krava nastaju sledeće promene: glikemija se povećava za 142 posto u odnosu na glikemiju kod kontrolnih jedinki; količina triglicerida u jetri se snižava za 71 posto; količina glikogena u jetri u početku se smanjuje (sa 1 posto u vremenu šestog dana posle partusa, na 0,5 posto posle dva dana tretmana glukagonom), da bi do kraja tretmana porasla na 3,7 posto u odnosu na 1,6 posto kod kontrolnih jedinki; koncentracija β -hidroksi-butirata i slobodnih masnih kiselina u krvnoj plazmi se smanjuje pod uticajem glukagona. Kratkotrajna (3,5 časova) infuzija glukagona kod krava u sredini laktacije uzrokuje smanjenje ekspresije enzima fosfoenol-piruvat karboksikinaze (PEPCK) (sadržaj *iRNK* za *PEPCK* se snižava), koji ima jednu od ključnih uloga u procesu glukoneogeneze. Ovakav nalaz je u suprotnosti sa poznatom ulogom glukagona ili cikličnog adenzin-mono-fosfata (*cAMP*) kao aktivatora transkripcije enzima *PEPCK*, ali verovatno može da se protumači istovremenim vrlo izraženim porastom koncentracije endogenog insulina za vreme infuzije glukagona. Ispitivanjem *in vitro* je ustanovljeno da je kod životinja insulin snažan inhibitor transkripcije gena za *PEPCK*. Postoji recipročni odnos između stepena ekspresije gena za

PEPCK i koncentracije insulina u krvnoj plazmi krava u laktaciji. Šta više, i pored infuzije farmakoloških doza glukagona ekspresija gena za *PEPCK* je snižena, što ukazuje na dominantnu ulogu insulina kao inhibitora transkripcije *PEPCK* gena. Posle kratkotrajne infuzije glukagona povećava ekspresija gena za enzim piruvat-karboksilazu (*PC*), koji je još jedan od ključnih enzima u procesu glukoneogeneze. Porast ekspresije ovog enzima, slično povećanju ekspresije gena za *PEPCK*, ustanovljen je u toku gladovanja i dijabetesa. Ovaj nalaz ukazuje da glukagon ili *cAMP* stimuliše ekspresiju gena za *PC* (povećava količinu *iRNK* za *PC*), a da pri tome insulin ne utiče značajno na ovaj proces. Međutim za definitivni zaključak o ovom mehanizmu uticaja glukagona na proces glukoneogeneze još uvek je rano.

Glukagon može da deluje stimulatивно na proces glukoneogeneze na više načina: glukagon utiče na povećanje preuzimanja amino-kiselina iz krvi od strane jetre; glukagon deluje na povećanje stepena oksidacije *slobodnih masnih kiselina* u jetri i izolovanim hepatocitima, utičući time na povećanje koncentracije intracelularnog acetyl-KoA koji aktivira enzim *PC*; aktivnost enzima *PC* se povećava pod uticajem glukagona.

Navedeni uticaji glukagona dovode do povećanja količine oksal-acetata, koji predstavlja supstrat za delovanje enzima *PEPCK*, što u jetri uzrokuje porast njegove aktivnosti i stepena glukoneogeneze. Kod enzima *PEPCK* treba još jednom da se naglasi da je primarno regulisanje njegove aktivnosti na nivou ekspresije *iRNK* gena. Na taj način, smanjenje ekspresije gena za *PEPCK* u uslovima infuzije glukagona, koja dovodi do porasta glikemije i insulinemije, odražava postojanje osetljivog hormonalnog regulatornog mehanizma, čiji je cilj da se uravnoteži povećanje glukogenolize i glukoneogeneze u takvom stanju organizma. Treba napomenuti da kortizol pojačava dejstvo glukagona na proces glukoneogeneze u hepatocitima kod mlečnih krava (permissivni efekat).

Glukokortikosteroidi – Kod goveda je kortizol glavni glukokortikosteroid koji se sintetiše u kori nadbubrega. Nivo kortizola u cirkulaciji za vreme graviditeta je relativno nizak, sve do pred sam partus kada nastaje izražen porast njegove koncentracije u krvi. Kod goveda je moguće da se obavi hormonalna indukcija laktacije kod junica pre puberteta, aplikovanjem kombinacije estrogena, progesterona i sintetskih glukokortikosteroida. Kortizol je potreban za diferentovanje tubulo-alveolarnog sistema u mlečnoj žlezdi. Injekcija glukokortikosteroida kod krava koje nisu u laktaciji može da započne sekreciju mleka, ali je količina izlučenog mleka veća ukoliko je viši nivo prolaktina. Porast koncentracije kortizola koji nastaje pred partus, međutim, nije pravovremen sa stanovišta definicije homeoreze, odnosno nastaje prekasno da bi moglo da se govori o značajnom uticaju kortizola na preraspodelu telesnih rezervi u periodu rane laktacije. Ispitan je uticaj proizvodnje mleka i metaboličkog statusa krava na funkciju osovine hipotalamus-hipofiza-kora nadbubrega (*HPA* osovina) u postpartalnom periodu i ustanovljeno je da su visoka mlečnost i izraženi negativni energetski bilans povezani sa: 1) povišenom reaktivnošću hipofize, što se manifestuje višom osnovnom (bazalnom) koncentracijom adrenokortikotropnog hormona (*ACTH*) i povišenom sekrecijom *ACTH* posle aplikacije kortikotropnog-releasing faktora (*CRF*) i 2) smanjenom aktivnošću kore nadbubrega, ispoljenom u vidu manjeg stepena sekrecije kortizola nakon aplikacije egzogenog *ACTH*.

Jedan od mogućih načina uticaja kortizola na regulisanje energetskeg metabolizma u toku peripartalnog perioda jeste preko tkivnog hormona leptina. Ispitivanja *in vitro* su pokazala da leptin smanjuje sekreciju kortikosteroida pod uticajem *ACTH*, bez uticaja na proliferaciju ćelija. U periodu pred partus, zabeležena je značajna pozitivna korelacija između koncentracije leptina i kortizola u krvnoj plazmi ovaca. Adrenelektomija kod fetusa ovaca sprečava ontogenetski porast koncentracije leptina u krvnoj plazmi. Kortizol kod primata, kao i terapija sintetskim glukokortikosteroidima deluje sinergetski sa insulinom i direktno stimuliše sintezu leptina u adipocitima. Međutim, izgleda da kortizol nema direktnu ulogu u povišenju koncentracije leptina u serumu kod gojaznih ljudi. U masnom tkivu enzim 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaza modulira koncentraciju glukokortikosteroida tako što ih reaktivira iz neaktivnih metabolita, što može da bude značajan faktor u regulisanju sinteze i lučenja leptina. Kod goveda su adipociti takođe osetljivi (ali verovatno manje nego kod ljudi) na stimulatívni uticaj glukokortikosteroida u produkciji leptina. Terapija deksametazonom izaziva porast koncentracije leptina u krvnoj plazmi u trajanju od 24 do 48 časova. Nasuprot tome, kod krava koje nisu u laktaciji aplikovanje deksametazona (44 mg/kg/dan) u trajanju od 10 dana dovodi do povišenja koncentracije glukoze i insulina, sniženja nivoa IGF-I i IGF-II, ali nema uticaja na koncentraciju leptina u krvnoj plazmi. Međutim, postoje razlike u mogućnosti odgovora na tretman deksametazonom u zavisnosti da li su krave u ranoj laktaciji ili periodu zasušenja. Jednokratna aplikacija deksametazona (60 mg/kg/dan) kod krava u postpartalnom periodu vrlo brzo uzrokuje sniženje koncentracije *ACTH* i kortizola i izaziva umereno povišenje koncentracije insulina i leptina. Ovi rezultati ukazuju da se uloga kortizola kao homeostatskog hormona u metaboličkoj adaptaciji tokom peripartalnog perioda još uvek ne može sasvim jasno da utvrdi, ali da će istraživanja međusobne zavisnosti leptina, *HPA* osovine kao i osovine *STH - IGF-I* u budućnosti dati jasnije dokaze o njegovom dejstvu na energetskeg metabolizam krava u peripartalnom periodu.

Osnovna fiziološka uloga kortizola je u regulaciji metabolizma organskih materija. Kod preživara kortizol ima važnu ulogu u regulisanju procesa glukoneogeneze i deponovanju glikogena u jetri, kako kod normalno hranjenih tako i gladnih životinja. Na metabolizam masti kortizol ima pretežno kataboličku ulogu. Visoke koncentracije *ACTH*, odnosno kortizola u krvi stimulišu razlaganje masti u masnom tkivu. Kao posledica toga nastaje hiperlipidemija, hiperholesterolemija i povećanje koncentracija slobodnih masnih kiselina u krvi. I kod krava je dokazano da pri davanju *ACTH* ili glukokortikosteroida dolazi do povećanja koncentracije slobodnih masnih kiselina u krvi. Smatra se da ovi hormoni direktno ili indirektno pospešuju oslobađanje masnih kiselina iz masnog tkiva.

Osim toga, glukokortikosteroidi smanjuju ulazak i iskorišćavanje glukoze u masnom tkivu i tako smanjuju stvaranje glicerola. Pošto je glicerol potreban za ponovnu esterifikaciju masnih kiselina, smanjenje količine glicerola rezultira mobilizacijom masnih kiselina iz masnog tkiva i povećanjem njihove koncentracije u krvi. Ipak, najznačajnije delovanje glukokortikosteroida na metabolizam masti se ogleda u stimulisanju lipolitičkog delovanja kateholamina i hormona rasta (permissivno delovanje). Zapravo lipolitička aktivnosti ovih hormona je daleko slabija ako istovremeno nisu prisutni i glukokortikosteroidi u dovoljnim količinama. O tome govori i

činjenica da u odsustvu glukokortikosteroida ni jedan hormon ne prouzrokuje značajnije intenziviranje lipolize.

Suprotno ovome, glukokortikosteroidi povećavaju lipogenetsko delovanje insulina kada se insulin nalazi u povećanim koncentracijama u krvi, mada ovi hormoni ispoljavaju antagonistički efekat na iskorišćavanje glukoze u masnom tkivu. Kod stanja hipoinsulinizma kortizol stimuliše lipolizu i dovodi do hiperlipidemije i ketonemije.

