Univerza v Ljubljani
Veterinarska fakulteta

Robert Frangež

PATOLOŠKA FIZIOLOGIJA

Študijsko gradivo za študente veterine

6. dopolnjena izdaja

LJUBLJANA, 2018

Kazalo

- Patološka fiziologija: uvod 1
- Etiologija patoloških procesov 16
- Patofiziologija imunskih reakcij 74
- Vnetje 116
- Stres in splošni adaptacijski sindrom 158
- Patofiziologija cirkulacijskega šoka 177
- Patofiziologija krvi 199
- Anemije 223
- Patofiziologija koagulacije krvi 242
- Telesne tekočine in njih spremembe 257
- Motnje v acido-baznem ravnotežju 276
- Patofiziologija obtočil 291
- Patofiziologija dihal 370
- Patofiziologija ledvic 409
- Motnje v delovanju jeter 464
- Motnje v presnovi 501
- Motnje v funkciji endokrinih žlez 532
- Patofiziologija motenj, ki so posledica pomanjkanja ali prekomernega vnosa vitaminov 546
- Genetske spremembe in novotvorbe 565

Patološka fiziologija

Prof. dr. Robert Frangež

UVOD

UČNI NAČRT

Cilji in predmetno specifične kompetence

Cilji predmeta so seznaniti vas:

- z vzroki in osnovnimi mehanizmi nastanka bolezni in njenim potekom
- z mehanizmi in funkcijami organizma v spremenjenih pogojih življenja

Pridobiti medicinsko mišljenje in povezovanje posameznih že pridobljenih znanj v smiselno celoto in razumevanje posameznih klinično obravnavanih bolezenskih stanj

Specifične kompetence, ki se pri predmetu utrjujejo so: razumevanje osnovnih vzrokov in mehanizmov nastanka ter poteka bolezni na molekulskem, subcelični, celičnem, tkivnem, organskem nivoju in na nivoju organizma. Sem sodi tudi poznavanje kompenzatornih mehanizmov organizma.

Dodatne pomembne kompetence: pomen raziskav za napredek veterinarske stroke, pravilna razlaga laboratorijskih preiskav, etiopatogenetski pristop k zdravljenju, preprečevanje oziroma zmanjševanje bolečine pri bolezenskih procesih ali pri različnih posegih in skrb za zdravje živali in ljudi.

Opis vsebine predmeta:

- Uvod: motnje homeostaze, metode eksperimentalne medicine, bolezen in smrt
- Etiologija patoloških procesov
- Patofiziologija termičnih in električnih poškodb
- Alergije
- Patofiziologija vnetja
- Stresni odziv
- Cirkulacijski šok
- Patofiziologija krvi
- Anemije

- Motnje v koagulaciji krvi
- Motnje v presnovi vode
- Telesne tekočine in njih spremembe
- Patofiziologija bolečine?
- Motnje v cirkulaciji
- Patološki procesi pri notranjem in zunanjem dihanju
- Motnje v funkciji ledvic
- Patofiziologija prebavil in jeter
- Motnje v presnovi
- Motnje v funkciji endokrinega sistema
- Motnje v presnovi vitaminov
- Genetske spremembe
- Nastanek novotvorb

PRIPOROČENA ŠTUDIJSKA LITERATURA

- Robert H. Dunlop in Charles-Henri Malbert: Veterinary Pathophysiology, Blackwell, 2004
- S. Silbernagl, F. Lang: Thieme Georg: Color Atlas of Pathophysiology 2016
- Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E (eds). Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat. 8th ed. - St. Louis: Elsevier, 2017.
- Constable P, Hinchcliff KW, Done S, Gruenberg W (eds). Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats. 11th ed. - St. Louis : Elsevier, 2017.
- A. Kocijančič: Interna medicina; 3. izd., DZS, Ljubljana 2005
- General Pathophysiology (2005)
- Esential Pathophysiology (2007)

- R. Frangež: Študijsko gradivo; šesta izdaja-knjižnica (2018)
- R. Frangež: (Praktikum patološke fiziologije - 2008)
- R. Frangež: Patofiziologija srčnega popuščanja; Patofiziologija najpogostejših okvar srčnih zaklopk; Temeljni patofiziološki mehanizmi nastanka motenj srčnega ritma; Patofiziologija bolezni osrčnika pri psih in mačkah. V: Domanjko-Petrič, Aleksandra (ur.). Bolezni srčno-žilnega sistema psov in mačk. Ljubljana: Veterinarska fakulteta, 2010
- Nemec Svete, Alenka, Frangež Robert. Klinična biokemija v veterinarski medicini: učbenik za študente veterinarske medicine. Ljubljana: Veterinarska fakulteta, 2013.

Patološka fiziologija

Patološka fiziologija

- proučevanje motenj ali spremenjenih funkcij- spremenjeni fiziološki mehanizmi v živem organizmu (bolezenski procesi); vzroki in mehanizmi
- se ukvarja z dinamičnim vidikom bolezenskih procesov v organizmu kot celoti
- je osnovna povezava med anatomijo, fiziologijo, biokemijo in njeno aplikacijo v klinično prakso

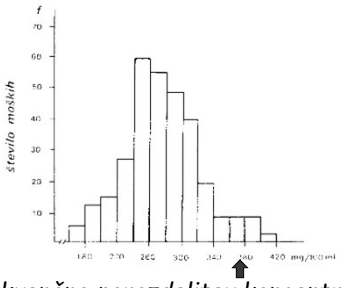
Koncept obolenja

- sprememba, ki povzroči v organizmu premik njegovih fizioloških parametrov izven intervala normale!
- če struktura in/ali funkcija odstopa od točke, kjer homeostaza ni možna ali je motena ali pa organizem ni zmožen reagirati na okolje pravimo, da obstaja bolezen
- bolezen je seštevek fizioloških procesov ki so moteni (npr. povzročitelj infekcije le izzove spremembe, ki se manifestirajo kot bolezen)

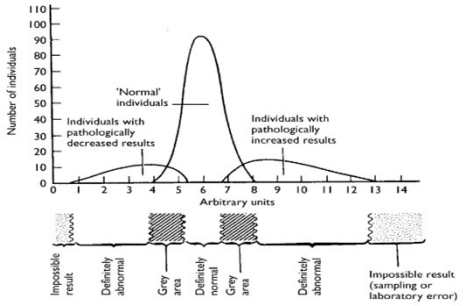
Splošni koncepti obolenj

- Koncept normalnosti
  - vsak merilni parameter (fiziološke vrednosti) ima: x ± SD (statistična analiza populacij!!!)
  - kot meja med zdravimi in patološkimi je X ± 2 SD

1 SD= 68,26 %; 2 SD= 95,44 %; 3 SD= 99,73%



Frekvenčna porazdelitev koncentracije Holesterola (n=300; m40-49 let)



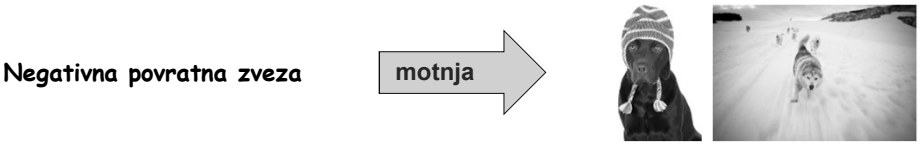
Srednja vrednost je 275,6
SD=46,19 (368 mg/dL)

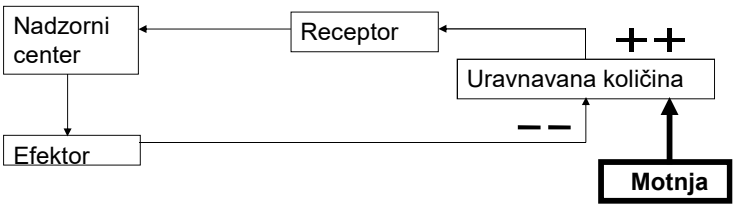
Nihanja fizioloških parametrov nastanejo zaradi

- genetski makeup
- posamezna žival ima različne izkušnje in interakcijo z okoljem
- variacija fizioloških parametrov zaradi načina regulacije kontrolnega mehanizma telesnih funkcij
- napake pri meritvah
- biološki pomen meritve (število meritev?)

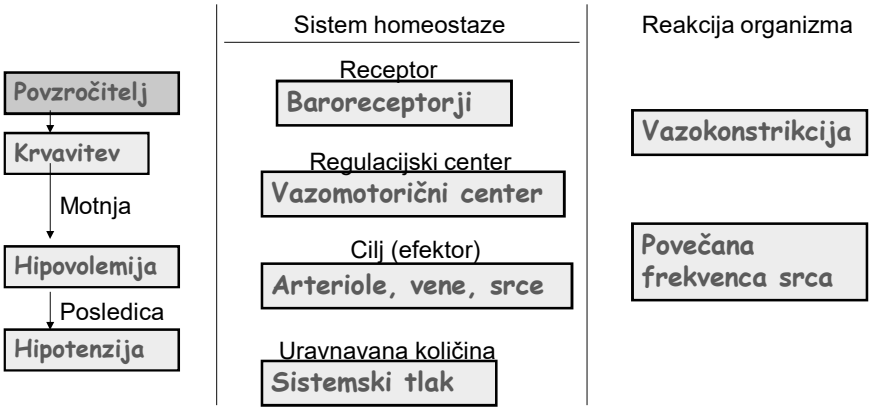
Homeostaza

Negativna povratna zveza

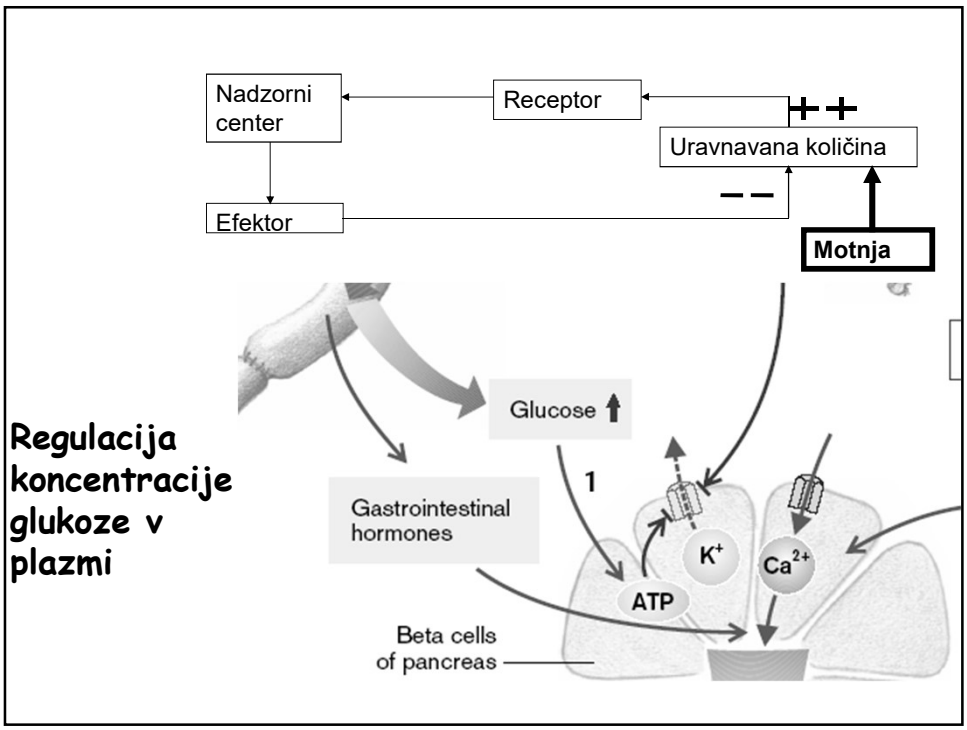




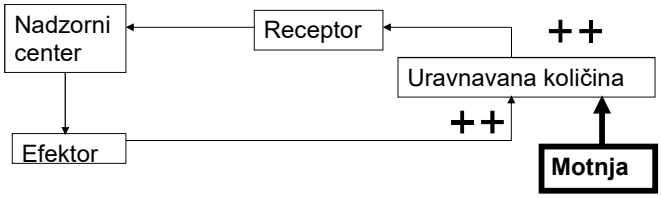
Primer homeostatičnega mehanizma (neg. pov. zvez.)



Regulacija koncentracije glukoze v plazmi



Pozitivna povratna zveza



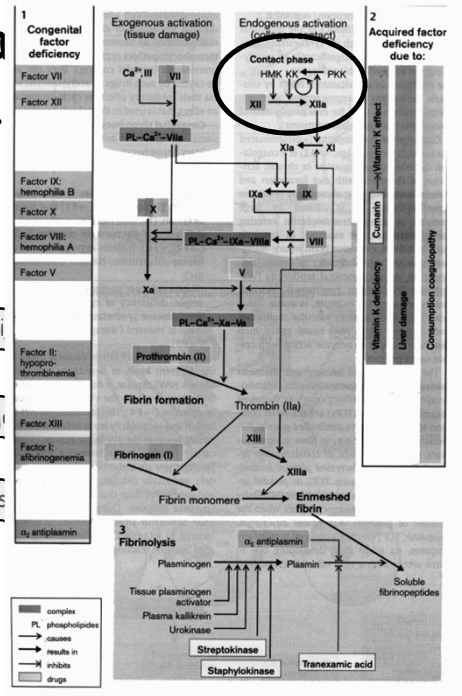
Primer homeosta mehanizma (poz.

Krvavitev

Hipovolemi

Hipotenzij

Hipoksija s



Razvoj obolenja

- Etiologija
  npr. bacil tuberkuloze-etiološki dejavnik za tuberkolozo; ostali etiološki faktorji so še starost, nutricijski status, ipd.
- Patogeneza (mehanizem in potek obolenja, razvoj oziroma evolucija obolenja)
- Znaki obolenja (simptomi?):
  - zgodaj v razvoju bolezni-spremembe, ki jih je možno določiti z laboratorijsko analizo (ketoza) – subklinični stadij
  - struktura in funkcije mnogih organov ima veliko 'rezervo'

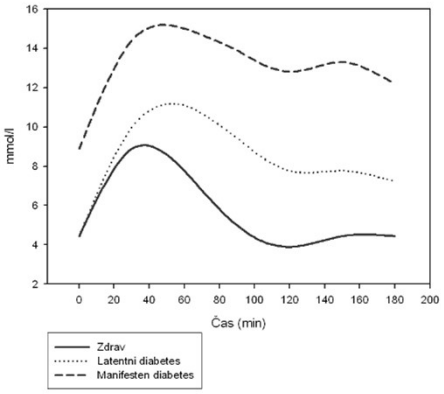
Metode eksperimentalne medicine:

Najpomembnejši namen patofiziologije je znanstvena analiza vzrokov in razvoja bolezni, razlaga nastanka znakov-simptomov bolezni: to omogoča pravilno postavljanje diagnoze, preprečevanje in etiopatogenetsko terapijo bolezni

- laboratorijske živali
  - Poskusi:
    - akutni
    - kronični
- razvrstitev poskusnih metod:
  - metoda izključevanja
  - metoda vzdraženja
  - metoda vključevanja
- modeli obolenj
- metode *in situ*
- metode organostomije……
- Metode dela na:
  - izoliranih organih
  - tkivih
  - celičnih kulturah

Klinične metode

- morfološke (makro in mikroskopija)
- genetske metode
- biokemijske metode
- metoda obremenitve (obremenitev z glukozo, fizična obremenitev- kardiorespiratorni sistem, radioizotopi, ipd.)



Klasifikacija bolezni

- Organski sistemi (klinična razdelitev):
  - srčno-žilne bolezni
  - bolezni pljuč in plevre, ipd.
- Etiološka:
  - dedne
  - kongenitalne
  - toksične
  - infekcijske
  - travmatske
  - degenerativne
  - imunske
  - neoplastične
  - nutricijske
  - presnovne
  - psihogene
  - iatrogene
  - idiopatične

Bolezen

Kvantitativne vrednosti: kot orientacija (hipertrofija srca; kardiomiopatija, športnik)

Bolezen klinično:

- **Bolezen: klinična oblika, ki je določena: npr. rdečica, infarkt miokarda, tonzilitis, ipd.**

Patološka reakcija: neobičajna reakcija organizma: npr. preobčutljivost pri vakcinaciji

Patološki proces: motnja v funkciji in/ali strukture nekega organa zaradi delovanja nefizioloških dražljajev:

- **- tipičen: (tonzilitis)**
- **- atipičen: nadaljevanje- (komplikacija peritonzilarni absces, glomerulonefritis, ipd.)**

- **Patološko stanje**: počasen postopen potek, traja daljši čas, pogosto posledica patološkega procesa

fibroza pljuč (patološko stanje) – zaradi vdihavanja prahu; pnevmokonioza, kronični pnevmonitis (npr. maedi-visna)

- pogosto osnova za nadaljnje patološke procese (npr. *cor pulmonale*)
- zmanjšana obrambna moč organizma in možnost adaptacije

Obdobja (faze), trajanje bolezni

- **Latentno**
- **Prodromalno**
- **Manifestno**
- **Zaključno**

- Latentna faza (začetna):
  - **(*latens*-prikrit)**
  - **od učinkovanja etiološkega dejavnika do prvih znakov bolezni (nekaj s.–atomska bomba-opekline, do več kot 20 let-levkemije)**
  - **inkubacija (latentno obdobje): infekcijske bolezni (gripa 24 ur)**

Prodromalna faza: znaki, ki se pojavijo od poškodbe pa do specifičnih znakov (značilni so nespecif. znaki/simptomi: glavobol, slabo počutje, inapetenca, vznemirjenost, mrzlica)

Manifestna faza: (klinično značilen pojav bolezenskih znakov) traja do konca bolezni

Potek: akuten
kroničen
(rdečica, pljučnica, sladkorna bolezen)

Izginotje kliničnih znakov pri kroničnih obolenjih; navidezna ozdravitev: remisija (popuščanje, vrnitev nazaj)

Ponoven pojav znakov recidiv (rdečica, pljučnica, ipd.)

Zaključna faza:

- **popolna ozdravitev (*sanatio ad integrum*)**
- **nepolna ozdravitev (adaptacijski mehanizmi-kompenzacija-prevzem funkcije organa-odpoved ledvice)**
- **novo patološko stanje- (rdečica-akutna ozdravitev, sledi lahko kronična-deformacija srčnih zaklopk)**
- **smrt (*exitus letalis*)-ko je izčrpana sposobnost prilagoditve**

Bolezen in smrt (pogin)

Terminalna stanja in oživljanje

- preagonalno stanje
- agonija
- klinična smrt
- biološka smrt

PREAGONALNO STANJE

- **KRVNI TLAK pada**
- **DIHANJE (je nepravilno s presledki) V↑**
- **FREKVENCA SRCA ↑**
- **KRI-zastoj v venskem delu (zmanjšan tonus žil)**
- **ZAVEST (je prisotna)**
- **REFLEKSI (so prisotni)**

Sledi TERMINALNA PAUZA (nekaj s do 4 min.; padec tlaka (na 20-40 mm Hg), apnea

Agonija (*agon*-boj, bolečina, trpljenje)

- **izguba zavesti**
- **glavni refleksi izginejo**
- **motnje vseh vitalnih funkcij (delo srca, dihanje, presnova ↓)**
- **dihanje je nepravilno, plitko, krvni tlak je zelo nizek, pulz je neotipljiv, srčni toni so neslišni**
- **hipotermija**

Traja lahko več ur ali izjemoma več dni.

Klinična smrt

- vitalne funkcije ↓: zastoj srca in dihanja
- krvni tlak pade proti srednjemu cirkulacijskemu tlaku
- ni znakov življenja
- traja 5-6 min. npr pri psu, človeku (pri nenadni smrti je lahko nekoliko daljša)
- hipotermija: podaljša čas oživljanja 20 min.-2 uri

<u>Oživljanje:</u>
- vzpostavitev dihanja
- funkcija kardiovaskularnega sistema

Biološka smrt

- ireverzibilno stanje
- ni presnove v vitalnih centrih OŽS
- najprej je prizadeta možganska skorja
- smrt organizma ne pomeni istočasno biološko smrt za vse organe (transplantacija ledvic, jeter, ipd.)

Etiologija patoloških procesov

Splošna etiologija in patogeneza

- Patološki povzročitelji:
  - Zunanji (eksogeni); infekcijski, mehanski, toksični (kemikalije), fizikalni (sevanje, ekstremne T), nutricijski, stres, ipd.
  - Notranji (endogeni);
    - **genetske poškodbe**
    - **anatomske karakteristike (torzija želodca, cistitis)**
    - **fiziološki mehanizmi (pomanjkanje faktorjev koagulacije + poškodba)**

    Določa jih genetska informacija

PATOGENEZA

Pojasni mehanizem nastanka, razvoj in potek bolezni

Celostni pogled: lokalni procesi se lahko zrcalijo sistemsko (tonzilitis → vročina, levkocitoza, sedimentacija ↑) in obratno

Način širjenja patoloških povzročiteljev:

- ***per continuitatem* v okolico**
- **po limfnih in krvnih žilah**
- **skozi živčni sistem**

Vprašanja:

- **a je bolezen dedna?**
- **intrinzični dejavniki so vedno vključeni v nastanek bolezni!**
- **pravilno: kakšen je delež dednosti odgovoren za bolezen? npr. infekcija**

Dedne bolezni:

1) Kromosomske napake

- **število**
- **struktura kromosoma**

2) Genske dedne bolezni (Mendelsko dedovanje):

- **kongenitalne napake - ni nujno genetsko determinirana?**
- **dedne napake - genetsko determinirana?**

3) Poligenska etiologija

Genetski in močan vpliv okolja-mnogi dejavniki (sladkorna bolezen-enojajčni dvojčki-skladnost 20-50 %)

Poligenske (displazije npr. kolka, kongenitalne srčne napake, *diabetes mellitus*, esencialna hipertenzija, koronarna obolenja)

Kromosomske napake: (št. kromosomov)

Somatski kromosomi

- **poliploidija:**
  - **triploidija, tetraploidija (trije ali štirje seti kromosomov; nezdružljivo z življenjem)**
- **aneuplodija (celice z nenormalnim št. kromosomov)**
  - **trisomija (Down-21, Edwards-18-govedo, Patau sindrom-13); Trisomija 14-prašič, 15 piščanci, 23 26 28 30 konj**
  - **monosomija (večinoma letalna-embrionalna smrt, razen y kromosoma)**
  - **mozaicizem (celične linije z različnim kariotipom; nerazdružitev kromosomov v času mitoze v zarodku)**

Spolni kromosomi:

- **'Tribarvni' maček-perzijski maček: xxy (ljudje-Klinefelterjev sin), Xxy, xxxy: pri mački, govedo, pes, konj, prašič, ovca**
- **Turnerjev sindrom (manjka X-kromosom) 45,X;**

(struktura kromosomov)

- **translokacija (izmenjava genetskega materiala med nehomolognima kromosomoma: recipročna, nerecipročna-klinično izražena)**
- **delecija (izguba določenih genov na kromosomu)**
- **duplikacija (manj nevarna kot delecija)**

Monogenske napake (redke pri živalih ~ 200)

(fenotipsko izražanje, mendelsko dedovane motnje)- dedovanje je lahko:

- **avtosomalno dominantno (Alportov sindrom (dalmatinec, samojed, ipd.), družinska hiperholesterolemia)**
- **avtosomalno recesivno (npr. mutacije genov za encime; galaktozemija-pomanjkanje galaktoza-1-P-uridil transferaze ali galaktokinaze, fenilketonuria- fenilalanin hidroksilaza, cistinuria-prenašalci); večina obolenj pri malih živalih**

Spolno vezano dedovanje: (večinoma izražene pri samcih- zakaj?)