Kod goveda je utvrđeno da kortizol inhibiše proces glukolize i tako smanjuje lipogenezu u jetri. Takođe, smatra se da glukokortikosteroidi imaju direktan lipolitički učinak na metabolizam masti u jetri, jer ovi hormoni dovode do oslobađanja masnih kiselina iz izolovanih hepatocita. U skladu s tim je i podatak, da hormon rasta, ACTH i kortizol koče sintezu masti u jetri. Može se reći, da učinak ACTH i glukokortikosteroida podrazumeva stimulatívno delovanje na mobilizaciju masti u masnom tkivu i istovremeno sprečava aktivnosti dehidrogenaze masnih kiselina u hepatocitima.

Kod mlečnih krava za vreme graviditeta i laktacije glukokortikosteroidi imaju vrlo značajnu ulogu. Naime, svojom izraženom glukoneogenetskom funkcijom obezbeđuju pravilno snabdevanje ploda i mlečne žlezde potrebnim količinama glukoze, a svojom lipolitičkom ulogom obezbeđuju dovoljnu količinu energetske prekurzora za razvoj ploda i produkciju mleka.

Sama činjenica da visoke koncentracije kortizola pojačavaju lipolitička dejstva drugih hormona, ukazuje da visoke koncentracije kortizola u vreme teljenja mogu uticati na povećanu lipolizu, koja se manifestuje lipomobilizacijom i nakupljanjem masti u ćelijama jetre.

Graviditet i laktacija ne utiču na dnevna kolebanja koncentracije hormona u krvi, mada je utvrđeno da je dnevna koncentracija kortizola veća kod gravidnih životinja.

Koprowski i Tucker (1973) su pokazali da je koncentracija kortizola u krvi kod visoko-produktivnih mlečnih krava niža u poslednja tri meseca graviditeta, da bi se tako nizak nivo održao i u prvom mesecu laktacije, a onda, kako laktacija napreduje koncentracija kortizola u krvi se postepeno vraća na prvobitno više vrednosti. Do povećane koncentracije kortizola u krvi dolazi nekoliko dana pre i na sam dan partusa, što se smatra posledicom stresa u tom periodu, odnosno prilagođavanja neuro-endokrinog sistema krava nastupajućoj visokoj proizvodnji mleka. Posle teljenja, koncentracija kortizola u krvi je niža kod mlečnih krava, a posebno kod onih koje imaju niske nivoe tireoidnih hormona u krvi.

Kod visoko-produktivnih mlečnih krava utvrđene su značajno niže vrednosti nivoa kortizola u krvi 30. dana laktacije u odnosu na nisko-produktivne, kao i u odnosu na krave koje nisu u laktaciji. Autori smatraju da visoki zahtevi za energijom i nastali negativni bilans energije na početku laktacije jesu faktori koji prouzrokuju nastajanje hipokortizolinemije kod krava sa visokom proizvodnjom mleka. To potvrđuje i činjenica da 90. dana laktacije, kada je uravnotežen pa i pozitivan bilans energije, značajno se povećava koncentracija kortizola u krvi.

Više autora je utvrdilo da visoko-produktivne mlečne krave koje oboljevaju od ketoze, na početku laktacije imaju niže vrednosti kortizola u krvi u odnosu na zdrave životinje. Zbog toga se opravdano pretpostavlja da je neadekvatna funkcija kore nadbubrežne žlezde u uslovima velikih metaboličkih opterećenja u ranoj laktaciji jedan od osnovnih preduslova za nastanak ketoze.

Takođe, postoje podaci u literaturi koji govore da su kod krava na početku laktacije, kod kojih je utvrđena masna infiltracija i degeneracija ćelija jetre prisutne značajno niže vrednosti nivoa kortizola u krvi, kako u odnosu na prepartalne vrednosti, tako i u odnosu na zdrave životinje u purperijumu.

Hormon rasta – Nivo somatotropina (STH, hormon rasta) u krvnoj plazmi krava takođe se povećava krajem graviditeta, sa maksimalnom koncentracijom u toku partusa, posle čega dolazi do njegovog sniženja. Za vreme laktacije nivo somatotropina je umereno povišen i smatra se da je kod preživara mnogo važnije njegovo delovanje od dejstva prolaktina na lučenje mleka. Hormon rasta ispunjava većinu prethodno navedenih uslova da bi bio svrstan u grupu homeoretskih hormona. Njegova povišena sekrecija započinje pre nego se odigraju velike promene u metabolizmu, ima dejstvo na veliki broj tkiva i modifikuje odgovor na homeostatsko regulisanje. Posebno je značajna činjenica da, po svojoj prilici, više promena u metabolizmu krava u laktaciji tretiranih somatotropinom nastaje zbog izmene osetljivosti perifernih tkiva na insulin i kateholamine. Slično stanje je kod mlečnih krava u toku peripartalnog perioda. Kao primer može da se navede da *in vivo* tretman hormonom rasta smanjuje stepen lipogeneze i inhibira ključne enzime koji učestvuju u tom procesu u masnom tkivu.

Značajnu ulogu u tom procesu može da ima sprečavanje uticaja insulina na aktiviranje glavnog regulatornog enzima, acetyl-KoA karboksilaze. Tako se u masnom tkivu smanjuje stepen lipogeneze tokom peripartalnog perioda, što je posledica antiinsulinskog delovanja povišenog nivoa hormona rasta, praćenog sniženom koncentracijom insulina.

Egzogena aplikacija hormona rasta takođe ima izražen uticaj na porast osetljivosti masnog tkiva prema adrenergičnim sredstvima, koji dovodi do povećanja stepena lipolize u masnom tkivu, i slično se dešava tokom postpartalnog perioda kod krava. Dugotrajni tretman somatotropnim hormonom kod krava u toku laktacije izaziva vrlo značajan porast osetljivosti na lipolitičke supstancije, ali ne nastaje promena osetljivosti prema adrenalinu, što može da se zaključi na osnovu promene koncentracije slobodnih masnih kiselina i glicerola u odnosu na dozu aplikovanog epinefrina. Pod uticajem hormona rasta u kulturi ćelija masnog tkiva ovaca u roku od 48 časova dolazi do izražaja maksimalni lipolitički efekat izoproterenola, i povećava se broj β -adrenergičnih receptora. Hormon rasta takođe može da utiče na porast odgovora masnog tkiva prema adrenergičnim agonistima tako što smanjuje antilipolitički uticaj adenozina. Tretman somatotropnim hormonom ili aplikovanje oslobađajućeg faktora za ovaj hormon (somatotropni oslobađajući hormon, STH-RH) utiče na promene metabolizma u jetri, slično promenama koje se odigravaju u peripartalnom periodu. Tretman somatotropinom kod mlečnih krava uzrokuje povećanje glukoneogeneze u jetri *in vivo* i *in vitro*, verovatno zahvaljujući umanjenju efekta insulina koji inhibira ovaj proces. Pored toga, tretman sa STH-RH (realising-hormon za somatotropin) smanjuje potrošnju amino azota i proizvodnju ureje u jetri, što se slaže sa nalazima promene metabolizma amino-kiselina u jetri pacova u ranoj laktaciji. Takođe, kod tovnih junadi se pod uticajem hormona rasta povećava stepen sinteze proteina u jetri. Tretman hormonom rasta kod bikova u toku rasta omogućava pozitivan bilans azota i sinteze proteina, posebno u mišićnom tkivu zadnjih ekstremiteta. Jasno je da se ovakav odgovor ne može da očekuje u peripartalnom

periodu kod mlečnih krava. Za sada može da se pretpostavi da je kod odraslih visoko-mlečnih krava kapacitet mišićnog tkiva za anabolički odgovor prema hormonu rasta mnogo manji u odnosu na tkivo mlečne žlezde, koje u to vreme ima prioritet u metabolizmu. Smanjena osetljivost mišićnog tkiva može da se dovede u vezu sa smanjenjem broja receptora za IGF-I koje nastaje u toku rasta, što je ustanovljeno kod svinja. Od ne manjeg značaja može da bude povećana sekrecija kortizola u peripartalnom periodu, koje bi, uz smanjeno lučenje insulina, negativno uticalo na preuzimanje i potrošnju amino-kiselina iz cirkulacije i sintezu proteina u mišićima.

Prolaktin – Koncentracija prolaktina u krvnoj plazmi se značajno povećava u periodu neposredno pred partus i može da modifikuje homeostatski odgovor masnog i drugih tkiva organizma. Kod pacova u laktaciji prolaktin recipročno deluje na masno tkivo i mlečnu žlezdu, izazivajući u prvom inhibiciju, a u drugom stimulaciju dejstva insulina. Prolaktin takođe može da utiče na raspodelu amino-kiselina između jetre i ekstrahepatičnih tkiva prispelih iz digestivnog trakta. Ispitivanja *in vitro* su potvrdila da je za početak sekrecije proteina mleka neophodno zajedničko delovanje prolaktina, insulina i kortizola. Kod goveda je ustanovljeno da blokiranje prepartalnog porasta koncentracije prolaktina primenom bromokriptina nastaje značajno smanjivanje proizvodnje mleka, a aplikovanjem egzogenog prolaktina ovaj efekat se može poništiti. Međutim, takođe je ustanovljeno da kod goveda koncentracija prolaktina veoma malo korelira sa proizvodnjom mleka i aplikacija prolaktina nema značajnijeg uticaja na mlečnost krava. Štaviše, niska spoljašnja temperatura i bromokriptin smanjuju sekreciju prolaktina, ali to nema uticaja na mlečnost kod krava. S druge strane, stimulacija papila vimena kod krava u ranoj laktaciji uzrokuje akutno oslobađanje prolaktina, ali se ovaj odgovor smanjuje u kasnijim fazama laktacije. Po svemu sudeći, prolaktin može da ostvari svoje homeoretsko dejstvo (ukoliko može da se govori o takvom efektu) preko povećanja broja sopstvenih receptora u tkivu mlečne žlezde, tako i da relativno niska koncentracija prolaktina u dužem vremenskom periodu deluje na vime kod krava i obezbeđuje maksimalnu laktaciju. Problem jeste u periodu rane laktacije, kada se pod uticajem prolaktina u mlečnoj žlezdi povećava biosinteza masti i laktoze, pa se u slučaju inhibicije prepartalnog porasta koncentracije prolaktina, lučenje mleka u toku rane laktacije značajno može da smanji (za 11,4 kg/dan) u odnosu na kontrolne jedinice. Zanimljiva je moguća veza između dužine fotoperioda i sekrecije mleka. Naime, produženje fotoperioda sa 8 na 16 h/dan kod goveda može da povisi nekoliko puta koncentraciju prolaktina u krvi i utiče na porast mlečnosti za 6 do 10 posto, ali nema sigurnih dokaza da je prolaktin odgovoran za ovu reakciju na izmenu fotoperioda. Novija istraživanja su ukazala, da se u toku dužeg fotoperioda povećava sekrecija IGF-I, koji može da ima stimulatívno dejstvo na sintezu mleka. Na osnovu svega do sada navedenog, može da se govori o homeoretskoj ulozi prolaktina kod goveda i verovatno je ona značajnija za sam početak laktacije nego u kasnijem periodu, kada je ona potpuno uspostavljena i odigrava se svojim maksimalnim kapacitetom.

Leptin – Leptin je nedavno identifikovan citokinu-sličan proizvod ab gena, koji proizvode uglavnom adipociti smešteni u belom masnom tkivu. Nivoi lipida u krvi odražavaju uglavnom sadržaj triglicerida subkutanih i visceralnih depoa, kao i trenutni balans energije. Kod mlečnih

krava, najniži nivoi leptina u krvi su izmereni u ranim nedeljama laktacije, kada su krave u negativnom energetsom bilansu i kada njihova telesna kondicija slabi. Ispitujući promene u koncentraciji leptina tokom peripartalnog perioda (35 dana pre partusa do 56 dana posle partusa). Koncentracija leptina u krvnoj plazmi u toku graviditeta se ne menja značajno, ali se početkom laktacije javlja sniženje za 50%. Sniženje koncentracije leptina započinje još u prepartalnom periodu, već sa dve nedelje pred partus i posle partusa njegova koncentracija ostaje niska još 8 nedelja. Ovi rezultati ukazuju da sa nastupanjem energetske deficita koji nastaje u peripartalnom periodu i kod krava nastaje smanjenje koncentracije leptina u krvnoj plazmi. Međutim, niska koncentracija leptina u krvnoj plazmi se održava i posle normalizovanja energetske deficita kod krava, a faktor koji verovatno najviše doprinosi takvom stanju je pražnjenje depoa masti. Na sekreciju leptina utiču i ostali hormoni koji su značajni za metaboličku adaptaciju laktacije kod krava. Insulin utiče na povećanje ekspresije iRNK za leptin, kako *in vivo* tako i *in vitro* u masnom tkivu kod glodara i ljudi. Period dugotrajnog negativnog energetske deficita karakteriše takođe povećanje koncentracije hormona rasta u krvnoj plazmi, kao i pojavljivanje rezistencije na njegovo dejstvo u jetri, što uzrokuje sniženje koncentracije IGF-I u krvnoj plazmi. Hormon rasta umanjuje sposobnost insulina i deksametazona da stimulišu sintezu leptina u ćelijama masnog tkiva kod goveda u *in vitro uslovima*, ali kod pacova STH i IGF-I nemaju takav efekat. S druge strane, ustanovljeno je da prolaktin stimuliše sintezu leptina kod pacova, a poznato je, takođe, da koncentracija prolaktina kod krava raste u vreme neposredno pred partus. Međutim, uticaj prolaktina na sintezu leptina kod goveda nije se posebno izučavao. Mada se koncentracija leptina u krvnoj plazmi kod krava tokom peripartalnog perioda smanjuje, još uvek je otvoreno pitanje, da li je pad njegove koncentracije za 50% možda nedovoljan da značajno utiče na apetit i unošenje hrane kod krava, sudeći po blagoj inhibiciji apetita koju nalazimo u slučaju egzogene aplikacije leptina zdravim životinjama. Mnogo važnija uloga niske koncentracije leptina, jeste u koordinaciji adaptacije neuro-endokrinog sistema, koja je usmerena na preraspodelu energije u organizmu prema onoj njegovoj funkciji koja u datom trenutku ima prioritet, što kod visokomlečnih krava u postpartalnom periodu predstavlja laktacija. U isto vreme, funkcije organizma poput reprodukcije ili imuniteta nalaze se u podređenom položaju, a snižena koncentracija leptina može da ima uticaj na ovakvo stanje, što ukazuju istraživanja kod životinja u toku gladovanja.

PATOFIZIOLOGIJA CENTRALNOG NERVNOG, NEUROMUSKULARNOG I LOKOMOTORNOG SISTEMA

Nervni sistem predstavlja složen sistem koji se sastoji od autonomnog i centralnog nervnog sistema. Patofiziologija poremećaja nervnog sistema je izuzetno složena, jer se zasniva na morfološkim vezama koje postoje između ćelija u samom mozgu i vezama između motora i perifernih nerava. Postojanje senzitivnih i motornih neurona i činjenica da postoje i voljne i nevoljne radnje koje organizam izvodi a koje su pod kontrolom nervnog sistema dodatno komplikuje patofiziološki pogled na nervni sistem.

Poremećaje nervnog sistema mogu izazvati različiti spoljašnji ili unutrašnji faktori. Delovaje visoke temperature ili električne struje direktno utiče na rad nervnog sistema. Različite infekcije, poremećaji cirkulacije u mozgu, metaboloopatije i autoimuni poremećaji igraju značajnu ulogu u nastanku oboljenja nervnog sistema.

Poremećaji nervnog sistema se dele na psihičke poremećaje i neurloške poremećaje. Na osnovu tipa poremećaja razlikujemo: 1) negativna ili paralitička oštećenja – što je najčešći tip poremećaja koji postoji kod opterećenja perifernog nerva, usled čega dolazi do motorne i senzorne paralize područja koji nerv inerviše; 2) pozitivna ili iritacijska oštećenja su ona oštećenja koja postoje kod povećane razdražljivosti nervnog sistema, za šta je primer epilepsija; 3) šok ili dijašiza je stanje kada postoji lokalno oštećenje mozga i moždanog tkiva, što se dešava kod ishemije mozga, a za posledicu ima poremećaj metabolizma u mozgu; 4) pojava izmicanja, kada dolazi do oštećenja viših nervnih centara kao na primer kod Parkinsonove bolesti ljudi, 5) sekundarna oštećenja podrazumevaju oštećenja koja nastaju u funkcionisanju organa koje inerviše određeni nerv; 6) znakovi lažne lokalizacije kada dolazi do poremećaja udaljenog mesta od mesta stvarnog oštećenja.

U ovom poglavlju biće opisani samo bazični principi najčešćih poremećaja nervnog sistema u veterinarskoj medicini. Kako poremećaj nervnog sistema ima uvek jasnu kliničku sliku u vidu motornih ili senzitivnih poremećaja, u ovom poglavlju se nećmo baviti kliničkim sindromima, izrazima i njihovim opisom, što će studenti detaljno izučavati u okviru kliničkih predmeta.

Reakcija neurona na oštećenje, demijelinizacija i regeneracija

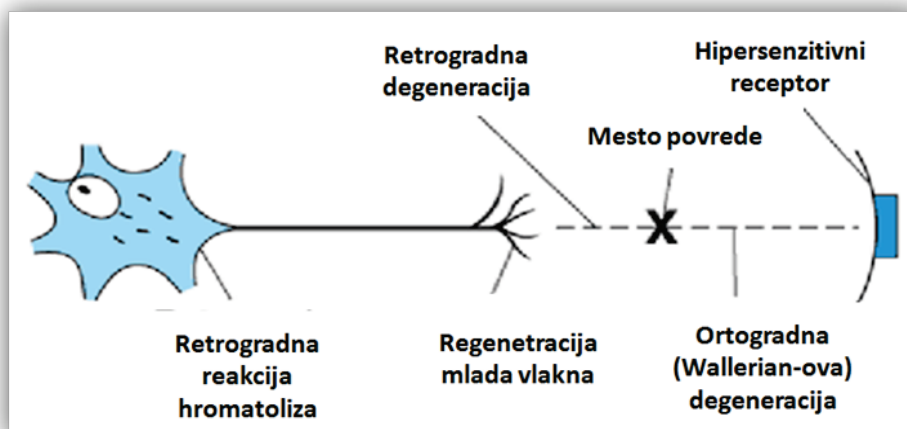
Nervno vlakno može biti oštećeno tako da se desi selektivni gubitak mijelinske ovojnice ili može doći do oštećenja i ovojnice i aksona. Kada se desi oštećenje aksona u distalnom delu se odigrava proces koji se naziva Wallerianova degeneracija. Ova degeneracija nastaje kao posledica propadanja distalnog odvojenog dela nerva i dešava se u perifernom i centralnom nervnom sistemu. Promene u distalnom delu nisu trenutne već nastaju posle nekoliko dana ili nekoliko meseci, jer i proksimalni i distalni deo luče mateije koje se prenosi aksonskim transportom. Zbog toga dolazi do bubrenja odvojenih delova aksona, a što je povreda bliža sinaptičkom završetku to je nastanak funkcionalnih poremećaja intenzivniji. Ova degeneracija se

naziva anterogradna transneuronska degeneracija. U mnogim neurodegenerativnim bolestima gde dolazi do oštećenja aksonskog transporta dešava se degradacija slična-Wallerianovoj, ali ne postoji presecanje neurona. Tek nekoliko dana po presecanju nerva u telu nerva dolazi do bubrenja jedra i perifernog pomeranja. Degeneracija od mesta preseka ka telu neurona naziva se retrogradna.

Demijelinizacija je proces oštećenja mijelinskog omotača, koji se najčešće dešava kod ishemijskog oštećenja nevnog sistema, kod postojanja dijabetične neuropatije, alergijskih neuritisa i drugo.

Na osnovu navedenog oboljenaj se mogu podeliti na bolesti gde dolazi do Wallerianove degeneracije i bolesti kod koje dolazi do demijelinizacije (encefalomijelitis, leukodistrofije).

Regeneracija perifernih nerava je reverzibilan proces, što nije slučaj sa centralnim nervnim sistemom. Neuronu mogu da regenerišu periferne aksone i da dovedu do obnavljanja funkcionalne veze sa ciljnim ćelijama. Prilikom oštećenja makrofagi pomažu degeneraciju distalnih delova oštećenog nerva, ali pomažu i proces regeneracije lučeci materije (IL-1) koje su potrebne za regeneraciju i umnošavanje Švanovih ćelija. Na taj način se pospešuje proces pravilne regeneracije.



Slika 89. Reakcija nerva na oštećenje

Poremećaji motornih i senzitivnih funkcija

Poremećaji motornih i senzitivnih funkcija predstavljaju sveobuhvatnu podelu poremećaja funkcionisanja nervnog sistema. Nihova patogeneza zavisi od lokalizacije na kojoj je poremećaj nastao. Globalno govoreći ovi poremećaji se mogu podeliti na: poremećaje nervnog prenosa, neuromišićne poremećaje i senzorne nervne poremećaje.