- **vezano na x kromosom-dominantno**
- **vezano na x kromosom-recesivno**

- **Obolenja večinoma:**
  - **X-vezane bolezni (večina recesivne)**
  - **Y kromosomske bolezni ni poznan primer**

Spolni kromosomi:

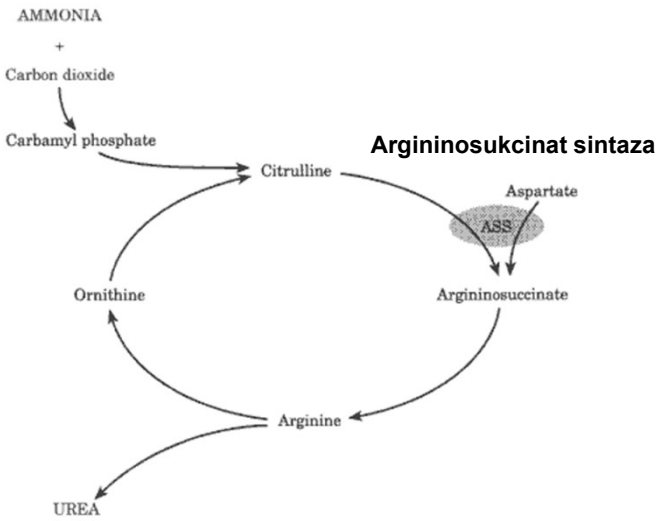
- **X vezana napaka-moški prenese napako samo na ženskega potomca**
- **hemofilija A, B, Duchennova mišična distrofija, barvna slepota, vit. D rezistentni rahitis**

<u>Posledice:</u>

- **nenormalne molekule (anemija srpastih celic-beta Hb veriga-1AK spremenjena, kolagen)**
- **encimopatije (citrulinemija, albinizem, kretenizem-T_3,T_4, *diabetes insipidus*-ADH, ATP-aza)**
- **motnje regulaijskih molekul (receptorji, transportne beljakovine)**

Motnje so lahko v delovanju kateregakoli organa odvisno kaj prizadene motnja (CŽS, živčno-mišični prenos, ipd.)

Citrulinemija-teleta-Holštajn frizijsko govedo



Kongenitalne bolezni z znanim molekulskim ozadjem

Mačka:

- Gangliozidoza (GM1, GM2); lizosomalna β-galaktozidaza ↓
- Mukopolisaharidoza (I, VI, VII); lizosomalni encimi ↓
- Mišična distrofija (Duchenova, Bekerjeva)
- α-Manozidoza; lizosomalna α-D-manozidaza ↓

Pes:

- Pomanjkanje C_3
- α-Fukozidoza; lizosomalna α-L-fukozidaza
- Skladiščna bolezen glikogena (I, VII);
- Hemofilija B
- Krabejeva bolezen (demielinizacija OŽS): lizosomalna β-galaktocerebrozidaza ↓

- Levkocitna adhezijska pomanjkljivost
- Mukopolisaharidoze (I, VII)
- Mišična distrofija (Beckerjeva, Duchenova [X-vezana])
- Miotonija
- Narkolepsija
- Nefritis, X-vezan
- Pomanjkanje piruvat kinaze (eritrociti)
- Kombinirana imunska pomanjkljivost
- Tremor, X-vezan
- von Willebrandova bolezen

Govedo:
- Artrogripoza multipleks
- Chédiak-Higashi sindrom

- Citrulinemija
- Skladiščna bolezen za glikogen
- Golšavost, familiarna (Holstein)
- Zmanjšana adhezivnost levkocitov
- α-Manozidoza
- β-Manozidoza
- Mišična hipertrofija (Shorthorn, Maine-Anjou)
- Hipoplazija pljuč z anasarko (Shorthorn)
- Progresivna degenerativna mieloencefalopatija (Brown Swiss)

- Protoporphyria
- Spinalna mišična atrofija (Brown Swiss)
- Sindaktilija (Holstein, Angus)
- Tibialna hemimelia (Shorthorn, Maine-Anjou)

Koza:
- Golšavost
- β-Manozidoza
- Mukopolisaharidoza III

Prašič:
- Hiperholesterolemija
- Maligna hipertermija

Ovca:
- Hondrodisplazija
- Glikogen skladiščna bolezen tip IV

Konj:
- Hiperkalemična periodična paraliza (Quarter horse, Paint, ipd.)-mutacija gena za Na^+ kanalčke
- Huda kombinirana imunska pomanjkljivost (Arabski konji)

Delovanje različnih zunanjih (ekstrinzičnih) dejavnikov

- mehanski
- vibracije
- zvok, UZ
- atmosferski tlak
- toplotni
- električni tok
- sevanja
- kemijski dejavniki
- biološki
- psihološki

Etiologija-mehanski dejavniki

$E=m*v^2/2$

Sila udarca=E/oddaljenost

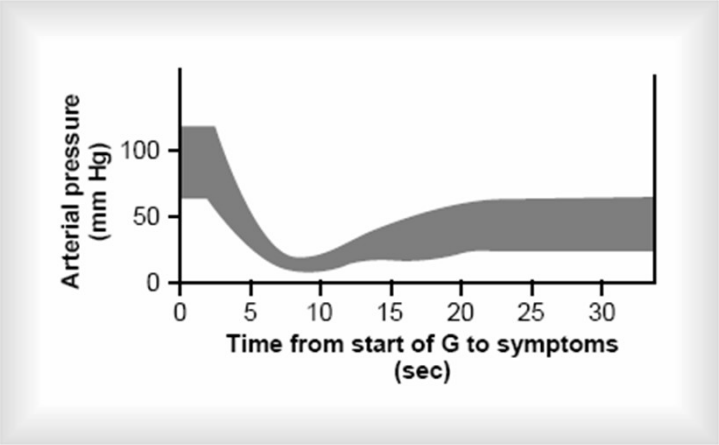
- Pospeški+: vpliv na kardiovaskularni sistem (staza, minutni voumen ↓; tahikardija, vazokonstrikcija) 9G-povzroči izgubo zavesti, 20G-kratek čas tudi prelom hrbtenice
- negativni pospeški (hiperemija CNS, 4-5 G: edem možganov, (8 G-poškodbe žil, oči; krvavitve), prometna nesreča

Kinetoze

Morska bolezen (slaba koordinacija gibanja, mišična slabost, bruhanje, znojenje, krvni tlak ↓, tahikardija)

- Patogeneza:
  - prekomerno vzdražanje parasimpatikusa: (VIII vestibularni živec-jedra → vagus, mali možgani (nekoordinirano gibanje, vrtoglavica, mišični tonus), optični dražljaji-prenos v male možgane: vrtoglavica, motnje koordinacije gibanja)
  - vestibularni organ (labirintektomija pri psu-ni motnje, prekinitev vestibularnega živca pri psu, gluhonemi-neobčutljivi)

Vpliv negativnega pospeška na krvni tlak



Zvok

- **16-20000 Hz-slišno področje (človek); akustične poškodbe so lahko posledica eksplozije, sirena, HiFi, ipd.**
- **zvok izven tega območja nima vpliva ne glede na jakost valovanja**

- **Posledice akutne poškodbe:**
  - **slušna utrujenost (funkcionalne spremembe)**
  - **slabša ločljivost zvoka (3000-5000 Hz)**
  - **trajna poškodba-Kortijev organ**

Kronična zvočna poškodba:

(poskusno na živalih-83 dni, 100 dB pri 10 KHz): degenerativne spremembe na polžu in motnje v refleksih povezanih s funkcijo sluha

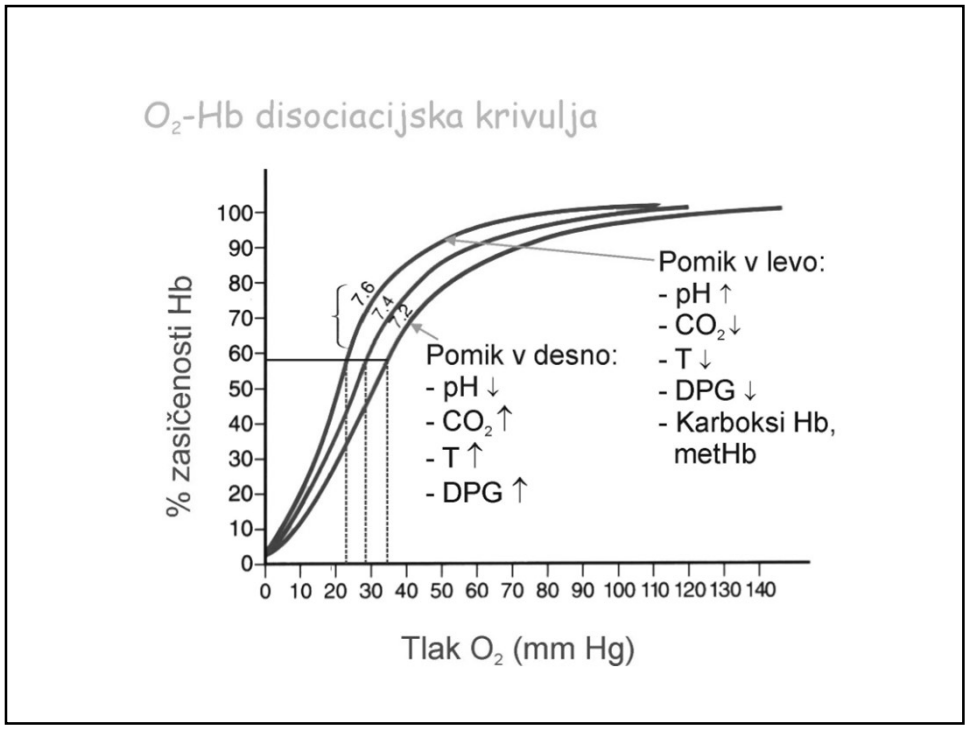
Ultrazvok

- nad 20 kHz
- dovolj velika energija (fizikalna terapija); 800-1000 kHz, 2-3W/cm^2 : delovanje je: mehansko (segrevanje, mešanje tekočin-mikromasaža), kemijsko (pospešitev kemijskih reakcij), biološko (pospešujejo vitalne procese v nizkih dozah, hiperemija, vazodilatacija, pohitrena resorbcija, ipd.)
- majhne doze delujejo stimulativno (zdravljenje poškodb sklepov, mišic, perifernih živcev) doze večje od 5W/cm^2 več kot 5 min-prelom kosti
- poškodbe v odvisnosti od jakosti in časa izpostavljenosti (energija 105 dB-motnje v krvni sliki, 165 dB-paralitični učinek)
- pri ljudeh: daljša izpostavljenost (1-2 leti): tahikardija, koprivnica, motnje v rasti kosti, simptomi s strani OŽS: glavobol, vrtoglavica, ipd.

Vpliv sprememb atmosferskega tlaka

Višina	Atmosferski tlak	O_2 (vol %)	Po_2
0.000	101,3	20,93	21,2
1.000	90,0	20,93	18,8
1.500	84,6	20,93	17,7
2.000	79,7	20,93	16,7
3.000	70,5	20,93	14,7 (Triglav)
4.000	62,1	20,93	13,1
5.000	55,8	20,93	11,5
6.000	48,0	20,93	10,0
7.000	42,0	20,93	8,8
8.000	36,5	20,93	7,6
9.000	30,7	20,93	6,4 (Mont Everest)
10.000	27,3	20,93	5,7

ZNIŽAN ATMOSFERSKI TLAK



Nadmorska višina in saturacija krvi s O_2

Nadmorska višina (m)	Atmosferski tlak (mmHg)	PO_2 v zraku (mmHg)	PCO_2 v alveolih (mmHg)	PO_2 v alveolih (mmHg)	Saturacija O_2 v art. krvi
0	760	159	40 (40)	104 (104)	97 (97)
3000*	523	110	36 (23)	67 (77)	90 (92)
6000*	349	73	24 (10)	40 (53)	73 (85)
9000*	226	47	24 (7)	18 (30)	24 (38)
12000*	141	29			
15000*	87	18			

*približna nadmorska višina (3050, 6100, 9150, 12200, 15250). Povzeto in prirejeno po Guyton, 2005.

Znižan pO_2 (barokomora)-model višinske bolezni

- pO_2=133 mmHg: (~1500 m, – poskusne živali)
  - apatija
  - mišična slabost
  - slabši refleksi
  - dispnoa
  - padec telesne T
  - v krvi-povečana glukoza
  - proteinurija
  - acetonurija

  Podobni znaki se pojavijo pri živalih in ljudeh pri hitrem dvigu na višino 4000 - 5000 m.

Sindrom akutne višinske bolezni (akutna višinska hipoksija)

Prilagoditev na zmanjšan PO_2 obsega:

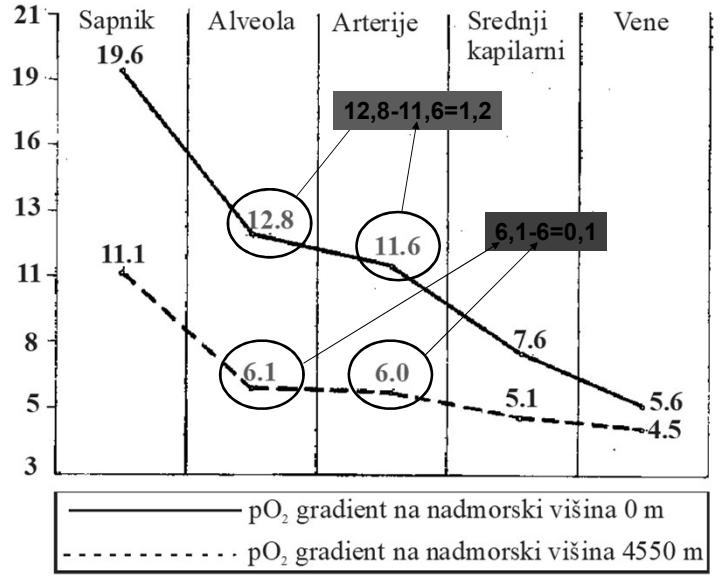
Hitre spremembe:

- hiperventilacija
- povečana vitalna kapaciteta pljuč
- povečan minutni volumen srca
- povečana difuzijska kapaciteta po aklimatizaciji (do 3x)

Dolgotrajne spremembe:

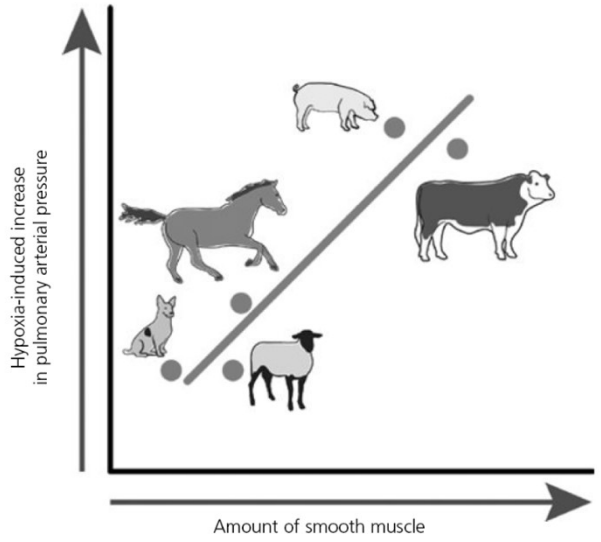
- policitemija in povečana konc. Hb
- spremembe v presnovi
- povečana kapilarizacija (npr. zaradi povečanega upora v pljučni cirkulaciji desnega prekata)
- celična prilagoditev: mitohondriji in celični oksidativni encimi ↑

Gradient med pO_2 v alveolarnem zraku in arterijski krvi



Od domačih živali (visokogorski pašniki)

- **ovce so zelo prilagodljive**
- **nekoliko manj prilagodljivo je govedo (pogosto zboli za posebno obliko višinske bolezni (brisked disease), ki se razvije zaradi pljučne hipertenzije, ki je posledica hipoksije in posledične insuficience srca**
- **arteriolokonstrikcija v slabo vent. področju je normalen fiziološki odziv na hipoksijo pri vseh živalih**
- **močan odziv je ugotovljen pri: govedu, in prašičih; majhen odziv pa pri psu, morskem prašičku in lamah (v korelaciji z debelino medije majhnih pulmonalnih arterij)**



POVIŠAN ATMOSFERSKI TLAK

Povišan pO_2 -živali prenesejo lažje

Povišan pO_2:

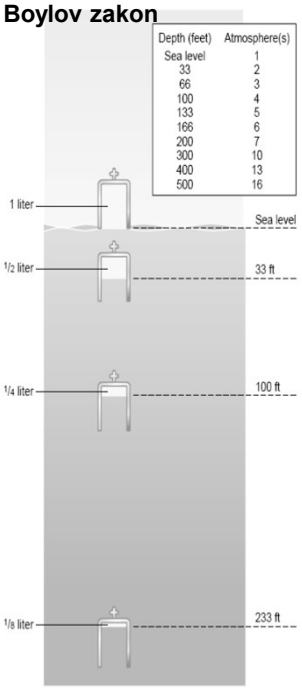
- **zmanjšana frekvenca, globoko dihanje**
- **bradikardija**
- **venska staza**
- **motnje v delovanju OŽS (akutna zastrupitev)**
- **izguba zavesti**
- **krči**
- **kongestija pljuč, edem; kronična zastrupitev (1 at. O_2)**

Čisti kisik pod 202,6 kPa – pogin živali

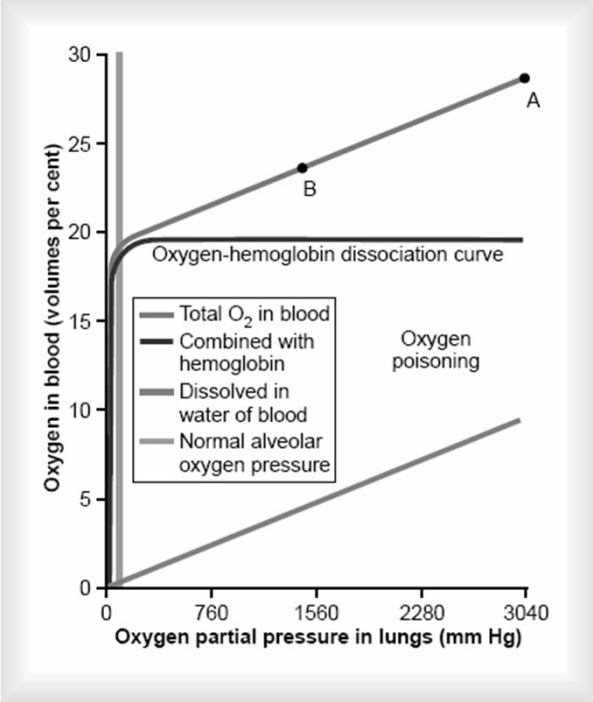
Povišan atmosferski tlak

- **deluje:**
  - **mehansko**
  - **povečana količina raztopljenih plinov v krvi**
- **mehansko: pritisk na prsni koš (motnje v funkciji vida in sluha: potapljanje!)**
- **303,9 kPa – zmanjšana rezidulna kapaciteta pljuč**
- **405 kPa večji dihalni napor (zgostitev plinov-Boylov zakon)**
- **večje vrednosti do 500 kPa – živčni sistem (depresija)**
- **1013 kPa-ni možno telesno in duševno delo (narkotični učinki dušika)**

Boylov zakon



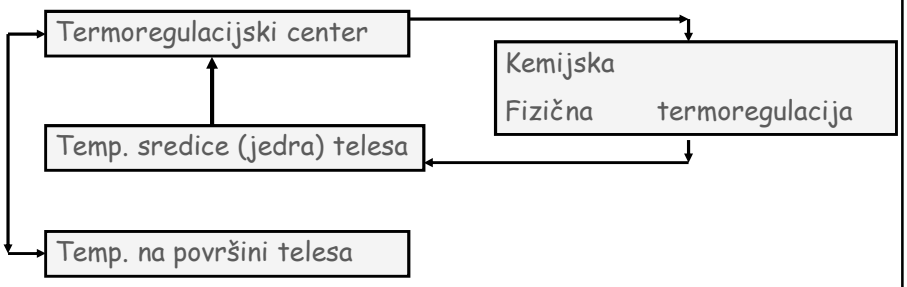
- **povečan pritisk na ~ 600 kPa – trikratna zgostitev zraka-otežen pretok zraka v dihalnih poteh**
- **He-atmosfera-možno vzdržati do 4052 kPa (He-mala atomska masa, počasnejše zgoščevanje, ni narkotičnega učinka dušika)**
- **zmanjševanje koncentracije kisika v mešanici plinov-se zmanjšajo hiperoksične poškodbe**
- **Dekompresija:**
  - **po vračanju na gladino, ali velike višine (letalo)**
  - **prehod dušika in kisika iz tekočega v plinsko stanje**
  - **posledice: mehanska kompresija, plinska embolija, meteorizem, bolečine v sklepih, bolečine v ušesih, sinusih?, kompresija živcev, možganov, podkožni emfizem**



Etiologija-termični dejavniki

Termoregulacija -center v hipotalamusu (termostat-set point; homeotermija)

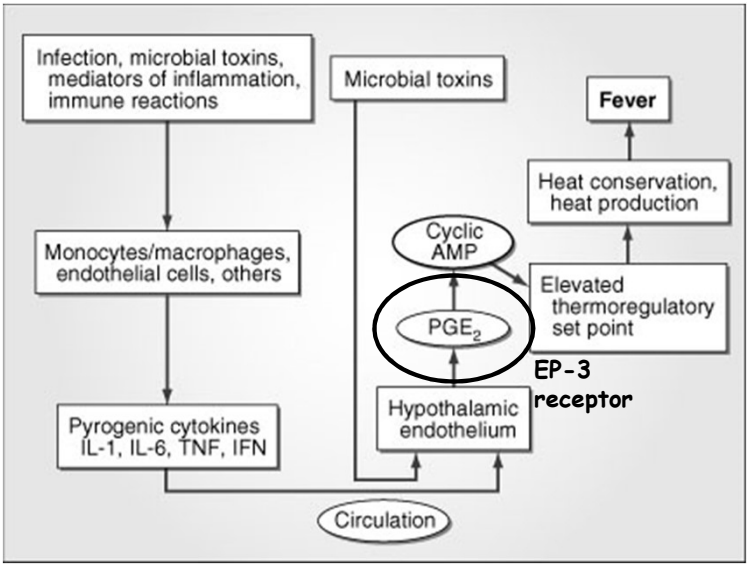
Kemična (tvorba toplote) in fizična termoregulacija (npr. oddajanje toplote: radiacija, kondukcija, konvekcija, *perspiratio sensibilis, insenzibilis-psi*)



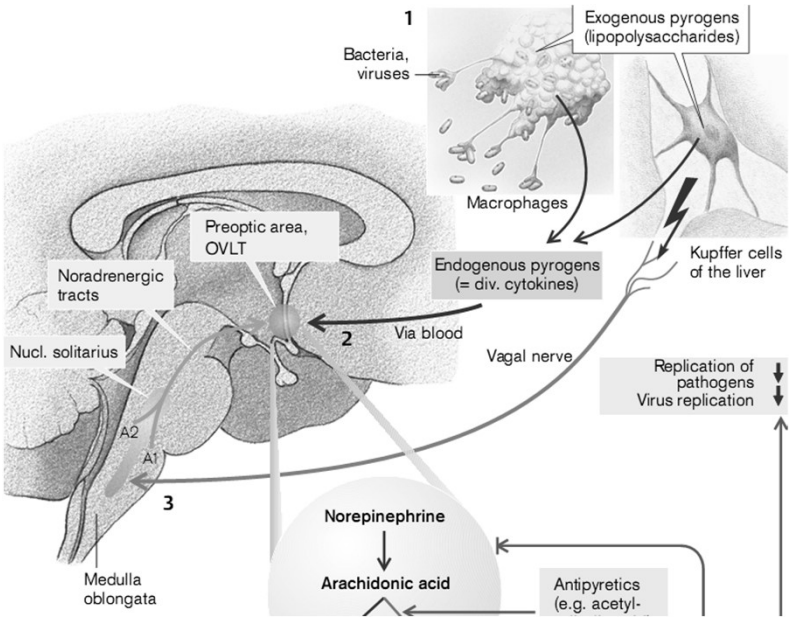
Motnje so lahko:

- **splošna hipertermija (motnje v presnovi in delovanju OŽS, dihal, srca, pogin?)**
- **splošna hipotermija**
- **lokalno: - opekline**
  - ozebline, omrzline

Povišana telesna T; febris, pyrexia



Je posledica spremembe set pointa v hipotalamusu kot posledica delovanja pirogenih snovi!!!