Poremećaji nervnog prenosa nastaje kao posledica oštećenja nervnih vlakana. U slučaju demijelinizacije doći će do značajno bržeg prenošenja nervnog impulsa, pa neke funkcije postaju

nekoordinisane. Sa druge strane jaka demijelinizacija dovodi i do blokade prenosa nervnog impulsa. Multipla skletosa je oboljenje centralne demijelinizacije bele mase mozga. Pored poremećaja u transportu impulsa može postojati problem i u funkcionisanju transmitera bilo da se radi o hipoaktivnom ili hiperaktivnom neurotransmiterskom sistemu. Tipičan primer je parkinsonizam gde dolazi do hipofunkcije dopaminergičkog sistema, što za posledicu ima hipofunkciju holinergičkih neurona. Poremećaj mogu nastati i na nivou receptora i sinapsi. Poremećaji u prenosu na sinapsama nastaju kao posledica delovanja nekog od četiri mehanizma: 1) slaba sinteza acetilholina (kod nekih retkih trovanja); 2) normalna sinteza ali nedovoljno oslobađanje acetilholina u sinapse (delovanje botulinum toksina); 3) postojanje supstanci koje se za isti receptor takmiče sa acetilholinom i 4) dugo zadržavanje acetilholina na motornoj ploči zbog neadekvatnog enzimskog razlaganja (kod davanja supstanci sa antiholinesteraznom aktivnošću kao što je neostigmin ili ezerin). U okviru sinapsi receptorska funkcija može biti oštećena, pa se zna da ukoliko se iz veštački napravljenih membrana isključe lipidi postojeće i dalje moć ezivanja acetilholina, ali se njegova aktivnost gubi. Miastenija gravis je oboljenje koje nastaje kao posledica poremećaja u neuro-mišićnoj sinapsi. Poremećaji neuromuskularne spojnice se označavaju kao neuropatije.

Poremećaj senzibiliteta mogu se javiti u formi poremećaja površinskog senzibiliteta (dodir, bol, soćaj toplog i hladnog); poremećaja dubokog senzibiliteta (položaj, mišićna ztegnutost, vibracije) i poremećaj visceralnog senzibiliteta. Poremećaji senzibiliteta mogu biti: a) iritacijski (pozitivni) kada dominira osećaj trnjenja, zadebljalosti, odrvenjenosti, a terminalno se javlja denervacijska preosetljivost i b) deficitni (negativni) kada kada se javlja smanjena osetljivost, dok potpuni prestanak osetljivosti nazivamo anestezijska. Neuropatije i neuritisi mogu izazvati poremećaje senzibiliteta. Poremećaji senzibiliteta mogu nastati i kod degeneracije i edema mozga, pa je karakterističko da kod konja kod sa edemom mozga usled hepatične encefalopatije postoji nereagovanje na spoljnu sredinu, konj drži zalogaj u ustima zaboravljajući da ga progura i stalno traži podlogu koju pritiska glavom.

Poremećaj čula predstavljaju posebne vidove poremećaja senzitivnog nervnog sistema.

Bol

Bol je neprijatan senzorni i emocionalni doživljaj. On nastaje kao posledica nadražaja nociceptora, tj. perifernih receptora za bol (nociceptorna bol), ali može nastati i kao posledica poremećaja nervnog sistema (neuropatska bol). Bol nastaje kao posledica oštećenja tkiva koja je nastala delovanjem ishemije, oksidativnim oštećenjem i drugim lokalnim uslovima. Bol može biti izazvana i kod pojačane simpatičke aktivnosti, kao posledica ishemije tkiva. Ova vrsta bola se sreće kod refleksne simpatičke distrofije kod oštećenja perifernih nerava na distalnom delu ekstremiteta. Početku zahvaćeni prostor je otečen i crven, da bi vremenom postao bled i hladan.

Pored bola u perifernim organima, sa aspekta kliničke medicine neophodno je napomenuti da postoji tri osnovna tipa bola kod unutrašnjih organa: 1) visceralna bol – nastaje kao posledica nadražaja nervnih završetaka u visceralnim organima i manifestuje se u vidu kolika, kada

najčešće postoji prenadraženost simpatikusa sa tahikardijom, ali se vremenom može razviti i prenadraženost parasimpatikusa sa bradikardijom i mučninom; 2) parijetalni bol koji nastaje kod zapaljenja seroznih omotača unutrašnjih organa i javlja se kod pleuritisa, perikarditisa i peritonitisa; 3) projektovana bol – je bol koja se projektuje na neko udaljeno mesto na površini tela sa obolelog organa, pa je značajno poznavati topografku anatomiju i opšti metod pregleda palpacijom.

Prilikom bola dolazi i do promena u ponašanju i položaju tela kod životinja koje nam ukazuju na postojanje bolnog procesa. Karakterističan je npr. pseći ses kod kojna sa dilatacijom želica. Takođe se kod laminitisa konja može zapaziti da konj zbog bola stalno prebacuje svoje težište sa jedne na drugu nogu. Oštećenja nerava dovode do hromosti kod životinja. Pored navedenog poznata je proba kožnog nabora na grebenu kod goveda sa traumatskim retikuloperitonitisom, kada životinaj reaguje bolom, a isto se dešava i kod palpacije-presije. Ovo su samo neki od primera koji postoje, a promene u ponašanju biće iznete u okviru dijagnostike internih bolesti.

Epilepsija

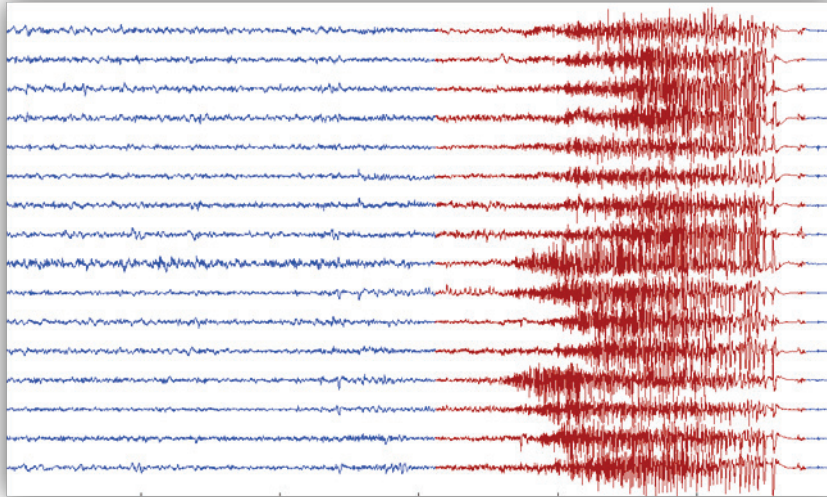
Epilepsija je čest klinički problem kod pasa. To je paroksizmalni poremećaj CNS-a, koji nastaje kao posledica preteranog pražnjenja grupe CNS-a, koji se javljaju u formi napada. Napadi nastaju kao posledica zahvatanja pre svega motoričke nervne aktivnosti.

Epilepsija nastaje zbog činjenice da membrane nekih neurona poseduju sposobnost spontanog ekscitativnog pražnjenja, da može doći do gubitka postsinaptičkog kontrolnog inhibicionog mehanizma, kao i postojanje ekscitacijskog sinaptičkog poveivanja sa drugim neuronskim populacijama. Proces epileptogeneze može biti pokrenut delovanjem različitih faktora kao što je hipoglikemija, hipomagnezemija, hipokalcemija, deficit vitamina B grupe, febra, genski poremećaji, endokrini poremećaji i poremećaji nervnog sistema.

Osnovna promena u nastanku epileptogenog fokusa je transformacija zdravih neurona u epileptične neurone. Epileptično izmenjen neuron pokazuje specifičan fenomen »paroksizmalnog depolarizacionog pomaka« (PDP): naglo povećanje apsolutne vrednosti potencijala mirovanja iznad pragovne vrednosti u trajanju 150 ms i duže. Ova nagla promena membranskog potencijala praćena je visokofrekventnim salvama akcionih potencijala. Sinhrona pojava PDP u velikom broju neurona manifestuje se u EEG-u šiljkom. Paroksizmalni depolarizacioni pomak (PDP) nastaje kao posledica poremećaja: balansa između koncentracije ekscitatornih (glutamat i asparat) i inhibitornih (GABA) neurotransmitera, kao posledica poremećaja na nivou voltažno zavisnih jonskih kanala (povećanog provodjenja za Na^+ i Ca^{++} , uz smanjenu propustljivost K^+). Membrana tela epileptičnih neurona je i u normalnim uslovima propustljiva za jone Na^+ i stoga samonadraživa. Joni Na^+ spontanim ulaskom depolarizuju neuron u predelu tela i stvaraju ekscitatorne postsinaptičke potencijale koji se zahvaljujući dugom trajanju i velikoj površini tela neurona prostorno i vremenski sabiraju i formiraju paroksizmalni depolarizujući pomak. Dobijeni akcioni potencijali putuju asinhrono duž bliskih i udaljenih aksona i prenose se haotično na ostale neurone. Da bi se razvio epileptični napad neophodna je njihova sinhronizacija. Dva osnovna

mehanizma sinaptičke sinhronizacije su: smanjenje ili gubitak sinaptičke inhibicije (GABA-ergički mehanizmi) ili pojačanje sinaptičke ekscitacije (glutamatergički mehanizmi).

Epileptiformni napadi se javljaju u vidu tonično kloničnih grčeva, brzi pokreti žvakanja, očnih kapaka, a napadi se ognu javiti i kao atonični.



Slika 90. Elektroencefalogram psa sa epilepsijom

Patofiziologija i klinički značaj likvora

Likvor ili cerebrospinalna tečnost predstavlja produkt ćelija horioidnog pleksusa i u manjoj meri endimskih ćelija koje oblažu moždane komore. Likvor obezbeđuje mehaničku zaštitu mozga, jer ima funkciju amortizacije, vrši kontrolisanje hemijske homeostaze u mozgu i reguliše intracerebralni pritisak. Zbog činjenice da cirkuliše kroz kaudalni protok od moždanih šupljina ka kičmenom kanalu i da prolazi kroz brojne anatomske strukture, kao i zbog činjenice da je relativno lako dostupan dijagnostički materijal poznavanje promena u sastavu likvora je veoma značajna.

Kod različitih bolesti CNS-a dolazi do promene u pritisku, izgledu i sastavu likvora.

Pritisak likvora – Meri se spinalnim manometrom posle punkcije. Zависи od položaja tela. Kod pasa je fiziološki između 5 i 12 mm Hg. Kod ljudi pritisak varira od 0,5-1,5 kPa, dok se vrednosti preko 2kPa smatraju povišenim. Povišen pritisak likvora nastaje kod povećanje zapremine mozga i njegovih ovojnica, lezija, apscesa, tumora, hematoma, opstrukcije u cirkulaciji krvi ili likvora.

Boja likvora – Likvor je bistra i bezbojna tečnost. On se zamuti ako ima više od 500 ćelija u 1 μ L likvora ili kod povećane koncentracije proteina. Crvena boja likvora uz primese žute ukazuje na krvarenje. Ako je krvarenje posledica patološkog procesa likvor će biti iste boje u tri uzete epruvete, a ako je arteficialnog kod tri sukcesivno uzete epruvete likvor će biti sve svetliji.

Žućkasta boja naziva se ksantohromija i ukazuje na subarahnoidalno krvarenje, ako se isključi hiperbilirubinemija kod životnje.

Ćelije u likvoru – Povećan broj ćelijskih elemenata u likvoru se zove pleocitoza i ona može biti: laka 5-50 ćelija u mikrolitru, srednja 50-200 ćelija i teška preko 200 ćelija. U neinflamatornim poremećajima broj ćelija može biti normalan do značajno povišen sa dominacijom mononukleara, dok kod različitih upalnih procesa najčešće imamo mešoviti nalaz ćelija često uz dominaciju eozinofila. Teška pleocitoza ukazuje najčešće na jake akutne meningoencefalitise. Interesantno je napomenuti da kod degenerativnih lezija u mozgu daju normalan broj ćelija u likvoru. Neoplazme i nekrotične promene pokazuju mogu dati sliku normalnog broja ćelija kao i sliku teške pleocitoze.

Koncentracija proteina u likvoru – Kod pasa i mačaka normalna koncentracija proteina u likvoru je manja od 25mg/dl (0,25g/l), a može biti više prilikom uzimanja likvora lumbalnom punkcijom. Povećanje koncentracije likvora nastaje kao posledica disbalansa između aktivnog transporta i pinocitoze albumina na mestu nastanka likvora, tako da kod postojanja različitih patoloških procesa raste koncentracija proteina u likvoru. Povećana koncentracija proteina sreće se u različitim patološkim procesima, a treba voditi računa da ako se u likvoru nađe krv, na svakih 750 eritrocita treba oduzeti oko 0,01g belančevina. Koncentracija proteina u likvoru je normalna do blago povišena kod neinflamatornih promena, regeneracija i nekrotičnih lezija. Sa druge strane kod neoplazmi koncentracija proteina u likvoru može ići od normalne do izuzetno povišene.

Glukoza u likvoru – Klinički je značajan pad koncentracije glukoze u likvoru, koji se javlja usled: bakterijskog i gljivičnog meningitisa, kod difuzne meningealne neoplazije i dr. Povećan broj ćelija likvora povećano troši glukozu. Treba napomenuti da je koncentracija glukoze u likvoru 60-80% koncentracije glukoze u krvi, pa uz određivanje koncentracije glukoze u likvoru treba odrediti i koncentraciju glukoze u krvi.

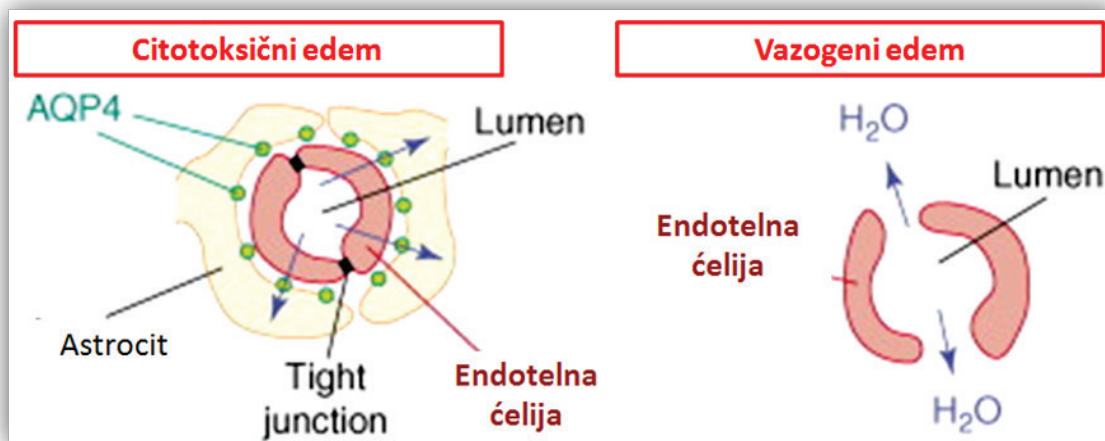
Ostali metaboliti u likvoru - Sniženje koncentracije GABA-e dijagnostikuje se kod pasa sa epilepsijom. Promena u nivou laktata i piruvata govori o mitohondrijalnoj smrti, a odnos laktat/piruvat govori o redoks potencijalu mozga. Glutamat je povišen kod različitih oboljenja mozga, a treba ga razmotriti kod kompresivnih lezija (promene intervertebralnih diskova, diskushernija i dr.). Promene u serotoninu, dopaminu i norepinefrinu mogu se zapaziti kod životinja sa bihevioralnim izmenama. Može se odrediti i koncentracija malondialdehida (MDA) koji ukazuje na stepen lipidne peroksidacije u CNS-u. Mogu se određivati i ostali metaboliti.

Edem mozga i povećani intrakranijalni pritisak

Moždani edem predstavlja uvećanje tkivnog volumena mozga. Postoje tri tipa moždanog edema: interstecijalni, vazogeni i citotoksični. Intesticijalni moždani edem odlikuje se povećanjem jona Na i vode u perivetriklarnoj beloj masi (primer je nekomunikacioni hidrocefalus). Vazogeni edem nastaje kada postoji poremećena funkcije krvno-moždane barijere usled postojanja tumora, kod ishemije, hemoragije ili ostojanja meningitisa i drugih infektivnih procesa. Ova vrsta edema zahvata primarno belu masu i može da dislocira moždane hemisfere.

Citotoksični edem nastaje u: hipoosmolarnim stanjima kada se remeti funkcija Na-K ATP-aze, joni Na se akumuliraju u ćelijama, a za njima dolazi i voda. Različita oboljenja mogu dovesti do ovog stanja to su ishemija mozga, hemoragija, intoksikacija vodom, moždana trauma i dr. Kod citotoksičnog edema voda ulazi iz krvi preko endotelnih ćelija i astrocita u moždane strukture (putem receptora akvaporina, AQP4), dok kod vazogenog edema voda prati gradient hidrostatskog pritiska kroz moždane šupljine, a voda ne ulazi preko akvaporina.

Kod moždanog edema dolazi do pada protoka krvi kroz mozak, kada se razvija ćelijska hipoksija i smanjuje se produkcija energije odnosno ATP-a. Ćelijski edem može da dovede do ruptуре ćelijskih membrana i izlivanja sadržaja u ekstracelularni prostor, što oštećuje susedne ćelije. Kod citotoksičnog edema dolazi do primena u presinaptičkim i postsinaptičkim nastavcima, kada u presinaptičke neuone pojačano ulaze joni kalcijuma, a ova membranska promena dovodi do hiperreaktivnosti neurona, koja potom zapada u električnu tišinu. Zbog toga tokom edema mozga postoje konvulzije, a potom stupor i koma.

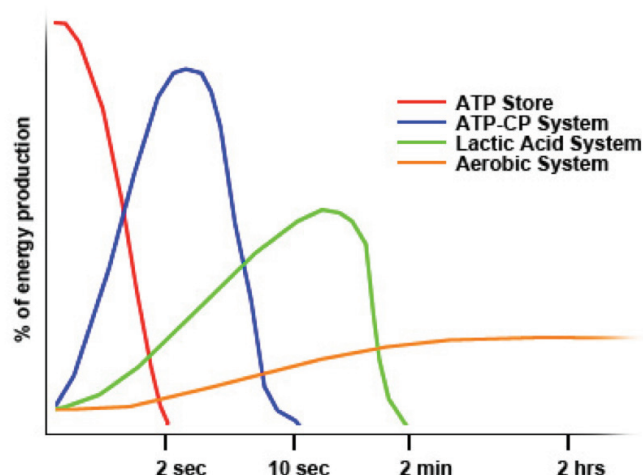


Slika 91. Kretanje vode kod citotoksičnog i vazogenog edema

Kao posledica povećanja zapremine moždanog tkiva može doći do povećanja intrakranijalnog pritiska. To se najčešće dešava kod pojačanog dotoka odnosno smanjenog odlaska krvi iz mozga, kod vazodilatacije ili opstrukcije krvnih sudova. Pored ovoga, do povećanog intrakranijalnog pritiska dolazi i usled povećanja zapremine likvora, usled poremećaja u protoku likvora. Odnos promene u volumenu krvi, tkiva ili likvora i promene u pritisku naziva se kompliansa. Osnovni problem kod povišenja intrakranijalnog pritiska je pad cerebralnog perfuzionog pritiska, uz hipoksiju i degeneraciju nervnih ćelija. Jaka ishemija dovodi do odgovora vazomotornog centra kada dolazi do značajnog povišenja krvnog pritiska, što za posledicu ima reflesnu bradikardiju, koja je čest simptom kod povećanja intrakranijalnog pritiska.

Patofiziologija metaboličkih miopatija

Miopatije su od velikog značaja kod različitih životinjskih vrsta i čoveka, a u veterinarskoj medicini su od posebnog značaja različite miopatije kod konja, uzimajući u obzir njihovu namenu i ekonomski značaj. Bolesti muskulature u kojima pored inflamatornih i neuromišićnih problema veliku ulogu imaju metaboličke miopatije mogu značajno neativno uticati na celokupno zdravstveno stanje i radne i trkačke performanse konja. Mišićno tkivo omogućuje kretanje organizma. Za njihov rad potrebna je velika količina energije. Najvažniji energent u organizmu je adenozin trifosfat (ATP), a o obimu potrošnje energije koja je potrebna mišićima govori činjenica da će tokom nekoliko sekundi maksimalne kontrakcije mišić potrošiti celokupan ATP. ATP se razgrađuje do adenozin difosfat (ADP), koji se ponovo fosforizuje i stvara se ATP, a ovo se odvija u vremenskom periodu kraćem od sekunde. Muskulatura je ogroman potrošač energije, a glavni izvori energije su kreatin fosfat, glikoliza i oksidativni metabolizam. Energetski izvori tokom mišićnog rada prikazani su na grafikonu.