Zunanje in notranje pirogene snovi

Eksogene:

- bakterije (G+, G-)
- lipopolisaharidi
- stafilokokni ekso, endo toksini
- glivice, rikecije protozoji
- vnetje/nekroza

Endogene:

- TNF-α
- interlevkin 1α
- interlevkin 1β
- interferon α, β, γ
- IL-6
- IL-8, 11
- makrofagni protein 1α, 1β

- Circumventricularni organ -manjkajo tesne stičnice: monitoring pirogenih snovi

Pirogene snovi

- zunanje: večina povzroči sproščanje endogenih pirogenih snovi (endotoksini; G- bakterije: 10^{-9}g pri velikih sesalcih- povišana telesna T
- notranje: antigen-protitelo kompleksi, neoplazije, tkivna poškodba, (ni razlogov za uporabo antibiotikov!)

HIPERTERMIJA

(splošen izraz za motnje povezane s segrevanjem-povišano telesno T; set point v hipot. ni spremenjen!!!)

- **zunanja (eksogena); zunanji dejavniki**
- **veliki delovni napori**

Vzroki:

- **visoke T okolja, topel zrak, atmosfera**

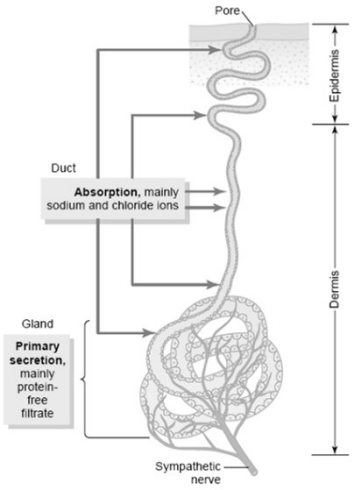
Dejavniki, ki pripomorejo k pregrevanju:

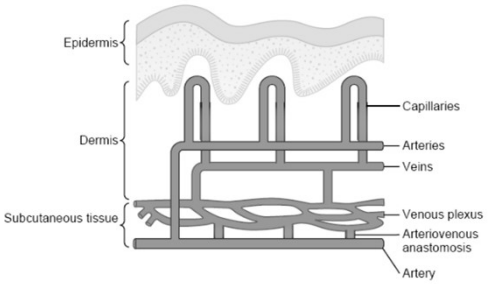
- **vlažnost zraka (visoka T zraka, izparevanje edin način oddaje toplote: zasičenost zraka-ni možno oddajanje)**
- **fizični napor**
- **prehrana (dehidracija-zmanjšan vol. krvi)**
- **kardiovaskularna obolenja, motnje v dihanju, motnje v presnovi**

Potek hipertermije

Kompenzacijska faza

- **(periferna vazodilatacija, *perspiratio sensibilis*, zmanjšanje mišičnih kontrakcij, pospešeno dihanje, ipd.); koža je topla, rdečkasta in vlažna**
- **vazokonstrikcija v jedru (tlak ostaja isti: prerazporeditev krvi)**
- **tahikardija, minutni volumen je povečan**
- **na začetku presnova v jedru in mišice ↓**
- **pozneje se presnova zveča, porast telesne T za 1 stopinjo C (20-30 %)- Van't Hoffov zakon**
- **mirovanje živali (maksimalno sprožen jezik-pri psu)**





Daljše delovanje povečane zunanje toplote

- **dehidracija**
- **hipovolemija**
- **hemokoncentracija**
- **tahikardija, hiperventilacija**
- **profuzno znojenje**
- **prehod v dekompenzacijsko fazo (druga faza-prava hipertermija)**

Dekompenzacija

- **začne s porastom notranje T (porast rektalne T)**
- **dilatacija krvnih žil v jedru in periferiji**
- **padec sistemskega tlaka**
- **sistolni volumen ↓**
- **tahikardija (plitek, hiter pulz)**
- **dehidracija, hemokoncentracija**
- **hipovolemija**
- **cirkulacijske motnje OŽS, hipoksija in hipertermija možganov (ekcitacija, zaspanost, koma)-odpoved termoregulacijskega centra**
- **ni znojenja**
- **govedo (klinični znaki 41.5-46 °C); konvulzije in pogin (hipertermični kolaps)**
- **psi in ljudje: DIC, možganski edem (toplotni udar)**

Klinične oblike hipertermije

- **hipertermični kolaps**
- **toplotni udar**
- **sončarica**
- **toplotni krči**
- **anhidroza**

- **Hipertermični kolaps (potek in vzroki podoben hipertermiji)**
  - **dehidracija (znojenje, perspiratio insenzibilis)**
  - **insuficienca cirkulacije (*CO* ↓ → aBP ↓)**
  - **cirkulatorni šok (motnje vazomotoričnega tonusa)**

Toplotni udar

- **naglo zbiranje toplote v organizmu zaradi motenj v oddajanju toplote**
- **pregrevanje organizma, poškodbe možganov!!!**
- **temperature 42-44 (ljudje-ireverzibilno stanje)**
- **možgani (edem, točkaste krvavitve, motnje centrov v hipotalamusu, ipd.)**

<u>Vzroki:</u>

- **visoke T v okolju, slaba cirkulacija zraka, visoka vlaga, intenzivni fizični napor**
  - **Se pojavi večinoma, ko gre za motnje v delovanju termoreg. centra (poškodba, infekcija, vnetje)**
- **Osnova je okvara termoregulacijskega centra z zmanjšanjem znojenja (termogenetska anhidroza)**

Znaki: predvsem s strani OŽS (nezavest, klonični krči, epileptiformni napadi, koma, pogin)

Sončarica

- **osnova je večinoma že prisotna hipertermija**
- ***insolatio* (žarčenje) IR valov-zatiljnega področja**
- **pregrevanje možganov (T je 1-3 °C višja kot v jedru organizma); motnje so možne že pred splošno hipertermijo**
- **poškodbe možganskih ovojnic, centrov, povečana prepustnost kapilar, ipd.**

Toplotni krči

- pregrevanje organizma + fizični napor
- močno znojenje (dehidracija, izguba soli)
- pitje vode-poslabša stanje
- hipoozmotsko okolje-nabrekanje celic; možganske celice-pade prag vzražnosti-krči
- klinično predvsem hipertermija in krči
- miofibrile-povečana hidratacija

Anhidroza (suha koža)

- hipertermija je posledica prirojene ali pridobljene aplazije ali hipoplazije znojnih žlez
  - prirojena (aplazija, hipoplazija znojnih žlez)
  - pridobljena (kožne bolezni)
- se pojavlja pri konjih (znojenje povezano z β-adrenergična stimulacija)-neznana etiologija; β_2 receptor 'downregulation', hypotiroidizem

Patološko-farmakološke oblike hipertermije

Maligna hipertermija (stres, halotan-močno povišanje in vzdrževanje $Ca^{2+}{}_i$)

Hipermetabolične motnje (hipertireoidizem, pheochromocytoma)

Z zdravili povzročena hipertermija: psihotropna zdravila (inhibitorji MAO, amfetamini, LSD, ipd.)

Lokalna hipertermija (opekline)

- T višja od 45 °C-moti funkcije celic
- T višja od 50 °C-koagulacija beljakovin-nekroza
- Prodiranje opeklin v globino:
  - trajanje delovanja toplote
  - višine T
  - medij, preko katerega se prenaša toplota (topel zrak 100 stop. C, para 50 stop. C večji učinek)

Stopnje opeklin

Opekline I, II, III, IV stopnje (odvisno od višine T in časa delovanja); aseptično vnetje-izpostavljenosti vročim tekočinam, predmetom, soncu, zraku, plamenu, kislinam, lugom, električnemu toku in ionizirajočim sevanjem

Opekline I stopnje (*combustio erythematosa*)

- eritem, hiperemija, toplo prizadeto področje
- sproščanje histamina, ipd.
- vazodilatacija
- prekomerno delovanje histamina-'paraliza' kapilar, postkapilarnih venul-povečana prepustnost
- nastanek druge stopnje opeklin

Opekline II stopnje (*combustio bullosa*)

- **pojav 'mehurjev' (mehanizem nastanka?)**
- **plazma s proteini prehod v intersticij (povečan onkotski tlak-pojav mehurjev)**
- **epidermis se odlepi od podlage**
- **izhlapevanje s površine poškodovanega dermisa-hipertonična dehidracija**
- **nastanejo edemi (oddaljena mesta)-traja nekaj dni in se resorbira**
- **hemokoncentracija**
- **v času nastanka edema se zmanjša vol. plazme in filtracija v ledvicah (faza oligurije)**
- **DIC (staza krvi, poškodbe endotelijskih celic)**

Opekline III stopnje

- **celice prizadetega tkiva so ireverzibilno poškodovane**
- **koagulacijska nekroza**

Opekline IV stopnje (*carbonificatio*)

- **koža in podkožje sta zooglenela**

Klinično:

- **površinske**
- **globoke**

Splošni pojavi (zapleti) pri opeklinah

- **Odvisni od mesta, obsega in stopnje opekline**
- **Prognoza je resna če zajeto več kot ¼ telesne površine?**

Plazmoreja

- **na opečenih mestih se izgublja plazma**
- **histamin, kinini povečajo prepustnost žil-nastanek edema možen tudi v organih, ki niso vključeni v poškodbo (edem možganov)**

Ogrožanje pacienta:

-prvih 6-12 ur (hipovolemični, 'nevrogeni šok')

-po 48 urah (intoksikacija): peptidi, kinini, encimi, toksini

Insuficienca ledvic

- **zmanjšana filtracija (oligurija, anurija)**
- **mioglobinurija, hemoglobinurija**
- **sprememba prepustnosti ledvičnih kapilar**
- **odstranjevanje toksinov prek ledvic (toksično delovanje)**
- **reabsorbcijska insuficienca**
- **široko odprta vrata za infekcijo (zmanjšana zaščitna funkcija, zmanjšana proizvodnja protiteles, zmanjšana odpornost)**
- **odpoved ledvic: cirkulatorni ali septični šok, DIC**

Smrt v prvih nekaj dneh je posledica šoka, toksemije in odpovedi ledvic.

Presnovne motnje

- **presnova je povečana**
- **izparevanje s poškodovanega območja-hladi površino**
- **pomanjkanje beljakovin (izguba plazme skozi poškodovane kapilare-plazmoreja)**
- **hipovolemija s hemokoncentracijo**
- **bilanca vode je negativna**
- **izguba natrija**
- **prehodna hiperkaliemija (poškodba membran celic)**

Splošna hipotermija-znižanje temperature telesnega jedra pod 35^{O}C

- **Vzroki:**
  - **izpostavljenost zelo nizkim zunanjim T in vetru**
  - **Operacije!!!**
  - **patološka hipotermija: (hipotiroidizem, poškodbe hipotalamusa, sepsa, šok)**

Faze v razvoju hipotermije:

1) Faza ekscitacije (vzburjenja)
- **vazokonstrikcija na periferiji**
- **center v hipotalamusu – aktivira presnovne procese v mišicah in notranjih organih (drhtenje mišic, ipd.)**

2) Faza dekompenzacije
- **zniževanje T telesnega jedra**
- **presnova se zmanjšuje**

3) Faza globoke hipotermije (klinična smrt)

4) Po nekaj urah ireverzibilno stanje (biološka smrt)

Dejavniki, ki pospešujejo hipotermijo

- splošna anestezija; ni kompenzatornega drhtenja mišic, vazokonstrikcije (brez ali zelo kratko obdobje ekscitacije)
- alkohol (narkotični učinki in periferna vazodilatacija)
- farmakološka sredstva, ki delujejo vazodilatatorno
- stradanje, po velikih naporih
- poskusno: imerzija v ledeno vodo, zunajtelesna cirkulacija

Spremembe, ki spremljajo obdobja hipotermije

Prva stopnja (faza kompenzacije):

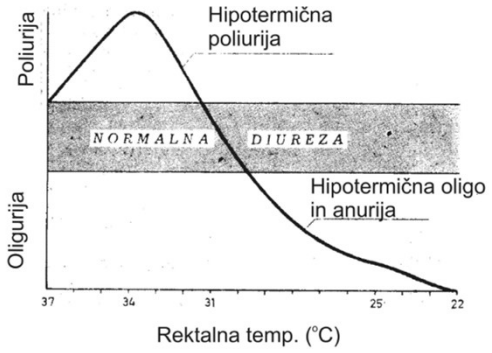
- ekcitacija-vzdrževanje homeotermije
- kemična termogeneza: dihanje: hiperventilacija, tahipneja, poraba kisika 5-6-krat povečana (kateholamini)
- kardiovaskularni sistem: tahikardija, MV ↑
- živčni sistem (refleksi so pojačani), naježene dlake, ipd.
- izraženo je povečano delovanje simpatikusa!
- rjava tolšča; UCP-1 protein

Druga stopnja: (faza dekompenzacije (35-24 ^{0}C))

- padec T v jedru organizma
- depresija vseh funkcij (bradikardija, bradipneja)

- **na začetku velika poraba kisika se znižuje ko T temp. pade pod 34^{O}C**
- **bradipnoa (pod 20^{O}C zastoj dihanja)**
- **presnovna in respiratorna acidoza**
- **glukozurija (zmanjšana reabsorbcija glukoze v ledvičnih cevkah); hipoglikemija**
- **globoka hipotermija-prehod tekočine v intersticij in celice (edem)**
- **hemokoncentracija**
- **pomik disociacijske krivulje za hemoglobin v levo (manjše odpuščanje kisika v tkiva)**
- **hiporefleksija (pod 32^{O}C)**
- **izločanje hormonov ACTH, TSH, inzulina pod 20 ^{O}C preneha**

- Fibrilacija srca, pod 20 ^{o}C pa zastoj srca in dihanja
- Izločanje urina:



- **Tretja stopnja (paralitična faza)**
  - **klinična smrt (reverzibilno stanje)**
- **Četrta stopnja:**
  - **biološka smrt:**
    - **ireverzibilne spremembe vitalnih centrov podaljšane hrbtenjače in funkcije srca**

Reanimacija:

- **pri psu je stanje reverzibilno do 15 °C**
- **podgana 10°C (0°C ?)**
- **segrevanje počasno-sicer lahko nastopi šok (širjenje žil (hipovolemija), povečanje presnove s segrevanjem-nezadosten pretok)**
- **nevarnost fibrilacija srca (28-30 °C)**
- **pri ljudeh: 60-90 min. (15 °C) – operacije na srcu**

Klinične manifestacije hipotermije

- **nagnjenost k prehladu, obolenjem dihal (zmanjšana odpornost predvsem dihalnih poti)**
- **koprivnica (kopanje v ledeno mrzli vodi)**
- **hladna hemoblobinurija (aglutinacija eritrocitov, kronična hemoliza pri normalni T)-hemolitična anemija (aktivacija komplementa!), hemoglobinurija, povišana T**
- **hlajenje zadnjih okončin (pri psu): hematurija, nefritis**

Lokalno delovanje nizkih T.

- **Omrzline (*congelatio*)**
- **<u>Tri stopnje omrzlin:</u>**
  - ***congelatio erythematosa (rdečina)***
  - ***congelatio bullosa (nastanek mehurjev)***
  - ***congelatio gangrenosa (nekroza tkiva)***
- **Mehanizem okvare:**
  - **Omrzline: tvorba kristalov**
  - **Ozebline: hipoksična poškodba**
    - **nastopi na začetku (intenzivna vazokonstrikcija)**
    - **ali po segrevanju (potrebe presnove zaradi segrevanja tkiv večje, kot jo lahko zagotovi cirkulacija)**

Električni tok

Upor kože, tkiv

Vpliv na vzdražna tkiva:

- **prehod skozi srce- fibrilacija srca**
- **skozi možgane- paraliza dihalnega centra**

Opekline:

- **Joulov zakon: $P(W) = I^2 \times R \times (t)$**
- **večji je upor kože-večja je oddana toplota (hujše so opekline)**
- **poškodba tkiv je sorazmerna času izpostavljenosti el. toku**

Ohmov zakon: $I=U/R$

- **upor suhe kože je 1-2 MΩ**
- **upor mokre kože je 1-2 KΩ**
- **sluznice (ustna, rektalna), notranji upor 0,2-0,3 KΩ**

- **Notranji upor: 139 to 437 Ω pri govedu, 644-1031 Ω pri prašiču, 500 to 900 Ω pri psu**
- **živci, krvne žile in mišice in sluznice: so dobri prevodniki**
- **koža-suha: srednje dober prevodnik el. toka**
- **kosti, kite, maščobno tkivo: velik upor-slab prevodnik el. toka; povečano segrevanje in koagulacijska nekroza**
- **Električni tok teče skozi tkiva z nizkim uporom -živci, mišice, kri: degeneracija žilne stene, tromboza → vodi v poškodba globokih tkiv in mišic.**
- **Upor kože (debela, suha koža) ↑ večje so poškodbe kože (opekline) in tanjša je koža večje so poškodbe globinskih tkiv.**

Jakost toka (amperaža-izmenični tok):

- **1 mA-se ne občuti**
- **4-5 mA – bolečina**
- **5-10 mA – bolečina, krči**
- **15-20 mA – težko se izpusti vir toka**
- **20-30 mA – hipertenzija-kontrakcija GLMC v steni žil**
- **20-50 mA – zastoj dihanja zaradi tetanične kontrakcije respiratornih mišic**
- **60-120 mA – če skozi srce-fibrilacija, če skozi možgane: paraliza dihanja**

- **izmenični tok (50-60 Hz): 0,3 s, 60-mA-8A - smrt zaradi fibrilacije**
- **izmenični tok je prib. 3-5-krat bolj nevaren kot istosmerni (40 - 110 Hz)**
- **pomemben je čas izpostavljenosti (izmenični/enosmerni)!**

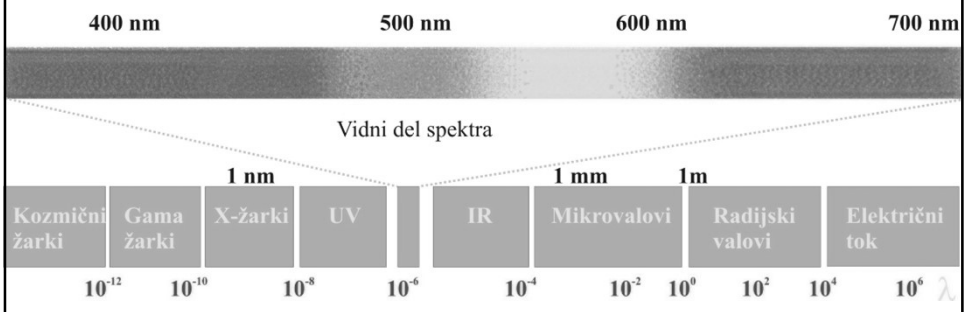
UČINKI ELEKTRIČNEGA TOKA

- **ekstrasistole, fibrilacija, zastoj srca**
- **paraliza dihalnega centra**
- **tromboza**
- **rupture mišic, mioglobinurija, denaturacija proteinov**
- **tonično-klonični krči**
- **porast krvnega tlaka (kontrakcija več skupin mišic)**

- opekline (vhodno mesto, kontaktno mesto)
- hemoliza, mioliza
- odpoved ledvic (hipotenzija, motnje v elektrolitih-K^+, mioglobinurija)
- sekundarne poškodbe (po 'odskoku')
- fotofobija, glavobol, vrtoglavica, ipd.

Udar strele: pogin zaradi kardiorespiratornega zastoja

Sevanje



Svetlobni žarki (IR, vidni spekter, UV)

IR: izvor:

- **IR svetilke**
- **sonce**
- **jedrske eksplozije** (vodikova bomba); opekline III stopnje nekaj km stran od epicentra eksplozije

Fiziološki učinki IR sevanja

- **segrevanje**
- **hiperemija**
- **boljša cirkulacija v področju pat. procesa**
- **boljša lokalna sposobnost obrambe**

Patofiziološki učinki:

- **opekline do III stopnje (površinske)**
- **hiperpigmentacija kože**
- **toplotni udar (eksperimentalno-poskusne živali; podgana: IR svetilka-10 min. dvig telesne T na 42-43 °C)**
- **katarakta (steklo-pihači), depigmentacija šarenice**

Vidna svetloba

- Pomen vidne svetlobe za organizme:
  - biološki učinki
  - nujni za rast in razvoj organizma
  - dnevno-nočni ritem
- Močna svetloba:
  - bolečine
  - reverzibilna slepota
  - fotosenzibilizacija (kromofore; 400 nm, 580-660 nm; porfirije)

  Fotofobija (znižan prag občutljivosti za svetlobo):
  - meningitis
  - encefalitis

UV žarki

- UVA: 315-400 nm
- UVB: 280-315 nm
- UVC: 100-280 nm
- 10 % doseže zemljino površino (predvsem UVA)
- z višanjem nadmorske višine intenzivnost sevanja narašča (10-12 % / 1000 m)

UV žarki

Fiziološka vloga:

- **povečanje obrambnega potenciala organizma**
- **pretvorba 7-dehidroholesterola v provit. D_3 (UV-B)**
- **melanin (zaščita pred opeklinami)**
- **baktericidno delovanje**

Patofiziološki učinki UV žarkov:

- **Opekline (hladni UV žarki!); UVB**
  - **latentna faza**
  - **eritem**
  - **opekline II stopnje (pojav 'mehurjev'); UVB**

- **lokalni učinki: vnetje**
- **refleksija na organizem (povišana telesna T., izguba apetita, supresija imunskega sistema-urokanična kislina)**
- **prekomerna pigmentacija**
- **kancerogeni učinki: (izpostavljeni deli kože)-odvisno od absorbirane doze žarčenja; iniciacija**
- **eksperimentalne živali: glodavci; prvi teden vnetje, 6-10 tednov keratoza, po 20 tednih papilomi, po 30 tednih rak kože**
- **mutacije genov**

Ionizirajoča sevanja

- Delci (interakcija z elektroni)
- Elektromagnetna valovanja (velika E fotonov, kratka λ)

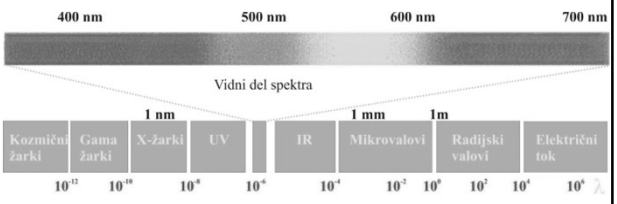
Ionizirajoča sevanja; delci:

- **He jedra: dva protona in 2 nevtrona (α-žarki); površinsko delovanje ni pomembno-slabo prodirajo v globino-pomembna je notranja kontaminacija (imajo najmočnejšo biološko aktivnost); uran, plutonij**
- **elektroni (β-žarki): večja prodornost, slabša ionizacija (termične poškodbe-*stratum basale*); radioktivni jod-jedrske nesreče**
- **pozitroni (antidelec elektrona; razpad β)**
- **nevtroni (brez naboja; interakcija z jedri)**
- **protoni (H jedro, + naboj)**

Ionizirajoča sevanja:

Elektromagnetno valovanje: fotoni – brez mase in naboja

- X-žarki (rentgentski)
- γ-žarki



Ionizirajoče sevanje izzove ionizacijo v tkivih

- **enota za ionizirajoče sevanje je Sv (Sievert)**
- **to je količina kateregakoli sevanja, ki ima enak biološki učinek kot absorbirana doza 1 Gy (gray=1J/Kg) žarkov γ, ki jih seva ^{60}Co**
- **npr. 1 Gy α-sevanja (20 Sv) je 20-krat bolj nevaren kot 1 Gy γ-sevanja (1 Sv)-različna občutljivost različnih tkiv**
- **v povprečju prejme posameznik letno 2-3 mSv (radon, kozmični žarki, zemeljski sevalci γ, zemeljski nuklidi v hrani)**
- **dodatno še prib 2-3 mSv letno (medicinski viri, jedrski odpadki, jedrske eksplozije, industrijski viri)**