Slika 92. Produkcija energije iz različitih izvora tokom mišićnog rada

Tokom razvoja patofizioloških procesa u muskulaturi mogu se javiti različiti klinički simptomi kao što su ukočenost i bolnost muskulature, izbegavanje i nevoljnost kretanja i treniranja, razvoj fascikulacije i drugi simptomi koji su u vezi sa rabdomiolozom mišića. Rabdomioliza je definicija za narušavanje strukture skeletnih mišića koji se vide na histološkom nivou. Direktno oštećenje ćelijske membrane nastaje kod kraš povreda, oštećenja usled ujedanja i komadanja i delovanja drugih mehaničkih i jakih toksičnih faktora. Hipoksija muskulature i opadanje ATP se javljaju kada dominiraju anaerobni uslovi u mišićima kao što su pojava šoka, DIK-a usled okluzija krvnih sudova i kompresije mišićnog tkiva. Gubitak kalijuma i natrijuma usled povraćanja, proliva ili izražene diureze

može dovesti do poremećaja natrijum-kalijumske pumpe što dovodi do promena u funkcionalnosti mišića.

Mišićne povrede dovode do izlaska jona kalcijuma u međucelijski prostor, a višak kalcijuma dovodi do neadekvatne interakcije aktina i miozina koje dovode do propadanja mišićnih vlakana. Pored navedenog, oštećenja mišića dovode do izlaska velike količine kalijuma fosfata, mioglobina, urata, kao i enzima (AST, LDH, CK), što može imati dijagnostički i prognostički značaj. U fiziološkim uslovima slobodni mioglobin se nalazi u tragovima, a porast njegove koncentracije u rbdomiolizi nastaje kao posledica zasićenja haptoglobina i potom dolazi do filtriranja viška mioglobina u bubrezima, što dovodi do štećenja bubrega. Mioglobinurija daje karakterističnu tamnu mokraću koja se može prepoznati kao prateći simptom mnogih litičkih procesa u mišićima, a velika količina mioglobina ispoljava nefrotoksičnost i može dovesti do akutne bubrežne insuficijencije.

Klasifikacija miopatija vidi se u tabeli koja sledi. Kod miopatija nastalih zbog napora ili treninga klinički znakovi nastaju vrlo brzo, tokom obavljanja treninga ili do 30 minuta nakon završenog treninga sa simptomima kao što su pojačano znojenje, ubrzano disanje, ubrzan puls, nekad hipertermija, odbijanje kretanja, , ukočenost, bolnost i tremor mišića, nevoljno kretanje i nemogućnost ustajanja kada životinja legne, a razvija se i mioglobinurija.

Tabela 9. Klasifikacija miopatija

I. Vežbom neuslovljene miopatije
A. Rbdomioliza
Nutritivne: Manjak vitamina E/Se
Metaboličke: Miopatije usled nedostatka enzima granjanja glikogena, miopatija usled nakupljanja polisaharida
Anastezijom uzrokovana: Maligna hipertermija
Toksične: trovanje toksičnim biljem, trovanje lekovima, trovanje jonoforima, trovanje organofosfatima
Trauma
Upalne: virusne, bakterijske ili parazitske infekcije, imunološki posredovane infekcije
B. Bez rbdomiolize miopatije izazvane Kušingovom bolešću, steroidima, atrofija zbog neaktivnosti, neoplazma
II. Vežbom uslovljene miopatije
A. Rbdomioliza
Sporadične: manjak vežbanja, pretreniranost, disbalans elektrolita
Hronične: neuravnotežena ishrana, miopatija usled nakupljanja polisaharida, rekurentna rbdomioliza, idiopatska rbdomioliza
Trauma
B. Bez rbdomiolize
Miopatije usled poremećaja u radu mitohondrija, nedostatak enzima kompleksa I u respiratornom lancu, Cushingom uzrokovana miopatija
III. Promene u membranskom transportu mišića

Abnormalnosti elektrolita
Tetanije (teška hipokalcemija)
Druge miopatije, hiperkalijemijska periodična paraliza, distrofična miotonija

Poremećaj funkcije zglobova

Artritis predstavlja skup različitih oboljenja koji napadaju zglobove. Najčešći oblici su osteoartritis (degenerativna bolest zglobova) i reumatoidni artritis, a podom slede razni zapaljenjski (infektivni) oblici artritisa. Reumatoidni artritis ima imunološku osnovu i opisan je kod poremećaja imunološkog sistema. Sa patofiziološkog aspekta posebno su interesantne artroze. Artroza, osteoartroza ili osteoartritis (lat. *arthrosis, osteoarthrosis*) je degenerativno oboljenje perifernih zglobova, koje se odlikuje degenerativnim promenama na zglobnoj hrskavici uz gubitak hrskavice, koji poslednično dovode do promena u subhondralnoj kosti, koje mogu ući u hipertrofiju po ivici kosti kada nastaju osteofiti, a zahvaćena je i sinovijalna tečnost zglobova.

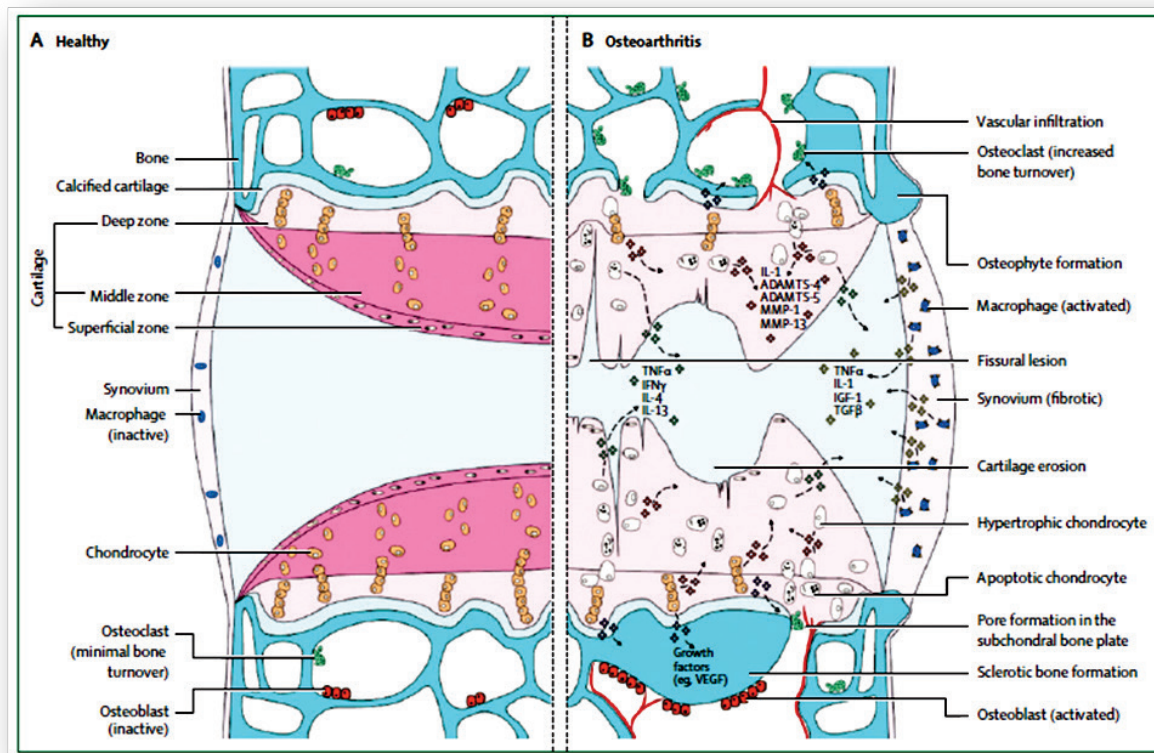
Gubitak zglobne hrskavice prolazi kroz sledeće faze: fazu oštećenja matriksa, odgovor hondrocita na leziju matriksa i fazu umanjenog odgovora hondrocita. Oštećenje matriksa započinje fibrilacijom ili hondromalacijom, a posle detektovanja lezije hondrociti započinju sa stimulacijom tkivnog odgovora što rezultira povećanim lučenjem azot monoksida uz povećanje proizvodnje proinflammatoryh citokina TNF α i IL-1. Proinflammatory citokini stimulišu aktivnost proteolitičkih enzima i metaloproteinaza koji dalje razgrađuju matriks. Enzimi oštećuju kolagen IX i XI, koji su značajni u stabilizaciji mreže dominantnog kolagena tipa II, što rezultira destabilizacijom mreže kolagena tipa II. Kidanjem kolagena tipa II dolazi do ulaska vode i započinje sinteza komponenti koje se normalno ne stvaraju u toj meri. Dominantan kolagen tada postaje kolagen tipa I, uz tanjenje kolagenih fibrila. Usled kidanja kolagene mreže i oštećenja hrskavice oslobađaju se različiti matriksni proteini kao što je nekolageni protein matriksa artikularne hrskavice (COMP-*Cartilage Oligomeric Matrix Protein*), koji ulazi u sastav kolagena tip II, stimuliše i reguliše fibrilogenezu i stabilizuje kolagenu mrežu u hrskavičavom tkivu. U drugoj fazi, tokom enzimske razgradnje oslobađaju se i materije koje imaju ulogu u reparaciji hondrocita kao što su transformišući faktor rasta (TGF β) i insulinu sličan faktor rasta 1 (IGF1) koji deluju supresivno na efekte proinflammatoryh citokina, stimulišu sintezu sastojaka matriksa i ekspresiju tkivnih inhibitora metaloproteinaza (TIMP). Drugi faktori rasta su takođe od značaja kao što su trombocitni faktor rasta (platelet derived growth factor – PDGF) i fibroblastni faktor rasta (FGF), a uključuju se i antiinflammatory citokini. Ovi faktori pospešuju smanjenje upale i stimulišu anaboličke procese, kada se stvaraju novi klonovi ćelija i novi matriks. Treća faza je faza u kojoj se susreću fokalne nekroze hondrocita, jer inflamacija i degenerativni procesi mogu da pokrenu apoptozu. Pored navedenog, mnoge materije nastale degradacijom kolagena mogu biti prepoznate kao antigeni kada se formiraju imuni kompleksi i pobuđuje se kaskada iz sistema komplemenata.

Sinovijalna membrana oblaže unutrašnju površinu zgloba, koja omogućuje pokrete zgloba i stvara sinovijalnu tečnost koja amortizuje pritisak u zglobu i čini površine zgloba glatkim i

skliskim. Tokom patoloških procesa u hrskavici dolazi do pobuđivanja sinovijalne membrane putem imunoloških i drugih medijatora. Proinflamatorni citokini IL-1 i TNF α pokreću i stimulišu zapaljenje, a ćelije sinovijalne membrane pokreću svoj sopstveni inflamatorni odgovor, kada se povećava količina vazoaktivnih medijatora inflamacije – prostaglandina, leukotrijena, koseoničkih radikala i azotnog oksida, a luče se i antiinflamatorne komponente i faktori rasta. Kao posledica navedene povećane aktivnosti dolazi do hipertrofije i hiperplazije sinovijske membrane, a daljim rastom sinovije oštećuju se hrskavice a potom i subhondralne kosti.

Na mestima gde je došlo do erozije i propadanja hrskavice vremenom postaju mesta gde ostaje samo ogoljena kost, koja na sebe prima opterećenja, kada se razvijaju ciste, a mogu se razviti osteoblasti tokom reparacije. Kao posledica opisanih procesa mogu se stvoriti osteofiti koji mogu biti periferni, kapsularni ili centralni i oni dovode do promene pokretljivost i bolnosti zgloba pri opterećenju. Spoljašnje prominiranje osteofita i njihov dalji razvoj može dovesti do značajne deforamcije zgloba i promena u njegovom obliku, što dovodi do daljih degenerativnih promena celog zgloba.

Svaka anatomska struktura utiče na nastanak bolnog sindroma zgloba. Sinovijalna membrana boli zbog aktivnog zapaljenja i prisustva fragmenata hrskavice. Suphondralna kost boli zbog upale, razvoja mikrofraktura i promena u unutarkoštanoj dinamici. Prisustvo osteofita dovodi do rastezanja nervnih završetaka u periostalnom periodu, dovodi do zakrčenja krvotoka u ovoj kosti i do povećanja unutarkošanog pritiska, zbog čega nastaje bol. Zglobna kapsula i ligamenti doprinose bolu zbog rastezanja i nakupljanja izliva. Mišići daju bolne senzacije zbog spazma, koji nastaje zbog periartikularnih grčeva i zamora mišića koji nastaje kao posledica vazospazma krvnih sudova.



Slika 93. Patogeneza osteoartritisa (Lancet 2015; 386: 376–87)

Patofiziologija laminitisa

Laminitis je akutna, subakutna ili hronična difuzna aseptična upala nokatnog i postranog papčanog korijuma (*Pododermatitis aseptica diffusa*). Ova bolest je posebno značajna kod goveda i konja.

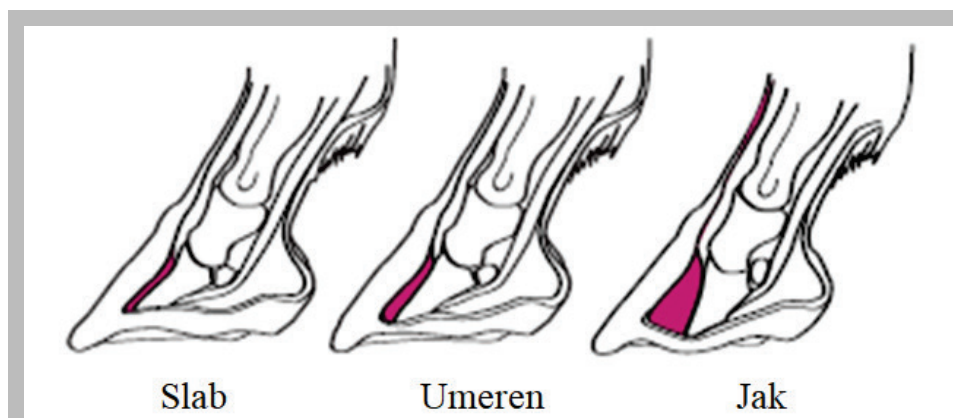
Unos endotoksina (LPS) predstavlja značajan patofiziološki mehanizam prilikom razvoja laminitisa podjednako kod goveda i konja. LPS u krvi pretvara protrombin u trombin, a zatim pokreće agregaciju trombocita. Trombociti zajedno sa fibrinom pokreću trombozu. LPS takođe deluje na endotelne ćelije koje se vezuju za kompleks TLR-4 i CD14 rezultira aktivacijom sistema p38 MAPK koji generiše proinflamatorne citokine IL-1, IL-6, TNF- α , a takođe i 5-HT (5-hidroksitriptamin) i Tka2 (tromboksan) koji su snažni vazokonstriktori. NF- κ B se takođe aktivira nakon vezivanja LPS i aktivira iNOS (inducibilna sintaza azotnog oksida) što rezultira proizvodnjom NO (azotnog oksida) i oštećenja ćelija. Ishemijske lezije nastaju usled oštećenja endotelnih ćelija u krvnim sudovima što rezultira apoptozom u lamelama i upalom. LPS takođe aktivira makrofage da proizvode pro-inflamatorne citokine i reaktivne vrste kiseonika, koji odlaze u lamele. Još jedan događaj tokom preopterećenja zrnastom hranom je konverzija histidina u histamin koji odlazi u sistemska cirkulaciju. Bazofili i mastociti u krvnim sudovima takođe

proizvode histamin. Proizvodnja histamina rezultira vazodilatacijom krvnih sudova što dodatno doprinosi razvoju upale i otoka unutar kopita/papka.

O uzrocima laminitisa kod goveda razmatrano je kod kisele indigestije. U patogenezi laminitisa goveda postoje tri značajne faze. Prva faza je vezana razvoj lokalnog pritiska na korijum papka, kada dolazi do otvaranja arteriovenskog šanta i korijum ostaje bez dotoka krvi kada se razvija hipoksija, a dalje se razvija vazodilatacija i vaskularna kongestija korijuma. Prisutni su hemoragije, tromboza i nekroza korijuma. U ovoj fazi upalne ćelije infiltriraju korijum papka, kada se smanjuje produkcija rožine i dolazi do smanjene keratinizacije. U svim dosadašnjim razmatranjima etiologije i patogeneze laminitisa, kao jedan od važnih predisponirajućih činilaca, pogotovo na početku bolesti, pominju se anatomske karakteristike krvnih puteva korijuma koji je stešnjen između falangealne kosti i rožine papaka. U tako ispunjenom prostoru ne postoji mogućnost širenja u slučaju izlaska tečnosti u intersticijum, a to je jedan od najranijih poremećaja koji nastaje kao posledica delovanja histamina na vaskularne elemente korijuma papaka. Pojačana transudacija a kasnije i eksudacija, uzrokuju povećanje tkivnog pritiska koji još više otežava cirkulaciju krvi u laminama i prouzrokuje njihovu ishemiju. Ovo je sasvim razumljivo ako se ima u vidu neelastičnost rožine koja, jednostavno rečeno ne može da se širi pod pritiskom nastalog otoka korijuma papaka. U ovoj fazi, laminitis prati temperiranost i bolnost obolelog papka i visok stepen šepavosti od samog početka bolesti. Listovi korijuma papaka kojih ima oko 1300 u svakom papku, uski su i veoma nežne građe. Dobro su snabdeveni krvlju i u njima ima dosta arterio-venskih anastomoza. U tkivu korijuma se rasprostire bogata mreža nervnih plexusa, jer kako je poznato papci nisu samo mehanička potpora telu, već predstavljaju specifičan taktilni organ (učestvuju u održavanju ravnoteže i kretanju). Drugi činioci koji su pomenuti kao što su telesna masa, stanje uhranjenosti, nasledne i stečene anomalije mogu da odigraju određenu ulogu u patogenezi laminitisa. Poremećaji u cirkulaciji, ishemija i hipoksija prouzrokuju degenerativne promene korijuma i oštećenje lamina. U drugoj fazi bolesti dolazi do utonuća papčane kosti, sa posledničnim nastankom kompresije korijuma u tabanu i petama. Papčana kost je spojena preko stratum periostale na korijum, a njeno spuštanje tokom laminitisa označava se kao utonuće papčane kosti. Korijum, koji još u prvoj fazi pokazuje znake ishemije i dodatno biva opterećenjem od strane papčane kosti koja tone i vrši pritisak. Kao posledica spuštanja nastaju dalja kapilarna i ishemična oštećenja sa razvojem nekroza koje su najčešće fokalnog karaktera. Hromost nastala u ovoj fazi bolesti je od velike važnosti za procenu zdravlja papaka. Hromost je najraniji i najvažniji klinički simptom oboljenja akropodijuma goveda. Klinički pregleda za procenu stanja lokomotornog aparata goveda (*Locomotion score index*). Rezultati pregleda se izražavaju numerički od 1 do 5, pri čemu jedan i dva predstavljaju blag stepen hromosti, tri srednji stepen hromosti, četiri klinički jasno ispoljenu hromost i pet životinja se ne oslanja na jedan od ekstremiteta. Smatra se da već od nivoa 3 moraju preduzimati mere u cilju preveniranja oboljenja akropodijuma. Utonuće papčane kosti nastaje kao posledica promena u digitalnim jastučićima, suspenzornom aparatu i slabosti vezivnog tkiva. Poslednja faza odlikuje se razvojem lezija u rožini papka.

Meko tkivo tabanske regije kod krava je veoma značajno u razvoju bolesti kao što je čir papka. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da se na osnovu debljine mekog tkiva u tabanskoj

regiji koja je izmerena ultrazvukom tokom rane laktacije može predvideti nastanak čira papka i znaka hromosti tokom laktacije. Krave koje imaju debljinu mekog tkiva ispod 3 mm u predelu apeksa trećeg članka papka, odnosno ispod 3,9 mm u predelu tuberositasa gde se pripaja sagibačka tetiva imaju mnogo veću šansu da razviju hromost i čir papka tokom laktacije.



Slika 94. Potonuće kopitne kosti i intenzitet laminitisa konja

Laminitis kod konja je bolno stanje lamina koje povezuju kopitni zid sa kopitnom kosti. On ima određene osobenosti u odnosu na goveda naročito sa aspekta etioloških faktora, dok je patogeneza koja se odvija na nivou kapilara krvnih sudova slična, kao i krajnji rezultat koji kod konja podrazumeva gubljenje potpore kopitne kosti uz nastanak rotacije kosti od kopitnog zida i nastanak spuštanja kopitne kosti. Dakle suština je slabljenje lamela koje pružaju potporu između kopitnog zida i kopitne kosti. Laminitis može nastati kao posledica nekorigovanih kopita i neadekvatne podloge. Ishrana velikom količinom ugljenih hidrata koji remete mikrofloru digestivnih organa kada se proizvode veće količine mlečne kiseline koja dovodi do razvoja acidoze je takođe značajan faktor. Promene u pH vrednosti dovode do razvoja endotoksemije. Ispaša konja na pašnjacima koji su tretirani veštačkim đubrivom može da dovede do povećanog unosa neproteinskog azota koji utiče na poremećaje funkcije jetre i probleme sa laminitisom. Razne bolesti i inflamatorni poremećaji koji dovode do povećane produkcije i/ili apsorpcije endotoksina dovode do razvoja laminitisa i to su kolike, endometritisi i dr. Kod konja je karakteristično da veliku predispoziviju ka nastanku laminitisa imaju konji sa razvijenim metaboličkim sindromom odnosno Kušingovom bolesti, zbog loše kontrole glikemije i izmenjene insulinemije.