Občutljivost celic na ionizirajoča sevanja

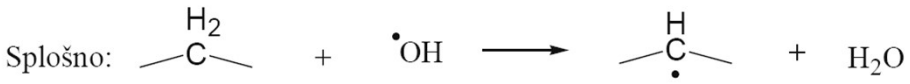
- občutljivost temelji na biokemični poškodbi DNK (neposredna poškodba ali posredno prek prostih radikalov)
- manjše doze-točkaste mutacije, velike doze-kromosomske aberacije, peroksidacija cel. membran
- mutacija se manifestira le če je ta del genoma izražen in če motnje ne odpravi reparacijski mehanizem
- občutljivost celic na sevanje je sorazmerna delitveni aktivnosti (najbolj občutljivi: eritroblasti, spermatogoniji)
- občutljivost je obratno sorazmerna njihovi diferenciaciji
- motnja je odvisna od doze sevanja in časa absorbcije

Učinki sevanja na molekulskem, celičnem in tkivnem nivoju

- prosti radikali
- peroksidacija membran
- prekinjanje SH vezi (encimi)
- denaturacija beljakovin
- deaminacija, depolimerizacija beljak. mol.
- poškodbe DNK
- sinteza DNK ↓
- lomljenje strukture kromosomov
- mitoza ↓ (povečana občutljivost v pozni G1 faza in S faza)
- poškodba celične membrane (izhajanje citoplazmatskih elementov, MP)

Neparni elektron v orbitali jedra atoma; nestabilen

nenasič. maščobne kisline (proste ali vezane)



Nastajajo kot produkt normalne celične oksidativne presnove:

ionizirajoče sevanje + $H_2O \rightarrow H_2O + e^-$

$H_2O^+ + H_2O \rightarrow H_3O^+ + OH^\cdot$

$OH^\cdot \rightarrow$ celična poškodba (x žarki)

- Oksidativni stres: oksidativna poškodba lipidov, proteinov, DNK
- Nastajajo:
- - v procesih presnove, pesticidi, zdravila, alkohol, insekticidi, sevanje, kemikalije, prekomerno izpostavljanje sončni svetlobi, ipd.
- Najpogostejši prosti radikali:
- peroksilni radikal ($ROO^\cdot$) (najpogostejši v bioloških sistemih)
- hidroksilni radikal ($^\cdot OH$): zelo škodljiv
- superoksidni radikal ($O_2^{\cdot -}$): fagociti
- dušikov oksid ($NO^\cdot$): vazodilatacija, nevrotransmiter (lahko reagira z superoksidom in tvori peroksinitritni anion)

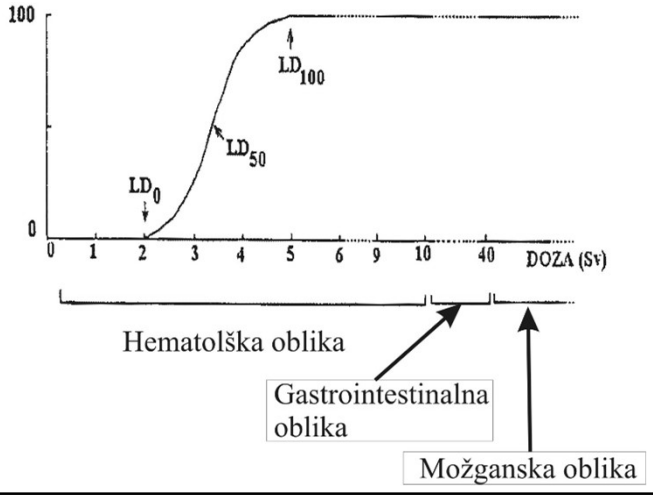
Akutni radiacijski sindrom (sevalna bolezen)

Obdobja sevalne bolezni

- **inicialna faza** (bruhanje; draženje vagusa → serotonin ↑ → 5-HT_3R, limfopenija, prehodna nevtrofilija)
- **prodromalna faza** (latentna) (ni kliničnih znakov, spremembe v krvni sliki: limfopenija)
- **manifestna faza** (hematološka, gastrointestinalna, možganska)
- **zaključna faza** s smrtjo ali okrevanjem

Oblike sevalne bolezni in smrtne doze

Prag pri ljudeh je 250 mSv-subklinično ali klinični pojav



Ionizirajoča sevanja in sevalna bolezen

- **Je odvisna od absorbcije sevanja v organizmu:**
  - **sevanje zunaj organizma: nevtroni, žarki x, γ in β-žarki (prodirajo globoko v organizem in se absorbirajo in povzročijo sevalno bolezen)**
  - **vnos radionuklidov v organizem (hrana, voda dihanje, absorbcija skozi kožo); v tem primeru lahko povzročijo sevalno bolezen vse vrste sevalcev**

Hematološka oblika sevalne bolezni

- **povzročijo doze 1-10 Sv**
- **pogosti pogini**
- **inicialna faza (24-36 ur); navzea**
- **prodromalna faza (1-3 tedne)**
- **nato klinični pojav: anemija, petehije, hemoragična diateza, infekcije**
- **krvna slika: limfopenija, nevtropenija, trombocitopenija**
- **če preživi: po dolgi latenci pojav sarkoma kosti, levkemija (mutacije genov)**

Želodčno-črevesna oblika

- povzroče absorbirane doze 10-40 Sv (LD_{100})
- inicialna faza (1-3 dni)
- prodromalna (1-2 dni)-kratka, ker je življenska doba radiorezistentnih diferenciranih epitelnih celic kratka
- klinični znaki se pojavijo že po 4-5 dneh (razgaljene črevesne resice)
- prizadete so predvsem zarodne hitro se deleče celice sluzničnega epitelija (ni regeneracije)

Klinični znaki:

- navzea (refleks prek vagusa)
- diareja (motena absorbcija, eksudacija v lumen črevesja, dehidracija)
- melena (okvara endotelija kapilar)
- septikemija, sepsa
- septični šok

Možganska oblika sevalne bolezni

- povzročijo jo absorbirane doze večje od 40 Sv
- inicialna faza takoj preide v manifestno fazo
- privede do okvare mikrocirkulacije možganov-nastanek možganskega edema
- velike doze sevanja (prizadetost nevronov-peroksidacija membranskih fosfolipidov)
- dezorientacija, bruhanje, šok, hipotermija, krči, pogin v nekaj urah (dneh)
- limfopenija in prehodna nevtrofilija
- doze nad 1000 Sv: hipna smrt zaradi molekulske okvare gradnikov celic

Ostali biološki učinki pri velikih dozah sevanja

- kožni eritem (histamin)
- radiacijski dermatitis (nastanek mehurjev)
- opekline (IR)
- zarodki izpostavljeni *i.u.* malformacije-mutageno delovanje (*i.u.* smrt, anomalije organov)
- dolga prodromalna faza: katarakta, levkemija, osteosarkom, razvojne motnje (mutageno delovanje), ipd.

Kemijski etiološki dejavniki

Najrazličnejši kontakti s kemikalijami vsak dan!

Eksogena obremenitev:

- sinteza velikega števila 'nerazgradljivih' sintetičnih snovi (pesticidi: insekticidi, fungicidi, herbicidi; zdravila, čistila, kozmetika, industrijsko onesnaževanje, ipd.)

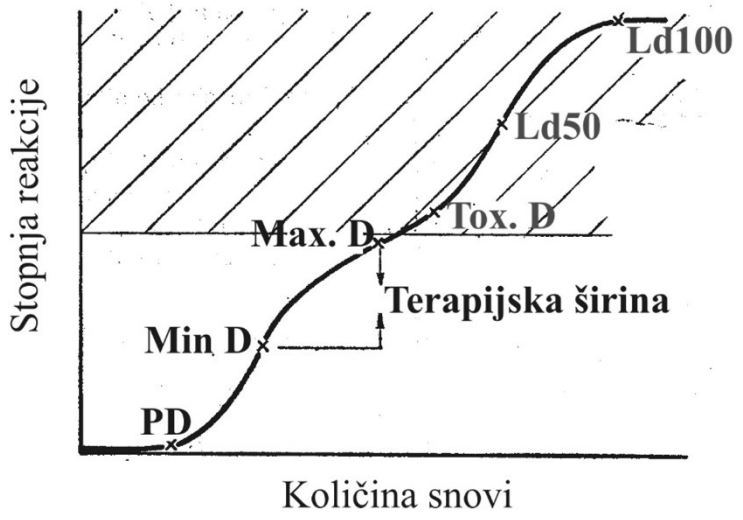
Endogena obremenitev (avtointoksikacija-nastajnje v organizmu):

- odstranjevanje toksičnih spojin (insuficienca ledvic)
- detoksifikacija (okvara jeter)
- intenzivna produkcija toksičnih presnovkov (ketoni)
- resorbcija propadlih tkiv
- intoksikacije s produkti bakterij
- presnovki (alkohol-acetaldehid, paration-parokson)

Dejavniki, ki vplivajo na toksično delovanje

- doza (odmerek) snovi
- topnost snovi v bioloških tekočinah
- način vstopa v organizem:
  - enteralno (detoksifikacija v jetrih)
  - prek dihal-neposredno v kri (npr. neposredni učinek na OŽS-potrebne so precej nižji odmerki)
- organotropizem (benzen-hiperplazija, nato aplazija kostnega mozga, tetraklor metan-jetra)
- težke kovine-zelo toksični (Pb, Cd, Hg)
- disociacijska konstanta (pH)-sposobnost difuzije

Učinki različnih količin snovi na organizem



Individualna občutljivost

-mladi organizmi

-individualna odpornost

-splošna zdravstveno stanje

-sposobnost detoksifikacije, presnove, izločanja snovi

-obolenja jeter

Način vnosa kemičnih snovi v organizem

- patofiziološki učinki so odvisni od načina vnosa:
  - Fe - *i.m.* velikost toksične doze?
  - *per os* – apoferitin (enterociti) – resorbcija- omejena - doza!; delna resorbcija)

Najpogostejše poti vnosa snovi v organizem:

- dihala
- koža, vidne sluznice
- prebavila
- parenteralna pot

Vnos škodljivih snovi preko dihal

- najhitrejša pot
- absorbcijska površina pljuč je večja od 100 m^2
- količina vdihanega zraka/dan v mirovanju: pri konju ~ 100000 L; človeku ~20000 L; ovca ~ 7000 L, ipd.
- hitra difuzija med alveolo in krvnim obtokom
- ko je v pljučnem obtoku-s prvo sistolo po vsem organizmu
- zaobide jetra-prva detoksifikacija
- najhitrejša pot do učinkov na možgane
- npr. svinčen prah je veliko nevarnejši kot vnos per. os. (nastane PbS-reekskrecija preko žolča)

Resorbcija po inhalacija je možna v naslednjih primerih

- delci manjši od 0,15 µm vstopijo v obtok prek alveokapilarne stene
- večji delci se lepijo na sluz in se izkašljajo
- fagocitoza (makrofagi), če preidejo v intersticij-bezgavke – fibrozne spremembe v pljučih-pnevmokonioza
- plini in pare z lahkoto dospejo v alveole (*CO*, hlapi benzena, topil, ipd.)

Resorbcija v alveolah je odvisna od:

- gradienta snovi med alveolami in kapilarami
- resorbcije snovi v tkivih in vzdrževanja gradienta med alveolami in kapilarami
- intenzivnosti pljučne ventilacije (človek 6-8 l/min, npr. fizični napor 15-30 l/min.)
- minutni volumen desnega srca (večji je večja je resorbcija)
- fizično obremenjen organizem: povečana ventilacija in povečan MV-hitrejša je zastrupitev
- stanje dihalnih poti in alveolarne membrane (povečana sekrecija sluzi-zmanjšana absorpcija in odstranjevanje plinov)
- izparljive toksične snovi se odstranijo tudi z dihanjem (odvisno od ventilacije in minutnega volumna srca)

Vnos škodljivih snovi prek kože in vidnih sluznic

- liposolubilnost vnesene snovi
- fiziološke odprtine (folikli ob dlakah, odprtine lojnic in znojnic)
- hitrost resorbcije (MV v subpapilarnih kapilarah, absorbcijska površina, koncentracija in topljivost snovi)
- poškodbe, macerirana koža, hiperemija, hipertermija, mehansko vtiranje poveča resorbcijo snovi
- sluznice zelo lahko prepuščajo snovi (resorbcija snovi je odvisna od površine, MV v submukozi in gradienta snovi med sluznico/kri).

Vnos škodljivih snovi prek prebavil

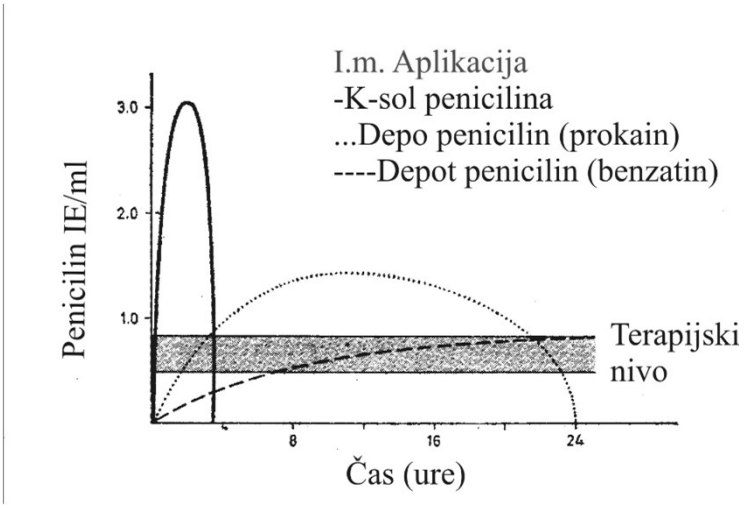
- želodec: malo snovi se resorbira v želodcu (npr. alkohol), prazen želodec?
- resorbcija v črevesju: intenzivna

- Dejavniki, ki vplivajo na resorbcijo:
  - topnost, disperzija snovi, pH (slabo topljive snovi, nestabilne emulzije se težje resorbirajo)
  - količina hrane v prebavilih
  - cirkulacija, površina resorbcije in hitrost prehoda skozi sluznico
  - nekatere snovi povzročajo slabost, bruhanje
  - nekatere snovi se takoj detoksificirajo po prehodu v jetra
  - liposolubilne snovi lahko zaobidejo jetra-prek limfe

Parenteralni vnos škodljivih snovi

- piki žuželk, ugrizi kač, ipd.
- snovi se vnesejo globoko v podkožje, mišice, in se hitro resorbirajo
- najhitrejši vnos (neposredno na mesto delovanja (npr. možgani)
- *I.V.* vnos: (v manj kot 3 minutah se snov razporedi intravaskularno, del pa že preide ekstravaskularno)
- *S.C.* vnos: resorbcija počasnejša
  - edematozno področje-slabša resorbcija
  - hiperemija poveča resorbcijo

- **Vezava na nosilce-zmanjša hitrost resorbcije in izločanja iz organizma (npr. penicilin)**



Mehanizmi in mesto delovanja škodljivih snovi

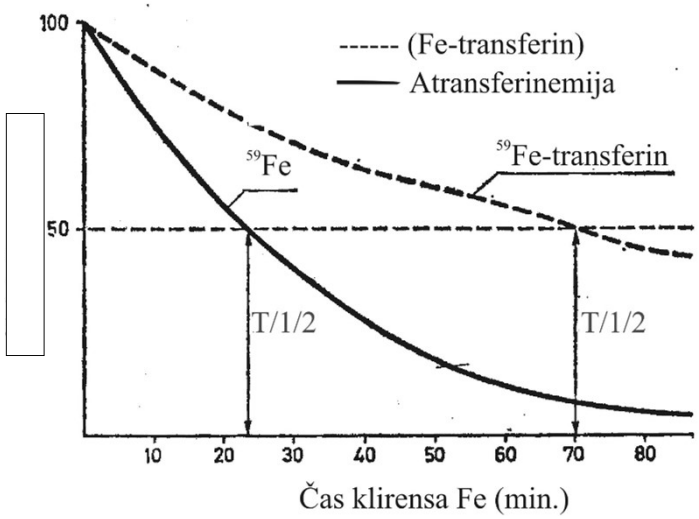
- Groba razdelitev:
  - **delovanje na vhodnem mestu**
  - **delovanje na presnovo, encime, funkcijo celic, organov, sistemov**
  - **delovanje na mestu izločanja**

Delovanje snovi na vhodnem mestu

- korozivne snovi -delovanje na kožo (kisline, lugi, ipd.)
- zaužitje korozivnih snovi: edem, transudacija, nekroza npr. požiralnika, perforacija, ipd.
- toksične snovi-pljuča:
  - edem
  - nekroza
- učinki so lokalni in sistemski:
  - korozije požiralnika-zmanjšan vnos vode, hrane
  - sistemska resorbcija škodljive snovi (npr. ocetna kislina)
    - lokalni učinki -nekroza struktur ust in požiralnika
    - sistemski: hemoliza, hemoglobinurija, ledvična insuficienca, DIC-aktivacija tkivnega tromboplastina, hemoragična diateza, ipd.

Delovanje toksičnih snovi v organizmu

- snov se lahko veže na specifičen ali nespecifičen (beljakovinski) nosilec v krvi
- prevelika koncentracija vnesene škodljive snovi-prosta-hitro poškoduje celice
- kontakt s celicami (delovanje prek receptorjev, prehod v citoplazmo, učinki na jedra, ipd.)
- Npr. železo:
  - po resorbciji se veže na β-globulin transferin
  - transportni vezavni maksimum je 250-500 µg/100 ml plazme
  - večje količine Fe ostane prosto in je toksično za celice



Prodiranje snovi v tkiva je v primeru, da ni vezana na nosilec, mnogo hitrejše

- **npr. snov lahko zavzame mesto fiziološkega presnovka (dikumarol-strukturni analog vitamina K-hemoragična diateza)**
- **kompetitivno delovanje (CO-večja afiniteta za Hb)**

Navajanje na škodljive vnesene snovi (mehanizmi); pontski kralj Mitridat: mitridatizacija ('navajanje' na kemijske snovi)

- **zmanjšana resorbcija**
- **povečano izločanje**
- **povečana presnova**
- **slabše reagiranje na snov**

  npr. - kofein, nikotin

- **Toleranca (alkohol, narkotiki): povečevanje doze (zdravila, mamila, ipd.); mehanizem: afiniteta receptorjev ↓, število R ↓, povečana presnova-indukcija encimov**

  Poznamo: splošno križno toleranco (snovi s podobno kemijsko zgradbo), prirojena toleranca, tahifilaksa

- **Senzibilizacija:**
  - **alergične reakcije**
  - **pri prepočasnem izločanju (insuficienca ledvic); retencija in akumulacija kemikalij (barbiturati pri kronični uporabi) –učinki v subtoksičnih dozah**

Toksičen učinek snovi na mestu izločanja:

npr. intoksikacija s sulfonamidi (neg. učinek na jetra in kostni mozeg) negativno delujejo še v ledvičnih cevkah, kjer se nalagajo in povzročijo obstrukcijo.

npr. Pb- se nalaga v kosteh-ni toksičen?

blaga acidoza omogoča izplavljanje Pb- toksičen za epitelijske celice led. cevk

Splošno delovanje kemičnih snovi

- Nespecifični učinki:
  - se najprej pojavijo
  - so najverjetneje posledica delovanja snovi na centre hipotalamusa in vegetativnega živčnega sistema
  - najpogostejši splošni učinki:
    - vegetativni znaki: vzburjenost, razdražljivost, utrujenost
    - glavobol, zmanjšana delovna sposobnost, zmanjšan apetit, vrtoglavica
    - pospešeno, poudarjeno bitje srca
    - meteorizem, bolečina v področju epigastriuma
    - kardiovaskularne spremembe (povečan diastolični tlak, ipd.)

Biološki etiološki dejavniki

- makroorganizmi: mehanske poškodbe, strupi
- patogeni mikroorganizmi (prioni?, virusi, bakterije, glivice, protozoji, paraziti, ipd.)

Patogenetski mehanizmi:

1) Toksini;

Makroorganizmi, mikroorganizmi: proizvodnja toksinov, ki neposredno poškodujejo tkivo gostitelja (kače, pajki, čebele, sršeni, bakterije, ipd.)

Toksini so:

- makromolekule (tvorijo pore)
- encimsko delovanje (npr. fosfolipaze A_2 hijaluronidaza, lecitinaza-lizolecitin-hemolizin, nastanek: bradikinin (kininogen+komponente strupa→bradikinin)
- nevrotoksini (blokada, aktivacija K^+, $Na+$, Ca^{2+} kanalčkov); artropodi-klopna paraliza pri psih, mačkah, redkeje pri ovcah govedu, kozah (holocyclotoxin; zavira sproščanje ACh v perifernih sinapsah)
- miotoksini
- vpliv na koagulacijski sistem: (stimulatorji koagulacije – DIC, hemoragična diateza (pomanjkanje faktorjev koagulacije, zmanjšano št. trombocitov)
- neznano delovanje

2) Nekateri infekcijski dejavniki izzovejo intenziven vnetni ali imunski odgovor (proces včasih imenovan imunopatogeneza); škodljiv za gostitelja

3) Nekateri patogeni povzročitelji neposredno poškodujejo celice in tkiva (nekateri virusi-replikacija, celična liza; nekateri nematodi-ulceracija in krvavitev na površini sluznice)

Dejavniki, pomembni za razvoj infekcijskega obolenja so:

- patogeni mikroorganizem
- gostitelj
- okolje (nekatera respiratorna obolenja pri prašičih lahko preprečimo z znižanjem konc. NH_3 v okolju in z zmanjšanjem števila živali na bivalni površini)

Psihološki etiološki dejavniki (psihosomatska obolenja)

-
- Glej poglavje stres

Splošna reaktivnost organizma

Različni škodljivi dejavniki iz okolja → aklimatizacijska reakcija organizma

Za odpornost organizma so predvsem pomembni:

- **genetski dejavniki**
- **konstitucija in diateza**
- **organi in sistemi vključeni v splošno obrambo**
- **'imunost':**
  - **primarna (nespecifična), naravna 'imunost'**
  - **pridobljena (specifična) imunost:**
    - **humoralna**
    - **celična**

Dedni faktorji

- so postavljeni v dolgem časovnem obdobju – evoluciji (zunanji in notranji dejavniki) - neprekinjen boj za obstanek
- konzervativnost genetskih dejavnikov (malo sprememb v dednem zapisu se ohrani)
- mutacija-malo možnosti za novo lastnost (večinoma takšnih celic propade)
- če se obdrži-prenos na naslednjo generacijo (pozitivna-selekcija) ali pa negativna-motnja

Odnos med okoljem in genetskimi dejavniki

- zunanji dejavniki v velikem številu slučajev nimajo patogenetske povezave z različnimi variantami dednih lastnosti (npr. A,B, AB, O krvne skupine ni predispozicije za določena obolenja, npr. fenotipski haptoglobin tip 1.1, 2.1, 2.2-enaka odpornost na okolje)
- zunanji dejavniki vplivajo na izražanje napake (npr. obremenitev z O.H. je večja verjetnost za diabetes-genetska predispozicija – okolje odkrije latentno motnjo, da se ta izrazi)
- okolje takoj patogenetsko deluje na osebek z genetsko motnjo (npr. galaktozurija – dedna motnja katere posledica je pomanjkanje encima uridil-transferaze, npr. hemofilija: dedno recesivno obolenje-nadomestitev faktorjev reši življenje)
- razlike v genetski strukturi, ki se fenotipsko izrazi lahko zaščiti organizem v določenih pogojih (npr. srpastocelična anemija-heterozigoti so odporni proti malariji –v tem primeru je motnja prednost)

Diateza (nagnjenost organizma k obolenju)

- **Stanje, ki organizem predisponira k bolezni, skupini bolezni, ali presnovnim ali strukturnim motnjam**

Primeri diatez:

- **eksudativna diateza (obilni eksudat)**
- **spazmofilna diateza (povečana živčno mišična vzdražnost-posledica znižane koncentracije Ca^{2+})**
- **nevropatska ~ nagnjenost k vegetativni distoniji**
- **hemoragična diateza (nagnjenost k krvavitvam)**

Patofiziologija imunskih reakcij

- naravna, prirojena imunost (nespecifična odpornost)
- pridobljena imunost (aktivna, pasivna)
- odpornost - imunost:
  - ožji pomen: imunost je odpornost, ki je posledica imunske reakcije, je specifična in pridobljena

Prirojena odpornost (nespecifična odpornost organizma na mikroorganizme, novotvorbe, transplantat tkiva, ipd.)

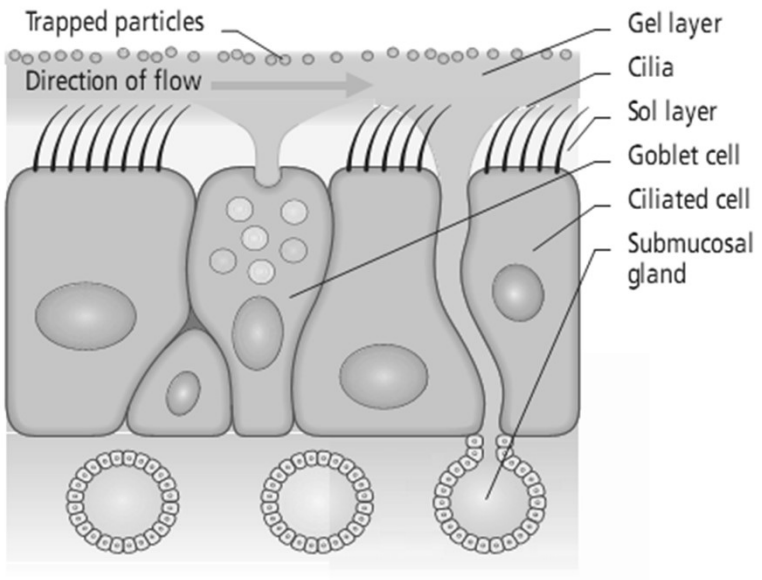
- pogosto je vezana na vrsto (ptice ne obolevajo za antraksom, mumps-obolevajo ljudje, mačke in psi pa ne)
- spolne razlike v občutljivosti na infekcije (hormonalni status, npr. nosečnost-povečana frekvenca vnetij sečil)
- starost (mladi in stari organizmi so občutljivejši na infekcije)

Mehanizmi prirojene odpornosti

<u>Zunanje prepreke:</u>

- mehanska prepreka (koža, dinamični procesi-exfoliacija, keratinociti-proizvodnja defenzinov-protibakterijski peptidi)
- izločki lojnic (nenasičene maščobne k. delujejo fungistatično)
- normalna mikroflora?-pridobljena:
  - zasedena vezavna mesta-preprečuje vezavo patogenov
  - proizvodnja zaviralne snovi (nespecifične: mlečna, maščobne k., H_2O_2)
  - bakteriocini: proteini z baktericidnim delovanjem
  - indukcija produkcije navzkrižno reaktivnih protiteles
- dihalne poti

izločanje sluzi, cilije, alveolarni makrofagi (Kartagenerjev sindrom; ciliarna diskinezija-nagnjenost k progresivnim bronhialnim obolenjem); avtosomalno recesivna bolezen



- **kislo okolje v želodcu (propad večine bakterij) nekatere živijo: *Helicobacter felis, pilory***
- **prebavila: normalna flora, sluz, hitra epitelizacija, peristaltika, razredčitev patogenov, produktov (pospešena sekrecija)**
- **sečila (stalen pretok urina in kisel pH)**
- **očesna sluznica: solze (lizocim; muramidaza)- hidroliza bakterijske stene G+ bakterij (se nahaja še v nosni sluznici, celicah, plazmi)**

Vnetna reakcija: ko motnje (kemikalije, zunanja telesa, mikroorganizmi) preidejo to prvo bariero- nastopi vnetje (nespecifičen proces)

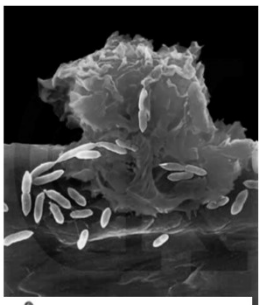
Dejavniki odpornosti v organizmu-vnetje

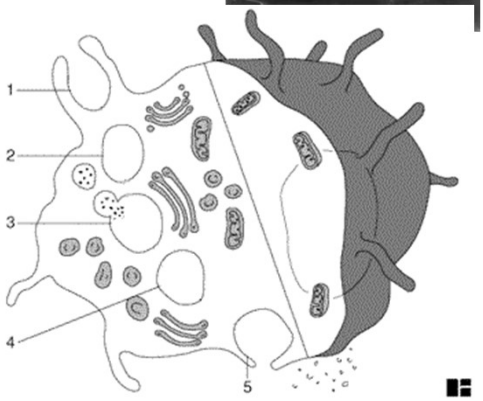
- **povišana telesna T: (citokini: IL-1β, IL-2, IL-6, interferon, TNF-α)**
- **sekvestracija Fe: IL-1 ↑ (levkociti): (monociti ne sproščajo Fe, ki se veže na transferin/lactoferin)**
- **protitelesa (IgM-nizka specifičnost; prisotna še pred stikom z določenim antigenom)**
- **levkociti so najpomembnejši celični element v obrambi organizma (granulociti, monociti, limfociti)**
  - **fagociti in fagocitoza (fagein gr. pojesti, žreti):**
    - **mononuklearni fagociti (monociti)**
    - **polimorfonuklearni fagociti (nevtrofilni in eozinofilni levkociti)**

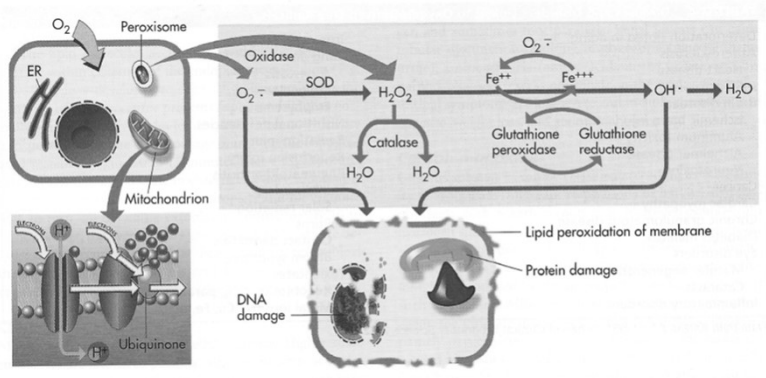
  makrofagi:
  - **histiociti-vezivo**
  - **Kupferjeve celice (jetra)**
  - **alveolarni makrofagi (pljuča)**
  - **Langerhansove celice (koža)**
  - **peritonealni, plevralni makrofagi**
  - **osteoklasti (kosti)**

Proces fagocitoze

- **kemotaksa**
- **opsoniziranje**
- **ingestija**
- **razgradnja in onesposobitev (respiratorni 'izbruh'-nastanek H_2O_2, pH, defenzini,**







Imunske reakcije:

- **zadnja obramba je imunski odgovor (počasnejši, specifičen, spomin)**

Pridobljena odpornost (imunost)

Dve vrsti imunoloških reakcij:

- **celična (aktivirani T limfociti)**
- **humoralna (protitelesa)**

Značilna sta specifičnost in spomin!

Specifičnost: selektivno reagiranje na antigen, ki je povzročil imunološko reakcijo

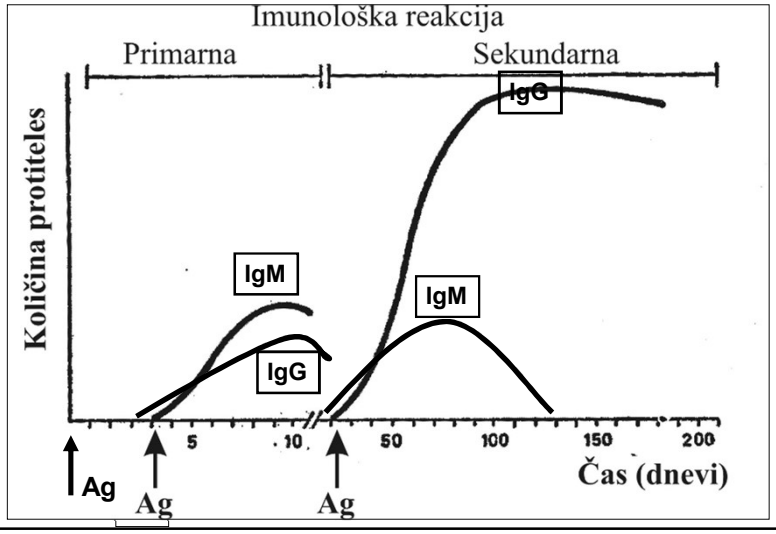
Spomin: reagira sekundarno na ponovni vdor antigena

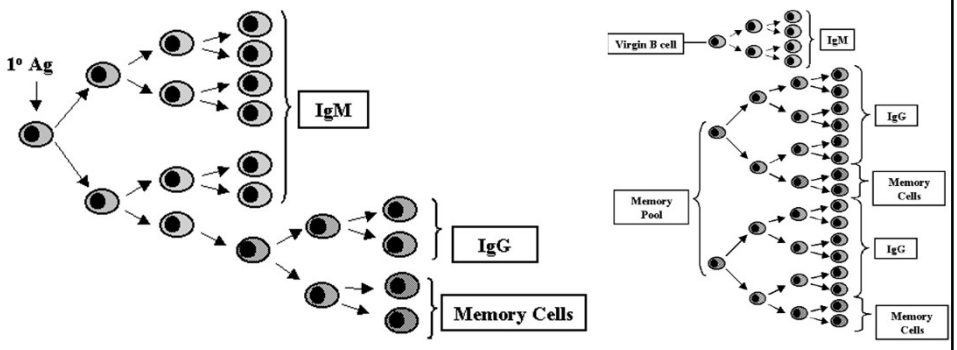
Antigeni (imunogeni?)

- so molekule (mikro)organizmov, ki jih imajo na površini ali notranjosti in jih gostitelj prepozna kot tuje in izzovejo celično ali humoralno imunološko reakcijo
- večina antigenov je proteinov ali polisaharidi
- infekcijski (npr. bakterije, gljivice, paraziti) ali neinfekcijski antigeni (krma, strupi, zdravila, vakcine, transplantirano tkivo, ipd.)
- molekule z večjo mol. maso sprožijo močnejši imunski odgovor
- molekule manjše od 2,5 KDa (hapteni) niso imunogene; razen, če so vezane na nosilec:
- antigenske determinante-epitopi
- epitop-antigenska determinanta: je del, ki ga prepozna imunski sistem je velik le nekaj AK ali sladkorjev in je precej manjši od antigena!
- več epitopov na enem antigenu

Spreminjanje antigenov povzročiteljev-izmikanje imun. sistemu (virusi; influenca virus tip A, B, C-notranji antigeni, zunanji antigeni: H (hemaglutinin) in N (neuraminidaza)); različne kombinacije variacij obeh: antigenic shift

Reakcija na antigene:
primarni, sekundarni odgovor na antigen

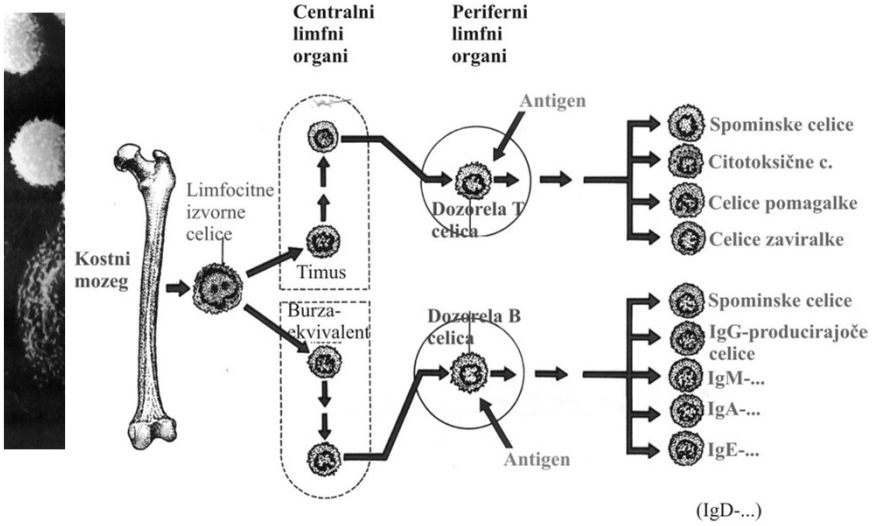




Odstopanje od 'normalne' reakcije:

- hiperaktivna reakcija (senzibilizacija-alergija)
- hipoaktivna reakcija (organizem ne reagira na vnos antigena)

T in B-limfocitna pot dozorevanja



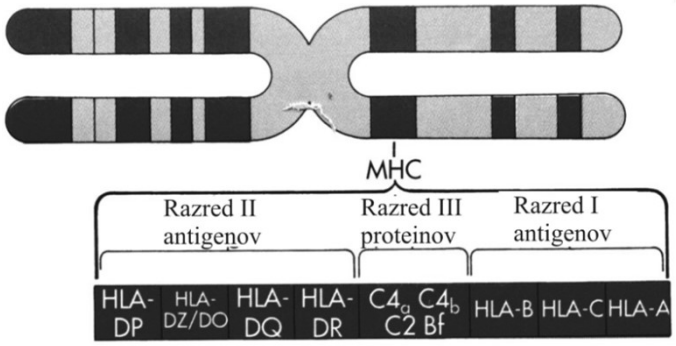
Sprožitev imunskega odgovora

- imunski sistem-sposobnost prepoznavanja lastnih antigenov v normalnih pogojih- imunska toleranca
- Prepoznavanje tujih snovi?
- histokompatibilnostni antigeni:
- proteini, ki so na vseh celicah organizma (koda, ki poskrbi za prepoznavanje)
- skupina genov, ki kodira HLA antigene plazmaleme se imenuje poglavitni histokompatibilnostni kompleks (MHC)
- štirje lokusi (A, B, C in D)
- produkti so antigeni ABC (razred I antigenov) – vse celice razen eritrocitov (presajanje tkiv!)
- D-antigeni (razred II)- B-limfocitih, makrofagi, epitelne celice, T limfociti po stimulaciji

Vloga MHC antigenov:

- **razlikovanje individualnega tkiva**
- **vloga v prepoznavanju antigenov (infekcija)**
- **immune response genes (IR-geni): HLA-D kontrolirajo imunski odgovor**

Kromosom 6 (Mesto genov, ki kodirajo HLA antigene - človeški levkocitni antigen -HLA)



Karakteristike imunske reakcije

- **antigeni**
- **levkociti (limfociti-B, limfociti-T)**
- **na različne načine poskušata uničit antigen**
- **se razlikujejo od celic, ki so vključene v vnetje:**
  - **so specifične: vsaka individualna T ali B celica (prepoznajo samo en antigen)**
  - **spomin – antigena-hitra reakcija pri ponovnem vnosu (imunost)**

Humoralni imunski odgovor

- Burza Fabricija
- ekvivalent (kostni mozeg)
- v času fetalnega razvoja (B-celice)
- pridobijo sposobnost reakcije na antigen (burza, kostni mozeg?)-imajo na površini membransko vezane IgM in IgD - reakcija
- več kot 10^8 antigenskih determinant lahko prepoznajo B-celice neodvisno od prisotnosti antigena (klonalna teorija)
- vsaka B-celica odgovori samo na en antigen
- po stiku z antigenom:
  - klonalna selekcija-proliferacija in diferenciacija plazmatskih celic
  - set celic s spominom

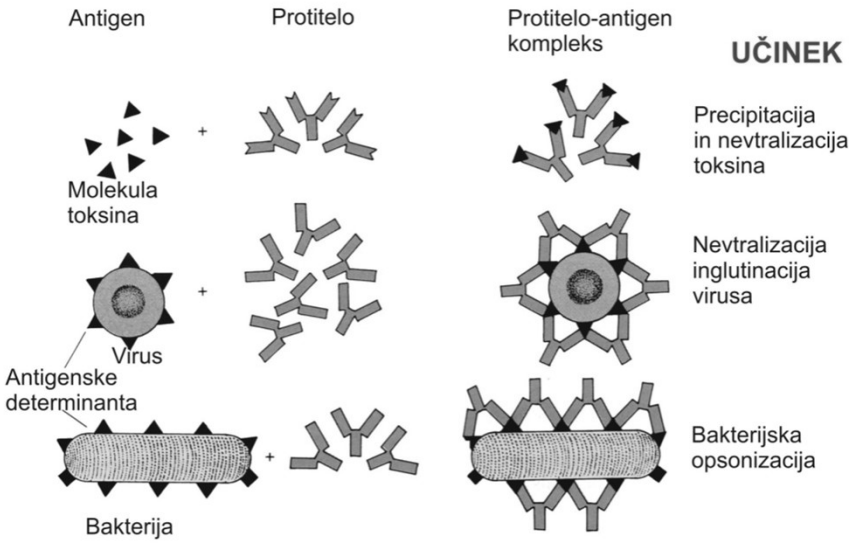
Razredi imunoglobulinov

TABLE 5-3 Biologic Properties of Immunoglobulins

	Complement Activation		Binding to Fc Receptors on				Placental	Presence	Induction of
Subclass	Classical	Alternate	Macrophages	PMNs	Mast Cells	Platelets	Transfer	in Secretions	Agglutination
IgG1	++	−	+	+	−	+	+++	±	+
IgG2	+	−	−	−	−	+	+	±	+
IgG3	+++	−	+	+	−	+	+++	±	+
IgG4	−	−	−	±	+	+	++	±	+
IgM	++++	−	−	−	−	−	−	+	+++
IgA1	−	+	−	±	−	−	−	+	−
IgA2	−	+	−	±	−	−	−	+	−
sIgA	−	−	−	−	−	−	−	++++	−
IgD	−	±	−	−	−	−	−	−	−
IgE	−	±	?	−	+++	−	−	+	−

- Posredni učinki protiteles
  - **most med specifičnostjo in vnetno reakcijo**
    - **F_{ab}-vezava na antigen**
    - **F_c-vezava na molekulske in celične receptorje-informiranje o tuji snovi, rakavi celici**
    - **antigeni so kompleksne molekule-več antigenskih determinant**
    - **vezava večih protiteles-skupaj veliko Fc fragmentov:**
      - **Posledica:**
        - » **vezava in aktivacija komplementa**
        - » **prepoznava in vezava Fc dela na površino celic vnetja (makrofagi, nevtrofilni levkociti)-opsonin-fagocitoza**

Delovanje protiteles



Nevtralizacija bakterijskih toksinov

- protitelesa – toksin
- nastanek toksin-protitelo kompleksov
- prepreči vezavo toksina na celice in njegov učinek
- odstranitev kompleksov (fagocitoza)
- prisotnost specifičnih protiteles – diagnoza infekcij
- imunizacija (vakcinacija):
  - toksoidi (kemično inaktivirani toksini)

Nevtralizacija virusev

- tip virusa-prenos (celica-celica-herpes virus, virus stekline)-nedostopni za protitelesa
- cirkulacija in prenos po krvi (virus influence, polio, ipd.) – protitelesa so uspešna
- preventivno-vakcinacija (količina protiteles je indikator uspešnosti vakcinacije)
- pot infekcije (način vakcinacije?)
- npr. okužba prebavil (*per os* in sistemska vakcina-obe zaščitita pred sistemskim obolenjem; nosilci pa ostanejo tisti, ki so bili vakcinirani samo sistemsko!) – ni IgA imunskega odgovora

Bakterije

- opsonin: je snov, ki naredi bakterije 'boljšega okusa' za fagocitozo (npr. protitelesa, komplement C3b, MBP-MBL)
- opsonizacija: potrebna pri mnogih bakterijah (zunanja kapsula, ki se upira fagocitozi)

Prisotnost različnih Ig v organizmu in sekretih

- **80-85 % prisotnih protiteles v krvi je IgG (IgG 1-4) (precipitacija, aglutinacija, aktivacija komplementa, prehod skozi posteljico)**
- **v sekretih (predvsem IgA_2); sekretorni del dodan v sluznici- I_GA dimer**
- **IgM-primarni imunski odgovor**
- **IgD-so na površini B limfocitov (receptor)**
- **IgE (primarno protitelo v alergičnih reakcijah, in parazitarnih obolenjih)**

Sekretorni imunski sistem

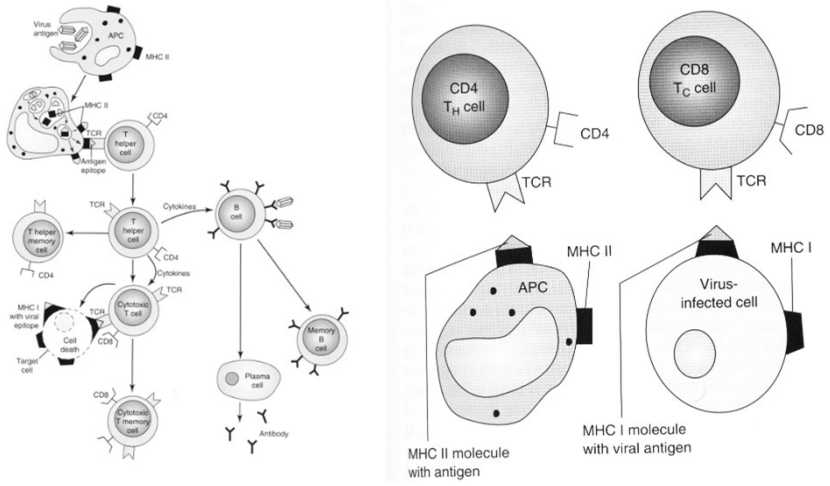
- **IgA, IgG, IgM (IgA: poglavitni Ig v zunanjih izločkih (solzah, prebavni sok, izločkih v dihalih, sečilih, mleku**
- **lokalna obramba**
- **mikroorganizmi:**
  - **povzročijo lokalno obolenje (dizenterija-Brachyspira (Serpulina) hyodysenteriae)**
  - **vdrejo sistemsko – septikemija, če je motena integriteta v črevesju**
  - **prenašalci mikroorganizmov (slaba lokalna imunost)**
- **preprečijo vezavo in vdor patogenih organizmov (skozi prebavila, dihala, sečila)**
- **novorojenci (zaščita pred infekcijo)**

Celična imunska reakcija

Pet tipov dozorelih T celic:

- **spominske T celice (sek .imun. odgovor)**
- **celice, ki proizvajajo limfokine (zapoznela hipersenzitivnost – limfokini-akt. makrofagov)**
- **citotoksične $CD8^+$ T_c celice (napadejo antigen neposredno, ki je na površini prizadetih celic)**
- **celice pomagalke ($CD4^+$ Th – helper-T; TH1, TH2; proizvajajo različne citokine: aktivacija humoralnega ali celični imun. odgovora ali obeh)**
- **celice zaviralke (Ts – suppressor-T cells)**

Th in Ts kontrolirata humoralno in celično imunost

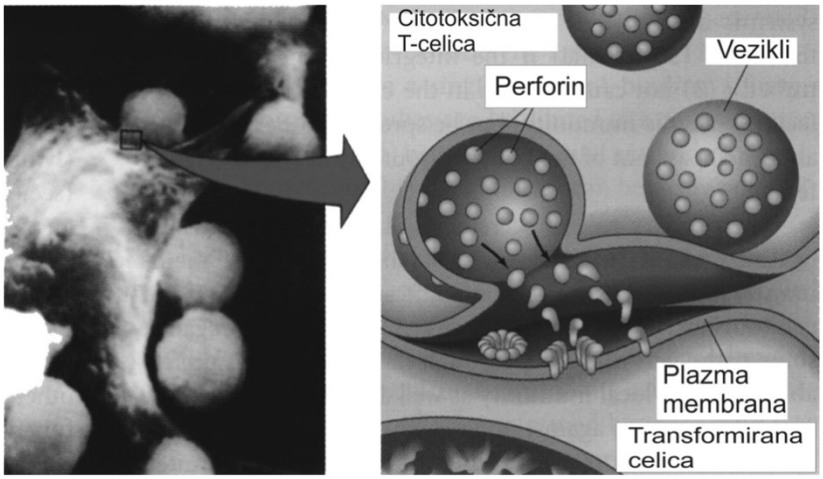


- **nastanek v kostnem mozgu**
- **proces maturacije v timusu**
- **CD-proteini (proces maturacije) proteini diferenciacije (pomen v razvoju imunskega odgovora; CD4, CD8)**
- **timus (timozin, timopoietin, ubikvitin, timostimulin, ipd.)**
- **imunokompetentni T limfociti**

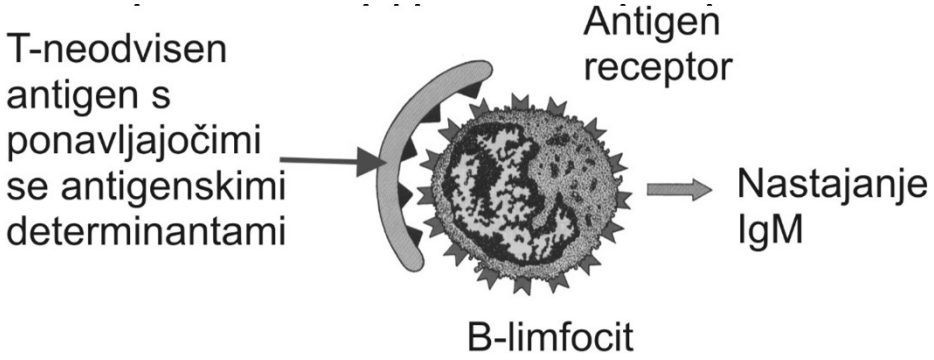
NK celice (celice ubijalke) (prisotnost CD-56, odsotnost CD-3)

- **ni potrebna aktivacija kot pri CD8 celicah, so programirane za uničevanje tujih celic**
- **so limfociti, ki ne vežejo antigena, na površini je CD2-zgodnji označevalec diferenciacije, stim. z antigenom ne povzroči proliferacije**
- **prepoznajo spremembe na tumorskih celicah, virusno inficiranih celicah**
- **imajo Fc receptorje: vežejo protitelesa na tarčni celici obdani s protitelesi**

Citotoksične T-celice in NK; mehanizem ubijanja



Celična interakcija v imunskih reakcijah



Citokini-hormoni imunskega odgovora

- jih izločajo celice, ki sodelujejo v imunskih reakcijah
- komunikacija med makrofagi in limfociti
- poznamo:
  - limfokine (limfociti); parakrino, avtokrino delovanje;
  - monokine (makrofagi/monociti); para in avtokrino delovanje
  - interlevkine (komunikacija med levkociti-pospešijo odziv limfocitov na antigene)
  - interferone (limfokini, ki ima vlogo pri obrambi pred novotvorbami in virusi)
  - TNF-α (makrofagi, T celice, NK celice): sproščanje pri infekcijami z G- bakterijami, vnetju; ubija tum. celice, poviša telesno T, spodbuja nastajanje eozinofil. lev.