INDEKS POJMOVA

Patofiziologija poremećaja hematopoeze

Matični odeljak hematopoeze

Pluripotentne matične ćelije

Mikrosredina hematopoeze

Eritropoeza

Eritropoetin

Retikulociti

Efikasnost eritropoeze

Morfološke karakteristike eritrocita

Ehinociti

Akantociti

Šistociti

Drepanociti

Dakriociti

Makrociti

Mikrociti

Pojkilocitoza

Anizocitoza

Patofiziologija poremećaja crvene krvne loze

Anemije

Klasifikacija anemija

Anemije usled smanjenog stvaranja eritrocita

Aplastične anemije

Anemija koja prati bubrežnu insuficijenciju

Anemije usled deficita vitamina B12 i folne kiseline

Anemije usled trovanja olovom

Anemije usled smanjene sinteze hemoglobina

Anemije uzrokovane nedostatkom gvožđa

Anemije koje prate hronične bolesti

Hemolitičke anemije

Intravaskularna i ekstravaskularna hemoliza

Eritrocitne hemolizne anemije

Ekstraeritrocitne hemolizne anemije

Anemije van klasifikacije

Akutne posthemoragične anemije

Hronične posthemoragijske anemije

Policitemija

Patofiziologija poremećaja bele krvne loze

Poreklo ćelija

Neutrofilija i neutropenija

Kvalitativni poremećaji neutrofila

Eozinofilija i eozinopenija

Bazofilni granulociti i mastocit

Monocitno-makrofagni sistem

Monocitoza i monocitopenija

Limfocitoza i limfocitopenija

Etiologija i patogeneza leukoza

Leukoza goveda

Leukoza živine

Leukoza mačaka

Patofiziologija poremećaja hemostaznog sistema

Hemostaza

Supresija hemostaze endotelnim ćelijama

Formiranje primarnog ugruška

Sklonosti ka krvarenju–hemoragične dijateze

Promene u zidovima krvnih sudova

Kvalitativni i kvantitativni poremećaji trombocita

Trombocitoze

Kvalitativni poremećaji funkcije trombocita

Fon Vilebrandova bolest

Poremećaji koagulacije

Tromboza

Diseminovana intravaskularna koagulacija (DIK)

Patofiziologija poremećaja respiratornog sistema

Plućni volumeni i kapaciteti

Alveolarna ventilacija

Reregulacija i kontrola ventilacije

Poremećaji alveolarne ventilacije

Bolesti pluća

Opstruktivne bolesti pluća

Restriktivne bolesti pluća

Edem pluća

Poremećaji ritma disanja i nepravilno disanje

Patofiziologija poremećaja kardiovaskularnog sistema

Poremećaji u stvaranju impulsa u srcu
Poremećaja u sprovođenju impulsa u srcu
Poremećaji funkcije srca usled oboljenja miokarda
Poremećaji funkcije srca usled oboljenja endokarda
Poremećaji funkcije srca usled oboljenja perikarda
Poremećaji arterijskog i venskog pulsa
Poremećaji srčanih tonova
Tahikardija
Bradikardija
Atrioventrikularni blok
Ekstrasistola
Srčana slabost
Srčano opterećenje
Perikarditis
Vrste pulsa
Pozitivan venski puls
Srčani šumovi
Biomarkeri oštećenja srca

Patofiziologija poremećaja urinarnog sistema

Glomerulske bolesti bubrega
Tubulske i intersticijalne bolesti bubrega
Akutna bubrežna insuficijencija
Hronična bubrežna insuficijencija i uremija
Prerenalna, renalna i postrenalna insuficijencija
Poremećaji količine i sastava mokraće
Anurija
Poliurija
Specifična težina mokraće
Poremećaji funkcionisanja distalnog urinarnog sistema
Simptomi donjeg urinarnog trakta
Mokraćni sindrom
Buvrežni kamenci
Mokraćni kristali i cilindri

Patofiziologija poremećaja endokrinog sistema

Poremećaj sinteze i sekrecije hormona
Poremećaji transporta i perifernog iskorišćavanja hormona
Poremećaj katabolizma hormona
Pojava ektopične sekrecije hormona

Jatrogeni poremećaji

Primarne, sekundarne i tercijarne endokrinopatije

Poremećaji funkcije hipofize

Poremećaji funkcije adenohipofize

Poremećaji funkcije neurohipofize

Poremećaji funkcije štitne žlezde

Patofiziologija paratireoidne žlezde

Poremećaji funkcije nadbubrežne žlezde

Poremećaji funkcije kore nadbubrega

Poremećaji funkcije srži nadbubrega

Poremećaji funkcije endokrinog pankreasa

Poremećaji funkcije polnih žlezda

Poremećaji funkcije muških polnih žlezda

Poremećaji funkcije ženskih polnih žlezda

Patofiziologija uklanjanja jajnika i testisa

Akromegalija

Kušingova bolest ili sekundarni hiperadrenokorticism

Juvenilni panhipopituitarizam

Diabetes insipidus

Tireoprivna hipotireoza

Struma

Hipoklacemija mlečnih krava

Kušingov sindrom

Adisonova bolest

Feohromocitom

Hipogonadizam

Kriptorhizam

pubertas praecox

Insulinom

Glukagonom

Gastrinom

Diabetes mellitus

Patofiziologija poremećaja digestivnog sistema

Poremećaji apetita

Inapetencija i anoreksija

Polifagija

Poremećaji unosa i žvakanja hrane

Poremećaji gutanja

Orofaringealna disfagija

Ezofagealna disfagija

Megaezofagus
Poremećaji sekrecije pljuvačke
Poremećaji funkcije želuca
Poremećaji lučenja želudačnog soka
Poremećaj motorike želuca
Poremećaj u prohodnosti želuca
Gastritis
Ulkusna bolest
Poremećaji tankog i debelog creva
Sindrom malapsorpcije
Dijareja
Ileus
Prerastanje bakterijske flore
Meteorizam
Poremećaji varenja kod preživara
Alimentarne indigestije
Kisela indigestija
Bazna indigestija
Traumatske indigestije
Vagusna indigestija
Dislokacija sirišta
Nadun buraga
Akutni pankreatitis
Insuficijencija egzokrinog pankreasa
Insuficijencija jetre
Holestaza
Ikterus (žutica)
Prehepatični, hepatični i posthepatični ikterus
Hemolizni ikterus
Kernikterus
Opstruktivni ikterus
Konjugovan i nekonjugovani bilirubin
Klinička patologija jetre
Sindrom bilijarne retencije
Sindrom nekroze hepatocita
Sindrom insuficijencije hepatocita

Patofiziologija centralnog nervnog, neuromuskularnog i lokomotornog sistema
Vrste oštećenja
Paralitička oštećenja
Iritacijska oštećenja

Izmicanje
Sekundarna oštećenja
Lažna lokalizacija
Wallerianova degeneracija
Poremećaj motornih i senzitivnih funkcija
Poremećaj sinapsi
Bol
Epilepsija
Stvaranje likvora
Glukoza u likvoru
Proteini u likvoru
Pleocitoza
Edem mozga
Povećan intrakranijalni pritisak
Kompliansa
Artroza
Metaboličke bolesti mišića
Laminitis

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 poglavlja 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 društvo, Zagreb, 2012.
20. Hodžić A., Hamamdžić 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. Nemeč Svete 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. Stošić 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. Thöml 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 Branislava M. Belić je redovni profesor 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 15 disertacija 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.

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 Priboju. Integrisane studije veterinarske medicine u Novom Sadu završio sa prosečnom ocenom 9,23, doktorske 10,00 i specijalističke akademske na Fakultetu veterinarske medicine u Beogradu sa ocenom 9,89. Kao student osvajao nagrade za izrađene naučne teme 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 veterinarske medicine u Novom Sadu.

Izvod iz recenzije

Udžbenik iz Specijalne patološke fiziologije autora prof.dr Branislave Belić i prof.dr Marka Cincovića napisan je kao osnovni udžbenik za istoimeni predmet na integrisanim studijama veterinarske medicine. Udžbenik je napisan na 235 kucanih strana sa velikim brojem grafičkih priloga i bibliografijom. Ovaj udžbenik omogućava studentima veterinarske medicine da savladaju znanja iz patofiziologije sistema i organa kod životinja kao što su: krv, kardiovaskularni sistem, urinarni sistem, endokrini sistem itd. Udžbenik ispunjava sledeće kriterijume: Vizuelni sadržaji su jasni, reprezentativni i imaju različite funkcije; Sadržaj udžbenika je u skladu sa sistemom vrednosti, koji je definisan ciljevima obrazovanja i vaspitanja; U udžbeniku se povezuju sadržaji u okviru istog predmeta i drugih predmeta;Zbog svega navedenog predlažem Nastavno-naučnom Veću Poljoprivrednog fakultet da se rukopis prof.dr Branislave Belić i prof.dr Marka Cincovića usvoji kao osnovni udžbenik na predmetu Specijalna patološka fiziologija.

Prof.dr Ivana Davidov

Udžbenik iz Specijalne patološke fiziologije napisan je kao osnovni udžbenik za istoimeni predmet na integrisanim studijama veterinarske medicine. Udžbenik ima jasnu, logičnu i koherentnu strukturu; U udžbeniku se poštuju didaktički principi i metodika nastave predmeta; Pregled sadržaja, sistem naslova i podnaslova organizovan je po jasnom principu i obezbeđuje preglednost i lako snalaženje; Udžbenik poštuje jezičku i pravopisnu normu jezika na kojem je napisan; Dužina i konstrukcija rečenice odgovaraju uzrastu učenika; Jasno je naveden naslov, za koji nastavni predmet, razred/godinu učenja, vrstu škole ili obrazovni profil je udžbenik namenjen; Grafička struktura udžbenika prati strukturu sadržaja i obezbeđuje preglednost. Zbog svega navedenog predlažem da se rukopis prof.dr Branislave Belić i prof.dr Marka Cincovića usvoji kao osnovni udžbenik na predmetu Specijalna patološka fiziologija.

Prof.dr Zdenko Kanački