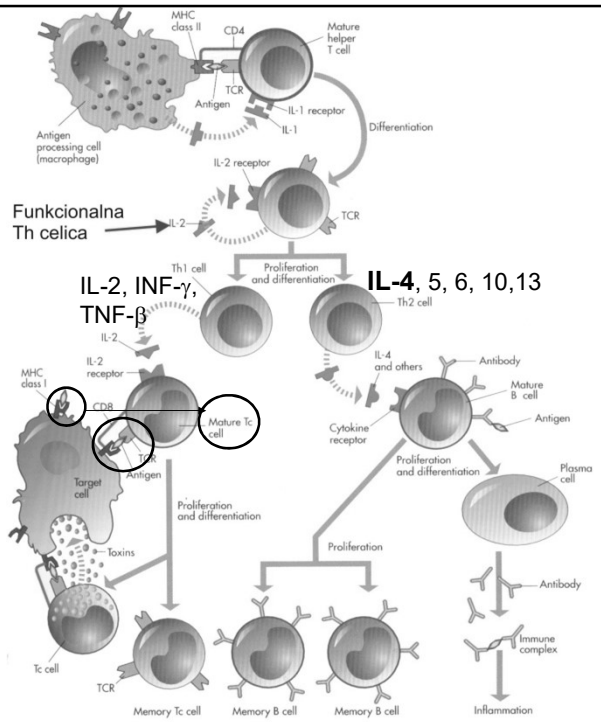
Predelava antigena, predstavitev in spoznanje

- prehod antigena skozi vranico (če vstopi *i.p., i.v*)
- lokalni limfni vozli (*per os, s.c.*)
- fagocitne celice-ingestija
- prezentacija T in B celicam (nujna za večino imunskih reakcij)
- za uspešno prezentacijo: antigen mora biti skupaj s MHC antigeni
- MHC II- aktivacija Th celice
- MHC I- aktivacija Tc in Ts

Antigeni (receptor) na T celicah: dva tipa

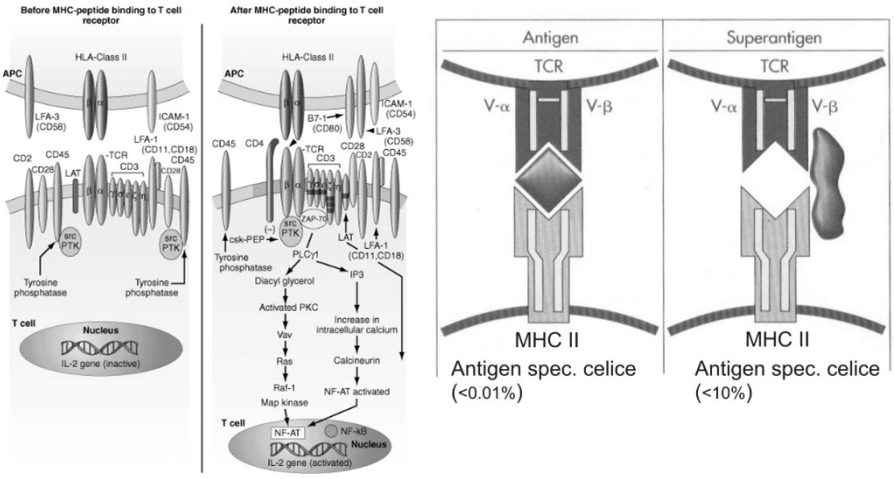
- T celični specifični receptor (podoben protitelesu-prepoznavanje antigena)-CD3 kompleks
- CD4-na Th celicah (prepozna sekvenco na MHC II molekulah)
- CD8-na Tc celicah (prepozna sekvenco na MHC I molekulah)

Celična komunik-acija in imunski odgovor



Superantigen

- **antigenska nespecifičnost variabilni del β-verige T celičnega receptorja**
- **bakterije, ki povzročijo toksični šok (eksotoksini); stafilokokni enterotoksini, streptokokni eksotoksini (*Staphylococcus aureus*, *Streptococus equi*, *S. pyogenes*, *S. disgalactie*), nekateri retrovirusni proteini**
- **superantigen ni omejen na reakcijo s samo nekaj limfociti (antigenska nespecifičnost stimulacija do 30 % T celic)**
- **prekomerna indukcija izločanja citokinov (IL-2, TNFα)**
- **povečan nivo citokinov je odgovoren za večino kliničnih znakov bolezni (hipotenzija, toksični šok)**
- **superantigen 0,1 pg/mL →šok in pogin**



Motnje v organizmu vezane na imunske reakcije

- **Preobčutljivostne (hipersenzitivnost) imunološke reakcije**
  - **alergične rakcije (prekomerna reakcija-senzibilizacija)**
  - **avtoimunost**
  - **aloimunost (transfuzija, transplantacija)**
- **Hipoaktivne imunološke reakcije**
  - **sindrom pomanjkljive imunosti (odpornosti)**

- **Alergija: pomeni škodljive učinke za organizem kot posledica preobčutljivosti na antigene okolja in ima 2 komponenti:**
  - **koristna lastnost-imunost**
  - **za organizem škodljiva (preobčutljivost)**
- **Avtoimunost: je motnja v imunološki toleranci na svoje antigene (avtoimuna obolenja, avtoprotitelesa-normalen pojav pri starih ljudeh in živalih!)**
- **Aloimuna obolenja: imunološka reakcija na tkivo drugega organizma iste vrste (transfuzija, transplantacija, fetus)**

Mehanizmi preobčutljivosti (alergije)

Štirje mehanizmi poškodb v organizmu:

- **Tip I: alergične reakcije (anafilaktični tip)**
- **Tip II: tkivno specifične preobčutljivostne reakcije (citotoksične)**
- **Tip III: z imunski kompleksi izzvana preobčutljivostna reakcija (Artusov tip)**
- **Tip IV: pozna preobčutljivost (celično izzvana reakcija)**

<u>Reakcije so lahko (po predhodni senzibilizaciji !):</u>

- **takojšnje (minute ali nekaj ur)**
- **zapoznele (več ur: 12-72)**

Pojavljanje alergijske reakcije

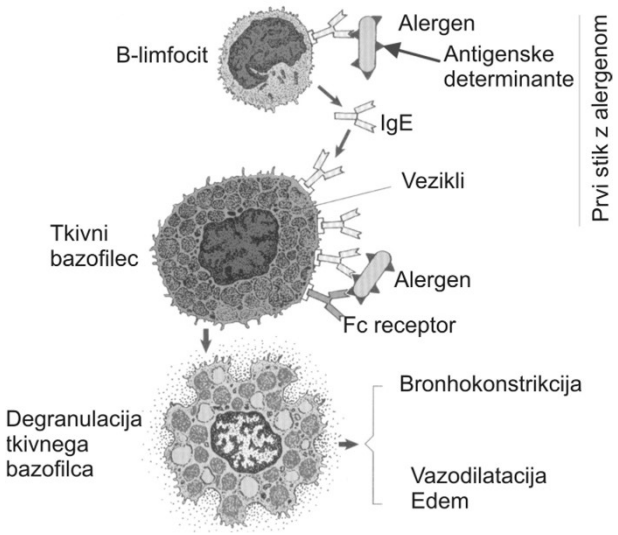
Vnos antigena v senzibiliziran organizem:

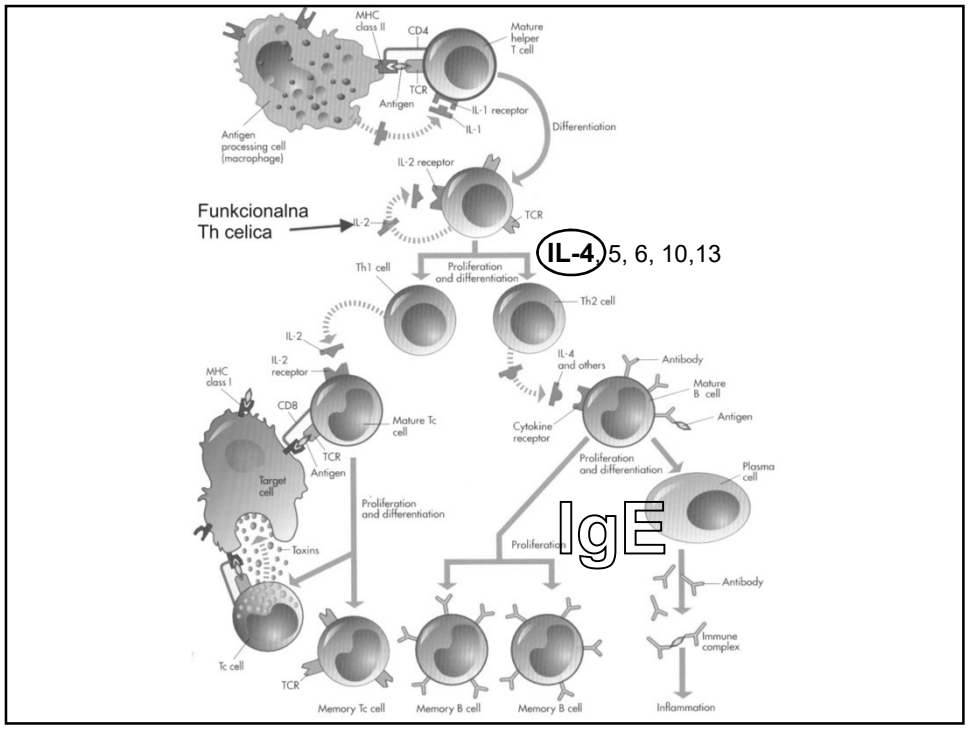
- **zajame cel organizem (splošna, generalizirana oblika)**
- **omejena na posamezne organe ali tkiva (lokalna anafilaksa-atopija-tip I); način vnosa**

Preobčutljivost (alergija)

- ponovni kontakt z antigenom izzove intenzivno reakcijo
- škodljiva za organizem!
- je poseben del imunskega odgovora, pri čemer pride do reakcije protiteles ali senzibiliziranih limfocitov z antigenom in do poškodbe tkiv
- večina alergenov je proteinov, ki vstopijo v telo iz okolja

Tip I preobčutljivostnih reakcij- mehanizem nastanka





Anafilaksa, anafilaktični šok

- **je najtežja trenutna preobčutljivostna reakcija: lokalna, sistemska**
- **najhitrejša in najtežja oblika je anafilaktični šok**
- **za senzibilizacijo je potrebna relativno velika količina alergena za produkcijo IgE**
- **obsežno izločanje in sinteza različnih mediatorjev (večinoma istih kot pri vnetju; histamin, PG, adenozin, ACh, nevtralne proteaze; kinini)**
- **šok je posledica sproščanja različnih vnetnih mediatorjev in citokinov pri alergični reakciji (imunološko inducirano sistemsko vnetje)**
- **odgovor v nekaj minutah na ponovni vnos antigena**
- **ponoven vnos velikih količin antigena: pogin zaradi asfiksije in šoka**
- **Organi šoka: konj, govedo: dihala, kunec akutna odpoved srca, prašič, psi: prebavila**

Znaki: srbenje, eritem, emesis, abdominalni krči, diareja, težave dihanja

Hujši primeri: laringealni edem, angioedem, cirkulacijski kolaps, akutni respiratorni distres, hipotenzija, cirkulatorni šok in pogin

Lokalna anafilaksa: znaki lokalnega vnetja

Poznamo:

- **lokalno (kožno, atopija-genetsko determinirana);**
- **sistemska motnja (anafilaksa)**

Lokalna anafilaksa:

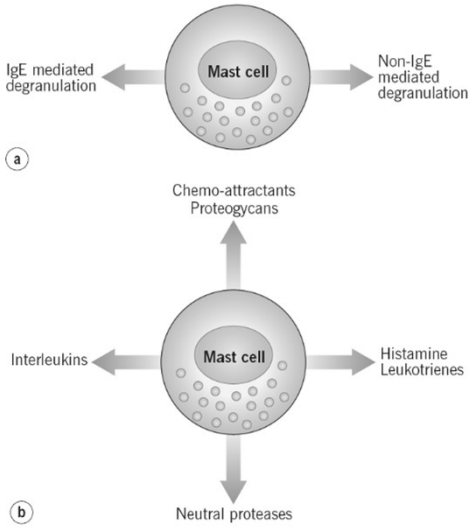
- **Ko antigen ne prodre sistemsko**
  - **dihalni organi (astma)**
  - **prebavila (alergija na hrano, zdravila; enterokolitis)**
  - **koža (urtikarija)**
- **Atopija: nagnjenost (genetska predispozicija) k povečani produkciji IgE redko IgGd in več receptorjev Fc na mastocitih (psi, mačke-hrana, piki insektov)**
- **produkcija TH_2 tip IL 4, 5 in 13**
- **Pri človeku:**
  - **starši, če ima eden alergijo - 40 % potomcev**
  - **oba z alergijo: 80 % potomcev**

Pasivna anafilaksa: prenos z IgE

Anafilaktoidne reakcije: mraz, toplota, strupi čebel

Degranulacija mastocitov

- IgE-mehanizem
- Od IgE neodvisna degranulacija



Oblike kožne anafilakse-diagnoza Tip-I preobčutljivih reakcij

- Aktivna kožna anafilaksa (antigen se vbrizga intradermalno v mali količini; rdečina, edem)-diagnostika
- Laboratorijski testi: ugotavljanje antigen specifične IgE
- Poskusno: serum se vbrizga *i.d.* drugi živali. Po 24-48 urah se antigen vbrizga *i.v.* in barvilo npr. (Evans blue). Če je bila žival senzibilizirana-na mestu *i.d.* injekcije ekstravazacija obarvane tekočine.

Posredniki (mediatorji) anafilaktične reakcije

Ne glede na obliko reakcije (lokalno, sistemsko):

Histamin:

- **H_1 receptorji:**
  - **Bronhokonstrikcija (astma)**
  - **povečana permeabilnost postkapilarnih venul (edem)**
  - **arteriolodilatacija-povečan dotok krvi v prizadeto področje**
  - **srbež**
- **H_2 receptorji:**
  - **povečana sekrecija želodčne sluznice**

Delovanje histamina je kratkotrajno (histaminaza)

govedo, prašič, kunci: ‚prenesejo' velike 'odmerke' histamina

Serotonin (5-hydroxytryptamin):

- **posrednik bolečine (5-HT_3 receptorji)**
- **povečan tonus gladke mišičnine (5-HT_{2A} receptorji)**
- **povečana prepustnost postkapilarnih venul (5-HT_2)**

Heparin: se izloča iz mastocitov (podaljšana koagulacija)

- **še drugi mediatorji anafilaktične reakcije:**

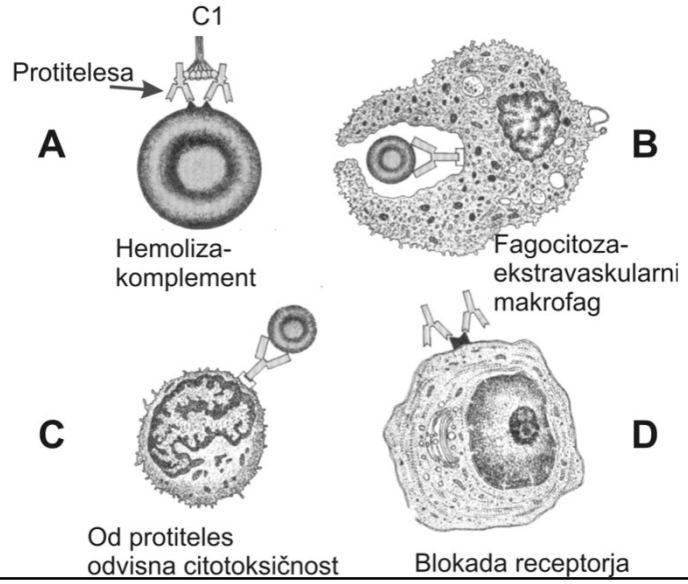
  kinini, levkotrieni (prej SRS) (krč mišic bronhusov), prostaglandini (GLMC)

- **anafilaktična reakcija: antihistaminiki omilijo reakcijo organizma**
- **histaminski šok (poskusno):**
  - **se lahko prepreči z antihistaminiki**

Desenzibilizacija

- **če je količina IgG velika (proti alergenu)-potem redko prihaja do anafilaktične reakcije**
- **blokirajoča protitelesa (se vežejo na antigen in preprečijo vezavo na IgE na mastocite)**
- **vnašanje zelo malih količin antigena (stimulacija produkcije IgG)**

Tip II preobčutljivostnih reakcij - tkivno specifične reakcije; mehanizem nastanka



Tip II preobbčutljivosti ima za posledico:

Največkrat nastanek protiteles proti antigenom na celicah v cirkulaciji

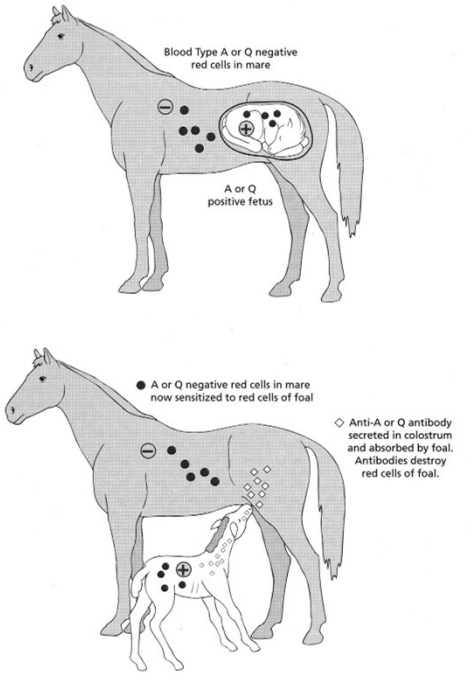
Posledice:

- **anemija**
- **krvavitve (trombocitopenija)**
- **povečana frekvenca infekcij (agranulocitoza)**

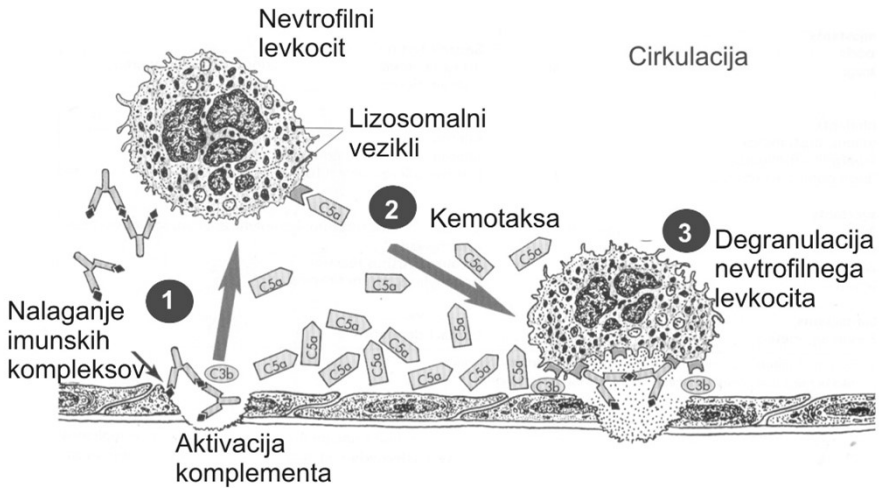
Tri najpomembnejše oblike citotoksične (citolitične) reakcije (tip II):

- **izoimunizacija (npr. transfuzija, transplantacija);**
- **hemolitična anemija novorojencev (Rh faktor: fetus Rh^+, mati Rh^-); ali po porodu-prehod fetalnih eritrocitov v cirkulacijo) transfuzija (izohemaglutinini), transfuzija**
- **blage anemije, levkopenija, trombocitopenija: dajanje heterolognih ali homolognih serumov pri zdravljenju**
- **ekvidi: mula (osel x kobila), mezeg- citotoksična protitelesa v kolostrumu-velika razlika v antigeni *A, C* in *Q* (hemolitična anemija); pri mački z antig. B lahko po parjenju z mačkom krvna skupina *A* pri govedu, prašičih zelo redko**
- **avtoimuna (avtoprotitelesa); avtoimuna hemolitična anemija, Hashimoto tiroiditis (protitelesa proti ščitnični peroksidazi), idiopatična trombocitna purpura (specifični antigeni)**

  Protitelesa proti hormonskim receptorjem (tip V preobčutljivosnih reakcij?) (kot agonist: npr. tirotoksikoza-protitelesa proti TSH receptorju, antagonist: npr. primarni miksedem)
- **tip II preobčutljivostne reakcije na zdravila (citotoksična protitelesa): zunanji antigeni (zdravila ali njihovi presnovki-se vežejo predvsem na PM npr. eritrocitov in trombocitov-tarča za tip II preobčutljivostne reakcije**



Tip III: preobčutljivostna reakcija (Artusov tip)-mehanizem nastanka



- **Arthusova reakcija: je tip alergične vnetne reakcije prvič opisan pri kuncih**
- **značilno je progresivno večanje občutljivosti organizma na vnesen antigen (npr. konjski serum) apliciranem *s.c.* v nekaj dnevnih intervalih (5-6 doza; oteklina, zatrdlina, nekroza)**
- **večina reakcij tipa III je povzročena z nastankom imunskih kompleksov in nalaganja le teh v tkivih in stenah krvnih žil (poškodbe, kjer se nalagajo!)**
- **aktivacija komplementa in tvorba njegovih fragmentov (C5a), ki delujejo kemotaktično na nevtrofilne levkocite (vnetna reakcija)**
- **poskus fagocitoze neuspešen-kompleksi so vezani na tkivo**
- **sproščanje velike količine lizosomalnih encimov in poškodba tkiv + mikroprecipitati in levkociti- obstrukcija kapilar in venul**
- **zmanjšana količina komplementa v plazmi (diagnostika, ločevanje ostalih treh preobčutljivostnih reakcij: koncentracija komponent komplementa je normalna)**

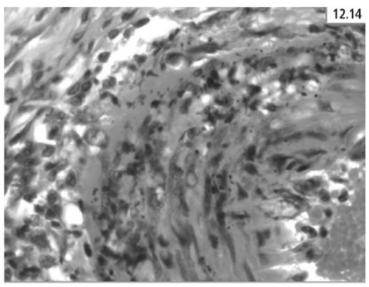
Primera tipa III preobčutljivostne reakcije

Artusov fenomen:

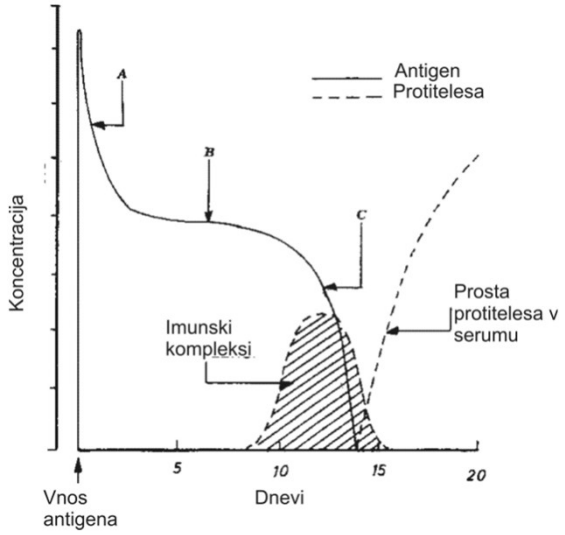
- **vbrizgavanje antigena *s.c.* v nekaj dnevnih razmakih: vnetje z nekrozo tkiva**
- **protitelesa - pasivni prenos (antigen *s.c.* ista reakcija)**
- **višek protiteles-precipitacija-aktivacija komplementa, ipd.**
- **lokalne spremembe: vnetje, nekroza tkiva**

Serumska bolezen:

- **generaliziran Artusov pojav (sistemska reakcija)**
- **heterologni serum (od živali-ljudem)-prisotna velika količina antigena-se proizvedejo protitelesa-nastanek velike količine imunskih kompleksov**
- **(vaskulitis, glomerulonefritis; predvsem konji in psi) (hipersenzitivni pnevmonitis-plesni-aktinomicete-intrapulmonalna Artusova reakcija človek, konj)**
- **vztrajanje antigena in slab humoralni odgovor; sekundarno: virusni hepatitis, kronične bakterijske infekcije, zdravila, tumorji, ipd.**
- **Sistemski lupus eritematozus: avtoprotitelesa in imunski kompleksi; kombinacija tipa II in III preobčutljivostne reakcije (psi, mačke, velike živali, človek); znaki razjede na ustnicah, jeziku, koži, miozitis, nevritis, plevritis, meningitis, arteritis, konj: edemi okončine.**



Koncentracija antigena, vnesenega v organizem v veliki količini-serumska bolezen



Tip IV preobčutljivostne reakcije

Primarno vlogo v patogenezi imajo antigensko specifični senzibilizirani limfociti

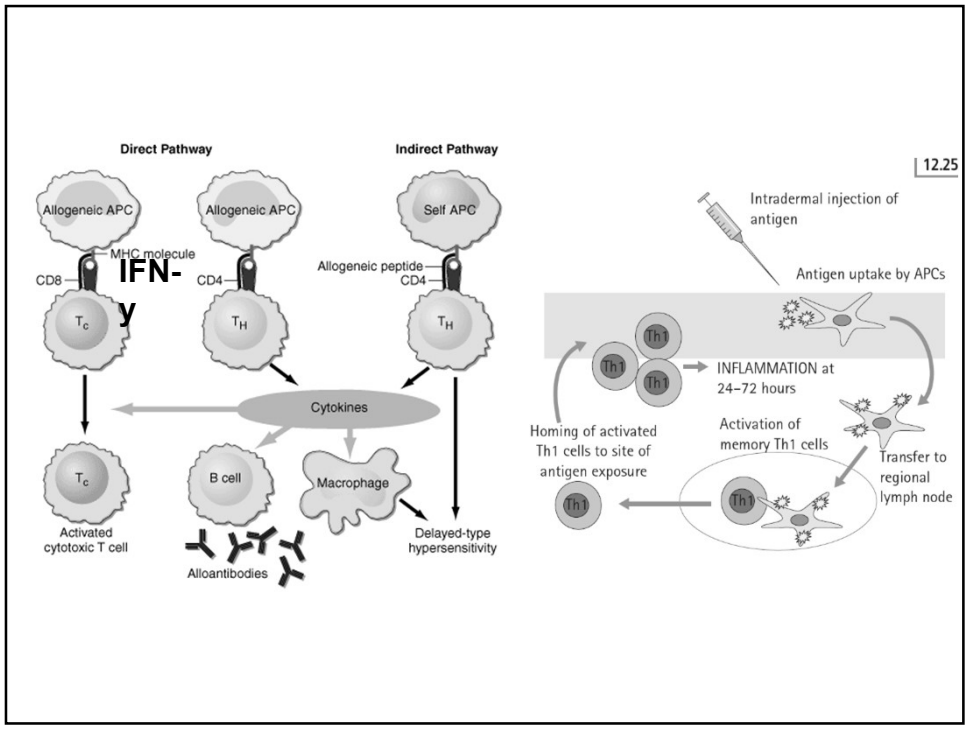
Vključena sta lahko dva tipa T celic:

- **citotoksični limfociti (Tc); neposredno uniči tarčo**
- **limfociti, ki producirajo limfokine (Th-1-CD4); aktivacija makrofagov, sproščanje lizosomalnih encimov, ipd.**

Klinični primeri:

- **zavrnitev transplantata**
- **obramba pred novotvorbami**
- **tuberkulinska reakcija**
- **kontaktni dermatitis (bršljan(katehol, urushiol), nikelj, ipd.)**
- **vloga v kontaktem dermatitisu, revmatoidnem artritisu (tarča tip II kolagen), avtoimuni tiroiditis (protein-receptor na tirocitih), sladkorna bolezen, ipd.**

Pasivno se lahko prenese samo s senzibiliziranimi limfociti!



Tuberkulinska reakcija-tip IV- pozna preobčutljivost

- **diagnostika obolelih živali za TBC**
- **v primeru, da je prišlo do predhodne izpostavitve antigenu**
- **po aplikaciji *i.d.* malih količin antigena povzročitelja TBC se po 24-72 urah pojavi zadebelitev kože (pri pozitivnih živalih): infiltracija limfocitov, makrofagov in nastanek edema**
- **reakcija je antigensko specifična in absolutno odvisna od spominskih T celic**
- **se ne more prenesti pasivno s serumom**
- **reakcije tuberkulinskega tipa (bruceloza, ipd.)**

Alergija na zdravila

- zravilne učinkovine so male molekule-hapteni
- nosilci-so lahko imunogeni
- nekateri postanejo po presnovi: npr. benzil-penicilin
  - bezilpenicilinska k.-stimulacija IgG, IgE
  - benzilpenicilenska K-stimulacija predsem IgE
- navzkrižne imunske reakcije:
  - podobna kemična zgradba snovi (npr. benzokain: reakcija na sulfanilamid, ipd.)

  Reakcije na zdravila so lahko: tip I,II, III in IV

Preobčutljivost (alergija) – imunološki mehanizmi poškodbe tkiv

Tip	Hitrost nastanka	Vključena protitelesa	Primarne efektorske celice	Vključenost komplementa	Primer
Anafilaktična reakcija (IgE-reakcija)	Hitra	IgE	Bazofilni levkociti, mastociti	ne	Alergični rinitis Enterokolitis, Urtikarija, Anafilaktični šok
Tkivno specifična reakcija (citotoksična)	Hitra	IgG, IgM	Makrofagi-tkiva	Pogosto	Gravesovo obolenje, avtoimuna hemolitična anemija, transfuzija neustrezne krvi
Imunski kompleksi-reakcija (Artusov tip)	Hitra	IgG, IgM	Nevtrofilni levkociti	Da	Serumska bolezen, hemoragična purpura konj, glomerulonefritis
Pozna preobčutljivost (celična reakcija)	Zapoznela	-	Limfociti Makrofagi	Ne	Kontaktna preobčutljivost na kovine, bršljan?

Klinična manifestacija alergij

Zaužitje hrane, zdravil:		
• hrana	Tip I	Gastrointestinalna alergija
• zdravila	Tip I, II, III	Urtikarija, hemolitična anemija, serumska bolezen
Prek dihal:		
• pelod, prah, plesni	Tip I	Alergični rinitis, bronhialna astma
Injekcije:		
• zdravila	Tip I, II, III	Hemolitična anemija, serumska slabost (bolezen)
• čebelji strup	Tip I	Anafilaksa
• vakcine	Tip III	Lokalizirana Artusova reakcija
• serum	Tip I, III	Anafilaksa, serumska bolezen
Kontakt:		
• bršljan, kovine	Tip IV	Kontaktni dermatitis (Ni)

Avtoimunost

- motnje v toleranci
- npr. pogosto po različnih infekcijah (streptokoki skupine A-pri ljudeh-M protein-srčni miozin; revmatični karditis)
- imunski odgovor na svoje antigene: avtoimuna reakcija (npr. poskusni encefalitis pri miših, opicah-vbrizgavanje celic možganov privede do encefalitisa-se prenese samo s senzibiliziranimi limfociti na drugo žival; npr. avtoimuni orhitis), hipertireoidizem (Gravesovo obolenje), ipd.
- Najpogosteje pri psu, nato mački, konju, ostali sporadično
- Tip II, III and IV preobčutljivostne reakcije
- Najpogosteje: avtoimuna hemolitična anemija, trombocitopenija, nevtropenija, miastenija gravis, limfocitni tiroiditis, SLE, ipd.
- Avtoimuna reakcija: lahko koristna pri odstranjevanju poškodovanih celic in njihovi ostanki (npr. kronične infekcije, opekline, ipd.)

Avtoimuna obolenja: mehanizmi avtoimunega odgovora

Kemična, biološka in fizična sprememba lastnih antigenov

- pod vplivom: zdravil, mikroorganizmov, kemičnih snovi, ionizirajočih sevanj, UV, virusi
- avtoimuna reakcija traja dokler so prisotni antigeni
- npr. spremembe v antigenih eritrocitov pri npr. babeziozi in anaplazmozi goveda

- **Skriti lastni antigeni**
  - OŽS, očesna tekočina, testis, ščitnica (tiroglobulin), subcelične strukture
  - avtoimuna obolenja: ko pridejo ti antigeni v stik z imunskim sistemom
  - npr. perniciozna anemija: protitelesa proti Kastlejevemu faktorju: travmatski orhitis, encefalitis, avtoimuna obolenja pankreasa, jeter, ipd.

Navzkrižni antigeni (molekulska mimikrija):

- nekateri zunanji antigeni imajo podobno strukturo notranjim antigenom
- sprožijo imunološko reakcijo in lahko pride do prekinitve tolerance na lastne antigene
- npr. nekateri artritisi, miokarditis: posledica avtoimune reakcije izzvane z β-hemolitičnimi streptokoki, ipd.

Spremembe v imunološkem sistemu:

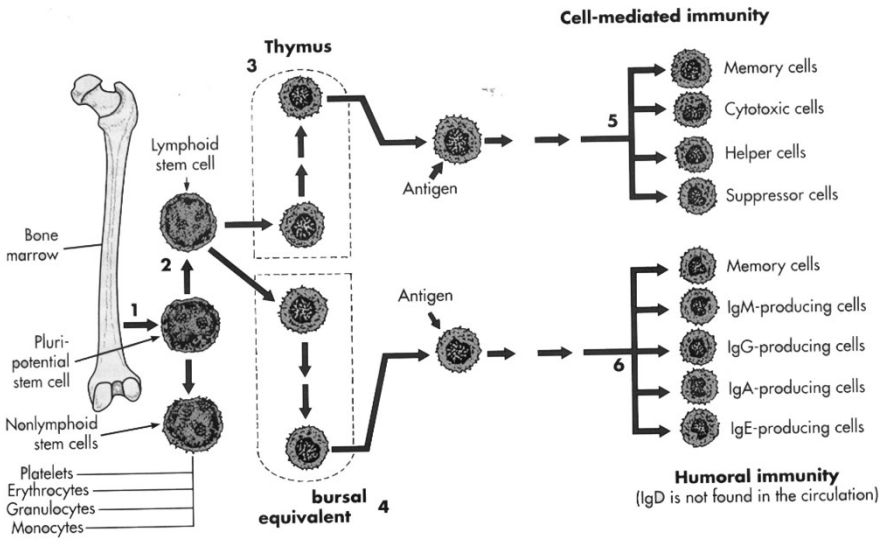
- mutacija in nastanek klonov imunokompetentnih limfocitov
- zmanjšan supresija določenih klonov limfocitov (teorija o supresiji klonov proti lastnim antigenom)

Sindrom pomanjkljive (defecitarne) imunosti

- **Klinične manifestne motnje, ki nastanejo kot posledica insuficience imunskega sistema**
  1) **Dedna (kongenitalna) primarna (psi in konji)**
  2) **Pridobljena (sekundarna); so pogostejše**

Prirojene motnje imunosti

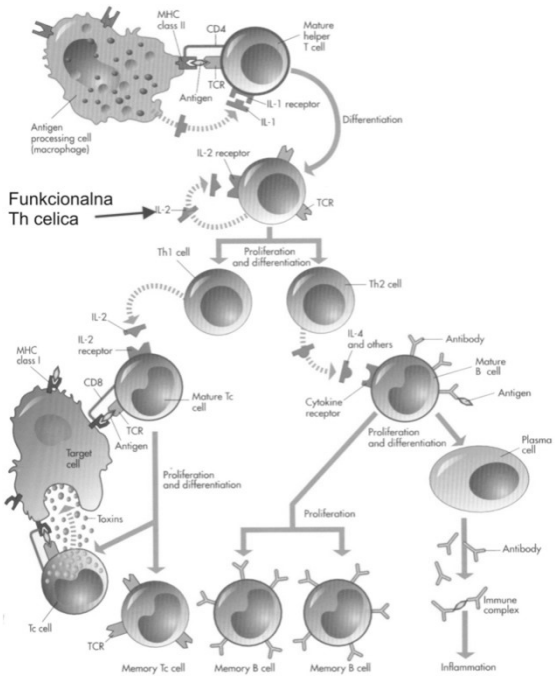
- **selektivno pomanjkanje IgA in IgM: (psi)**
- **prirojena agamaglobulinemija IgA (Brutonova bolezen); infekcije 2 meseca (konj) 9 mesecev po rojstvu (pri ljudeh) (x vezano dedovanje); pomanjkanje tirozin kinaze; pomembna za prolif. in dozorevanje limfocitov**
- **prirojena aplazija timusa (DiGeorgov sindrom); normalna količina Ig, organizem je neodporen na viruse, glivice**
- **displazija timusa z agamaglobulinemijo; prizadeta humoralna in celična imunost**



- **Prirojena motnja limfocitne maturacije (Frizijsko, Temno dansko govedo)**
  - avtosomalno recesivna napaka
  - vloga Zn-če se nadomesti-ni hipoplazije timusa - se sanira
  - (znaki: parakeratoza okrog ust, oči, ekzantem, izpadanje dlake pogin po 4 mesecih če se ne 'zdravi')
- **Prirojena zmajšana sinteza Ig (IgG_2) rdeče dansko govedo**
  - nagnjenost k infekcijam (pjučnice, mastitisi)
- **Kombinirana pomanjkljiva imunost (psi in žrebci-arabec)**
  - kombinirana: oslabljen celični in humoralni odgovor

  (pasivna imunost - preživi do 4. meseca starosti)

  (mehanizem: mutacija receptorja za 1) IL-2 (psi), 2) mutacija katalitične enote DNA odvisne-protein kinaze: vloga v V(D)J rekombinaciji); konji
- **Zmanjšana adhezija levkocitov (holštain-frizijsko govedo)**
  - Granulocitopatija; avtosomalna napaka (homozigoti ne preživijo);
  - mutacija gena, ki kodira CD18-podenoto β-integrinov-proces adhezije



Sekundarne oblike imunske pomanjkljivosti (pridobljene)-pogostejše

- **Nezmožnost prenosa ali zmanjšan pasivni prenos protiteles iz kolostruma**
- **Atrofija limfatičnega tkiva (limfopenija)**
  - **virusne infekcije (herpesvirus pri konjih, BVD)**
  - **sindrom mačje pridobljene imunske pomanjkljivosti- retrovirus iz rodu *Deltaretrovirus*, iz družine Retroviride**
  - **bakterijske infekcije (mikoplazma sp., *Mycobacterium paratuberculosis*)**
  - **fiziološki stres pri porodu**
  - **toksini (tetrakloretilen, mikotoksini)**
- **Splošna supresija imunskega sistema:**
  - **glukokortikoidi (limfopenija)**
  - **pomanjkanje Zn, pantotenske k., vit. E**

Nespecifična supresija imunološkega sistema (pridobljena)

Vpliv kortikosteroidov	
Vpliv na:	**Učinek**
IL-1, TNF-α, GM-CSF, IL-3, IL-4, IL-5, IL-8 ↓	Vnetje povzročeno s citokini ↓
NOS ↓	NO ↓
Fosfolipaza A_2 ↓, COX-2 ↓, lipokortin ↑	Prostoglandini, levkotrieni ↓
Adhezijske molekule ↓	Zmanjšan prehod levkocitov iz žil
Endonukleaze ↑	Sprožitev apoptoze limfocitov in eozinofilnih levkocitov

Nutricijska supresija imunološkega sistema

- pomanjkanje kalorij in beljakovin vodi v zmanjšano funkcijo T-celic in njihovega števila
- humoralni imunski odgovor je manj prizadet
- npr. Zn: kofaktor v več kot 70 encimih-nekateri so pomembni za funkcijo limfocitov
- vitamini (pantotenska K., folna K., vit. A, vit E, piridoksin)-depresija T in B celičnih funkcij

Iatrogena supresija

Iatrogene motnje so povzročene z različnimi oblikami zdravljenja

- kemoterapija (supresija nastanka krvnih celic v kostnem mozgu)
- kemoterapija + x-žarki (uniči celice v proliferaciji) – supresija primarnega imunskega odgovora – proliferacija B in T klonov
- kirurški posegi in anestezija (prehodna limfopenija po operaciji do 4 tedne)
- splenektomija (zmanjšan humoralni odgovor proti bakterijam-*Staphylococcus aureus*, skupina *A* streptokokov); smanjšan nivo IgM, opsonini ↓
- Cepljenja!

Supresija imunskega odgovora kot posledica stresa

- intenziven stres (ločitev)
- majhen stres študentov pri izpitih
- splošni adaptacijski sindrom
- transport, neustrezne bivalne razmere, ipd.
- na limfocitih so mnogi receptorji za hormone (spolni hormoni, nevrotransmiterji, nevropeptidi) – modulirajo funkcijo limfocitov

Imunološka toleranca

- dvojajčni dvojčki (mešanje krvnih celic- zaradi anastomoz med horijem)
- ni imunološkega odgovora
- antigeni prepoznani kot svoji
- nezrelost imunskega sistema
- če se vbrizga antigen *i.u.* ali takoj po rojstvu-imunska toleranca (celice-trajna toleranca, topni antigeni dokler so v organizmu)

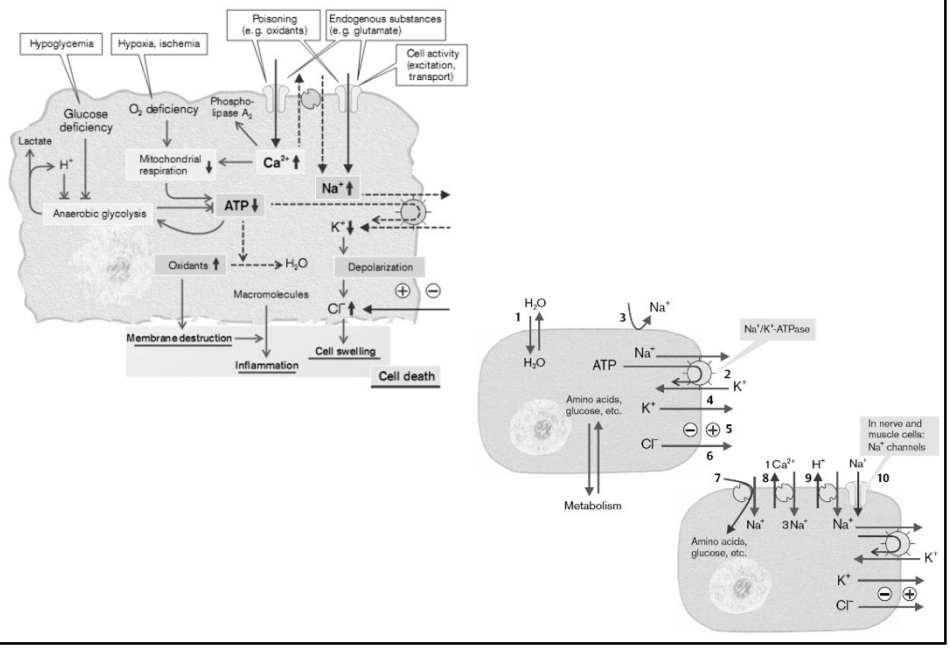
Vnetje-odgovor organizma na telesno poškodbo

Vnetna reakcija

- kadarkoli pride do poškodbe ali smrti celic: reakcija okolnega tkiva. Ta reakcija na poškodbo je vnetna reakcija
- vnetje je koristen, nespecifičen obrambni fenomen
- končni rezultat: nevtralizacija, odstranitev povzročitelja, odstranjevanje nekrotičnega tkiva in priprava pogojev za reparacijo in restitucijo
- pomen vnetne reakcije (supresija) - hiter razvoj, širjenje smrtnih infekcij
- za reakcijo je potrebna ohranjena mikrocirkulacija in 'živo' tkivo

Vzroki za vnetje so številni:

- vnetje (tudi v sterilnih pogojih – prekinjen pretok v neko področje)
- infekcija (prisotnost živih mikroorganizmov v tkivu je en razlog za vnetje)



Vnetje

Je reakcija ožilja katere rezultat je:

- **prehod tekočine**
- **prehod raztopljenih snovi in**
- **prehod celic v intersticij v področju poškodbe ali nekroze tkiva**

Znaki akutnega vnetja

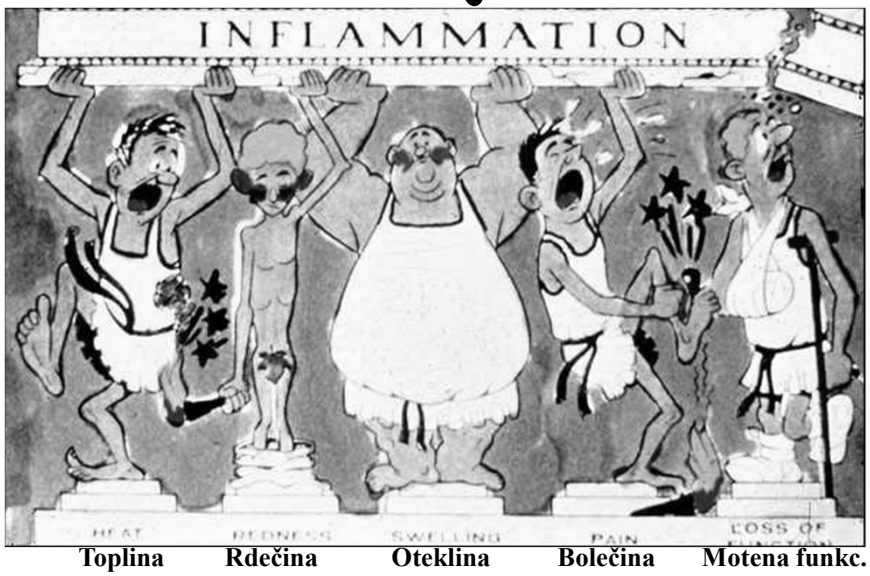
- akutno vnetje je trenutni odgovor organizma na poškodbo ali celično smrt
- pred 2000 leti opisani najpomembnejši znaki vnetja (Celzus):
  - rdečina *(rubor)*
  - toplina *(calor)*
  - bolečina *(dolor)*
  - oteklina *(tumor)*

Dodan 5. znak vnetja v drugem stoletju (gr. Galen):

- spremenjena funkcija (*functio laesa*)

Znaki so vidni in prisotni če je vnetje na površini telesa! (pnevmonija-ni dviga lokalno T)

Najpomembnejši znaki akutnega vnetja



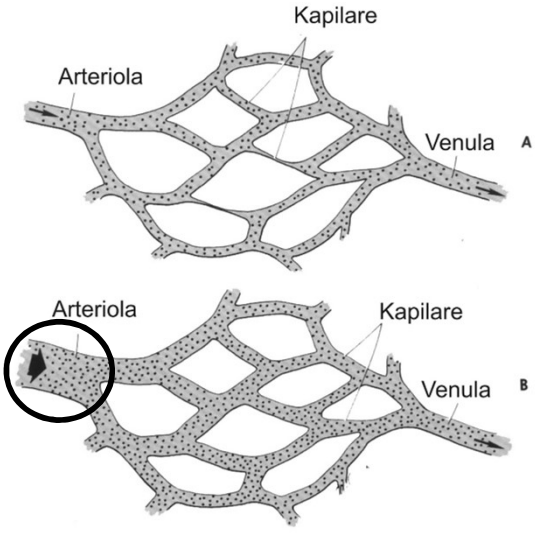
Toplina	Rdečina	Oteklina	Bolečina	Motena funkc.
Calor	*Rubor*	*Tumor*	*Dolor*	*Functio laesa*

Rdečina (rubor)

- **znak, ki ga običajno opazimo prvega**
- **dilatacija arteriol**
- **dotok večje količine krvi v prizadeto področje**
- **kapilare se hitro napolnijo s krvjo**
- **to stanje imenujemo *hyperemia* (*congestio*)**

Na začetku je hiperemija kontrolirana nevrogeno in kemično (sproščanje histamina)

Mehanizem hiperemije pri akutnem vnetju



Toplina *(Calor)*

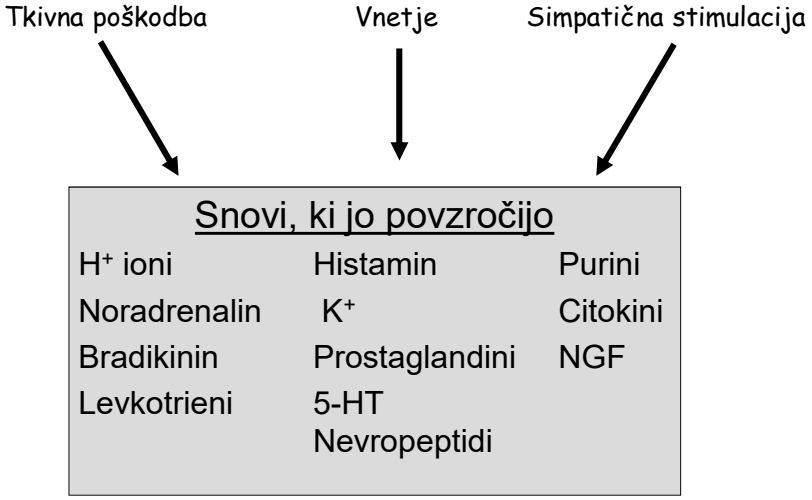
- spremlja rdečino
- je karakteristična za vnetja na telesni površini (T je nižja od 37 ^{O}C) – pride do večjega dotoka krvi iz jedra, ki je segreta na 37 ^{O}C
- pri vnetjih v globini organizma to ni opazno, ker so tkiva že ogreta na prib. 37 ^{O}C

Bolečina *(Dolor)*

Pomembnih je več dejavnikov:

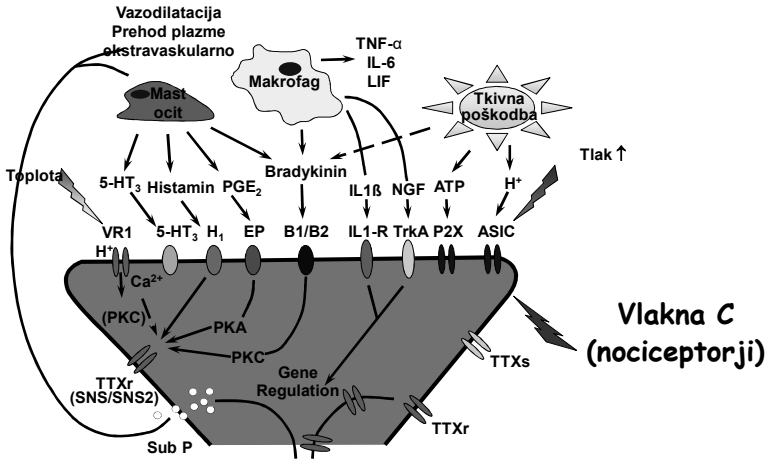
- bradikinin
- sprememba v lokalnem pH
- lokalna koncentracija nekaterih ionov (K^+)
- sproščanje nekaterih mediatorjev vnetja (bradikinin, histamin, serotonin)
- PG: senzibilizacija nociceptorjev
- edem vnetega tkiva-povečan lokalni pritisk

Periferna senzibilizacija



Woolf, Chong. *Anesth. Analgesia* (77), 1993.

Periferna senzibilizacija



Povzeto in prirejeno po Woolf CJ, et al. *Science.* 2000;288:1765-1768.

Edem-*(Tumor)*

- **pomen: razredčitev povzročitelja**
- **nastane zaradi prehoda tekočine in celic iz krvnega obtoka v intersticij**
- **mešanica tekočine in celic, ki se akumulirajo v področju vnetja imenujemo vnetni exudat**
- **na začetku je predvsem tekočina, nato levkociti, ipd.**
- **posledica prehoda je: edem, bolečina, zmanjšana funkcija organa**

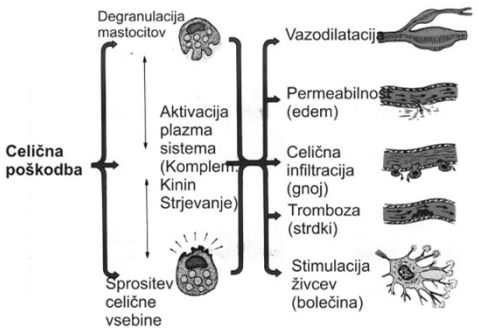
Motena funkcija-*functio laesa*

- Motena funkcija organa:
  - **artritis**
  - **pljučnica**
  - nefritis
  - ….

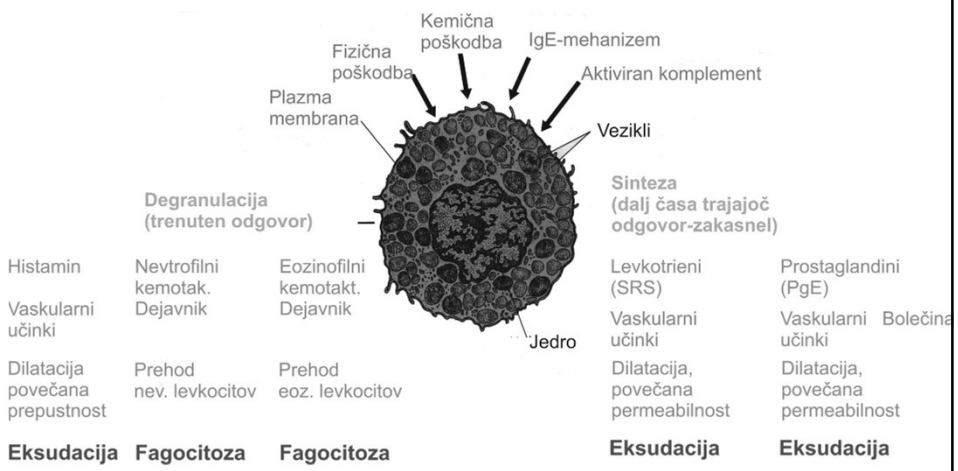
Akutni vnetni odgovor

- Žilna reakcija (hemodinamske spremembe)

- Celična faza

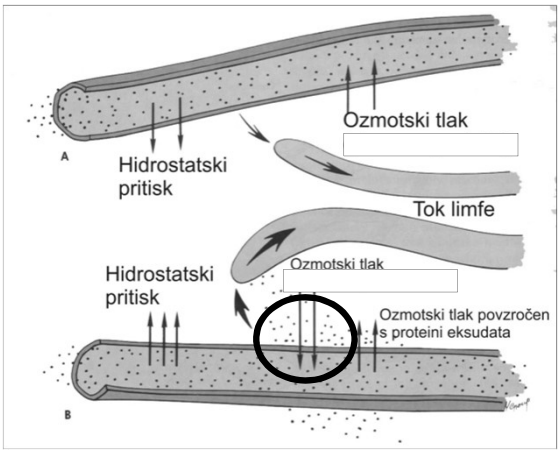


Učinki degranulacije in sinteze mastocitov



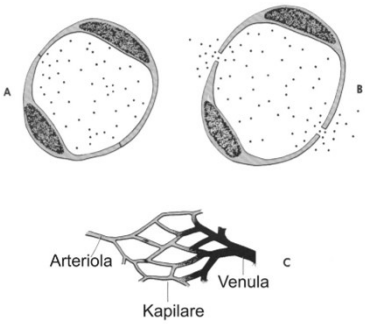
Vnetje – aspekt prehoda tekočine

- ravnotežje sil pri prehodu tekočine med telesnimi oddelki



- nastanek vnetja (npr. mehur po izpostavitvi visoki T)
- vnetni eksudat vsebuje veliko količino proteinov
- ključni trenutek pri akutnem vnetju je sprememba propustnosti drobnih žil za proteine (histamin in levkotrieni C4, D4, in E4)
- sprememba koloidno-ozmotskega ravnotežja (intra/ekstravaskularno)
- prehod tekočine in razvoj vnetnega edema
- dodatno-dilatacija arteriol (histamin, prostacyclin, NO)- večji dotok in polnjenost-povečan intravaskularni tlak-povečan hidrostatski tlak-prehod tekočine v intersticij
- prehod se zgodi v največji meri postkapilarno-postkapilarne venule!

Mehanizem povečane žilne propustnosti pri akutnem vnetju



Endotelijske celice (venule):

1) **kontrakcija (do 30 min); histamin, LT, bradikinin;**
2) **retrakcija (TNF, IL-1): sprememba citoskeleta-reorganizacija 4-6 ur**

3) Neposredna poškodba: toksini, opekline, kemikalije, infekcije

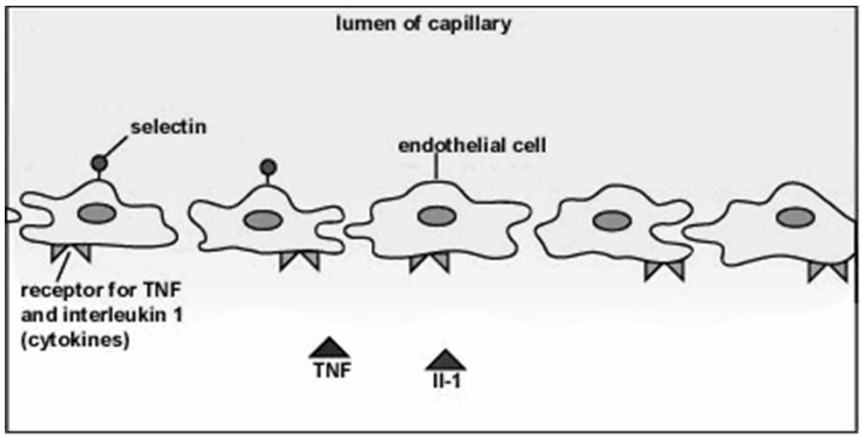
4) posredna poškodba endotelija povzročena z aktiviranimi adheriranimi levkociti: encimi, prosti radikali-nekroza

Limfatična cirkulacija

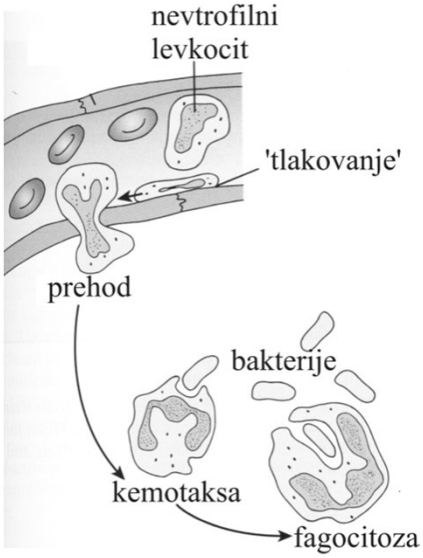
- **povečana drenaža eksudata je koristna zaradi zmanjševanja edema**
- **drenaža skozi limfne vozle**
- **potencialno lahko povzročitelj vnetja pasira in se razširi po organizmu**
- **limfadenitis (vnetje limfnih vozlov)**
- **limfangitis (vnetje limfnih žil)**

Vnetje – aspekt prehoda celic

- prehod tekočine iz cirkulacije v intersticij
- viskoznost krvi naraste
- hitrost pretoka pada
- marginacija levkocitov
- adheriranje levkocitov na endotel –'tlakovana cesta' (pojav adhezivnih molekul na površini endotelnih celic po vplivom TNF, histamina, kininov, levkotrienov, IL-1,..)
- migracija levkocitov v intersticij (ameboidno gibanje); diapedeza, ekstravazacija
- prehod v nekaj minutah (milijoni v relativno kratkem času – nekaj ur)
- zmanjšana adhezija levkocitov (holštain-frizijsko govedo!-CD18-podenota β-integrinov)



Pretok krvi in celični fenomen pri akutnem vnetju



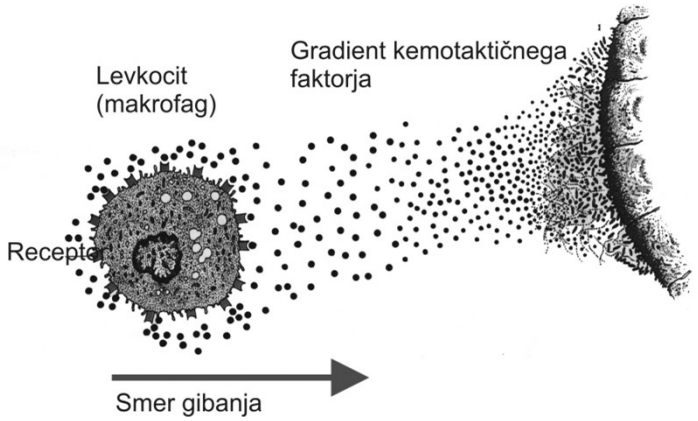
Kemotaksa

- **Ko levkociti zapustijo žilo je gibanje usmerjeno proti različnim biokemičnim signalom-majhni proteini (kemotaksa)**

Kemotaktično lahko delujejo npr.

- **povzročitelji infekcije**
- **poškodovano tkivo**
- **aktivacija nekaterih proteinskih frakcij plazme (eksudata)**
- **komponente komplementa**

Kemotaksa



Posredniki vnetja (mediatorji)

- **čeprav je vnetje povzročeno s poškodbo so znaki vnetja posledica delovanja posrednikov vnetja**
- **neposredna poškodba žil in prehod proteinov plazme**
- **večina različnih poškodb povzroči nastanek in sproščanje kemičnih snovi-posrednikov vnetja**
- **latentna faza med poškodbo in znaki vnetja (pomen posrednikov)**

Posredniki vnetja

- vazoaktivni amini: histamin, serotonin
- komplement – C1-9 liza celic, opsonini, kemotaksa, anafilatoxin
- kinin sistem – kalikrein → bradikinin
- sistem strjevanja krvi– XII, X, fibrin, plazmin
- presnovki arahidonske kisline:
  - PG, tromboksan - (ciklooksigenazna pot)
  - LTR, lipoksin (LXA4 in LXB4) – (lipooksigenazna pot); LX-zavira kemotakso, zavira vnetje
- Ostali:
  - H_2O_2, NO, lizocim, kisikovi prosti radikali ipd.

Histamin

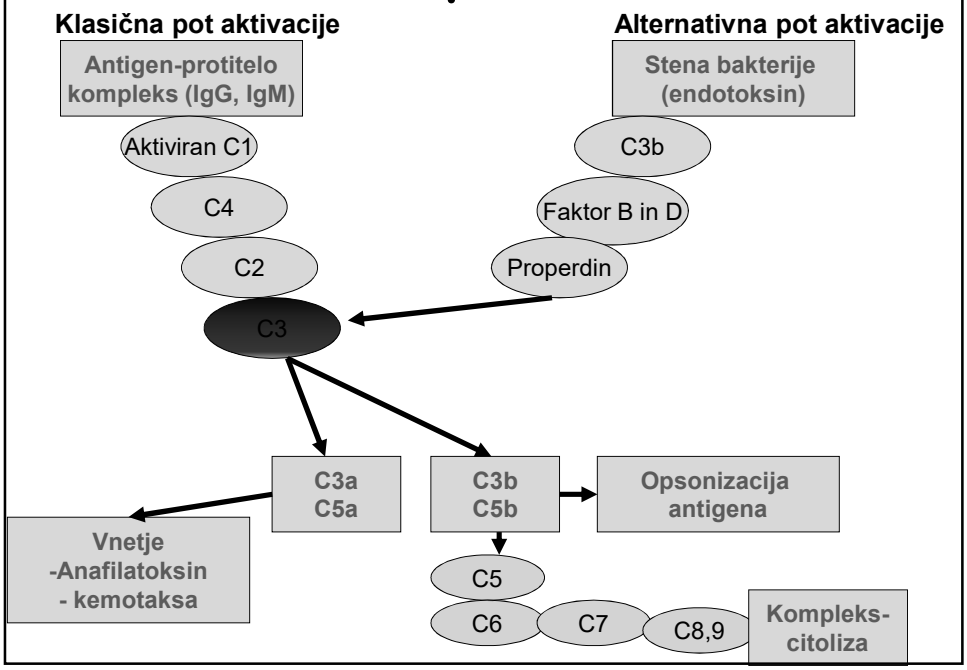
- najpomembnejši vazoaktivni amin (mastociti, bazofilni levkociti, trombociti)
- večina fizičnih poškodb povzroči sproščanje histamina
- nekatere poškodbe: pride prej do aktivacije komplementa (nato pa sproščanje histamina)
- je posebno pomemben v prvi fazi razvoja vnetja in nekaterih alergijah
- povzroči povečano prepustnost postkapilarnih venul, konstrikcija GLMC v velikih žilah, arteriolodilatacija- večji dotok krvi v mikrocirkulacijo

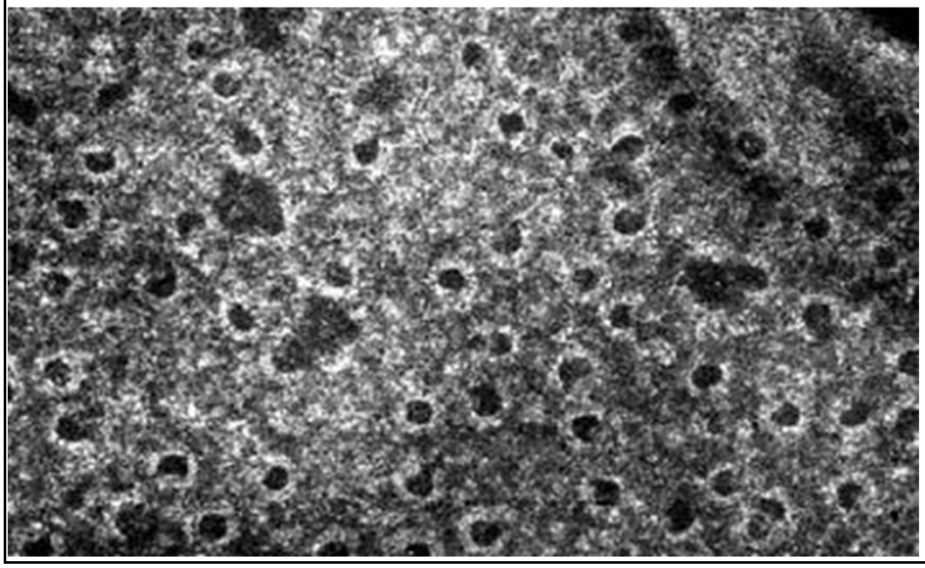
Faktorji plazme

Trije sistemi, ki so pomembni 'mediatorji' vnetja:

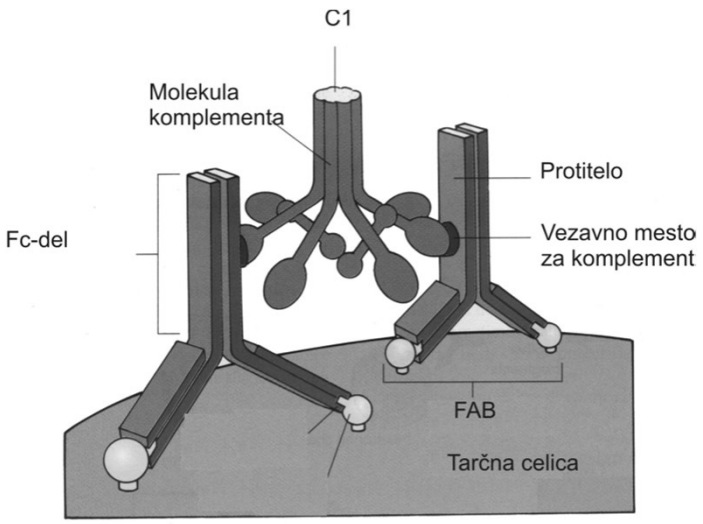
- komplement
- sistem koagulacije
- kinin sistem

Komplement



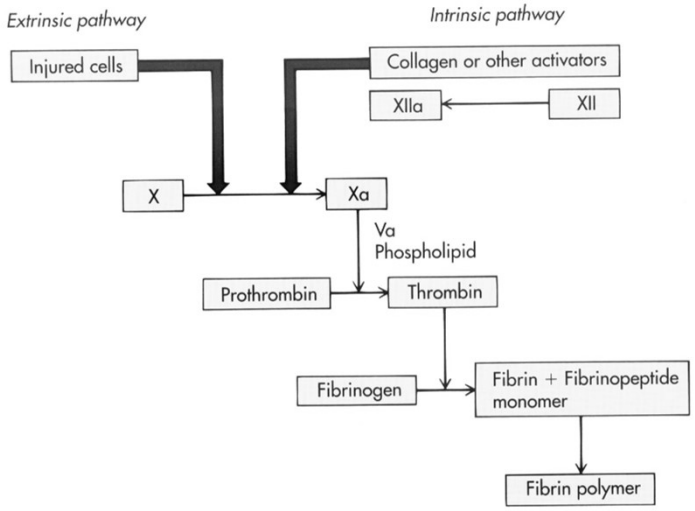


Aktivacija C1



Potrebni sta dve molekuli npr. IgG za aktivacijo C1!!

Sistem strjevanja krvi



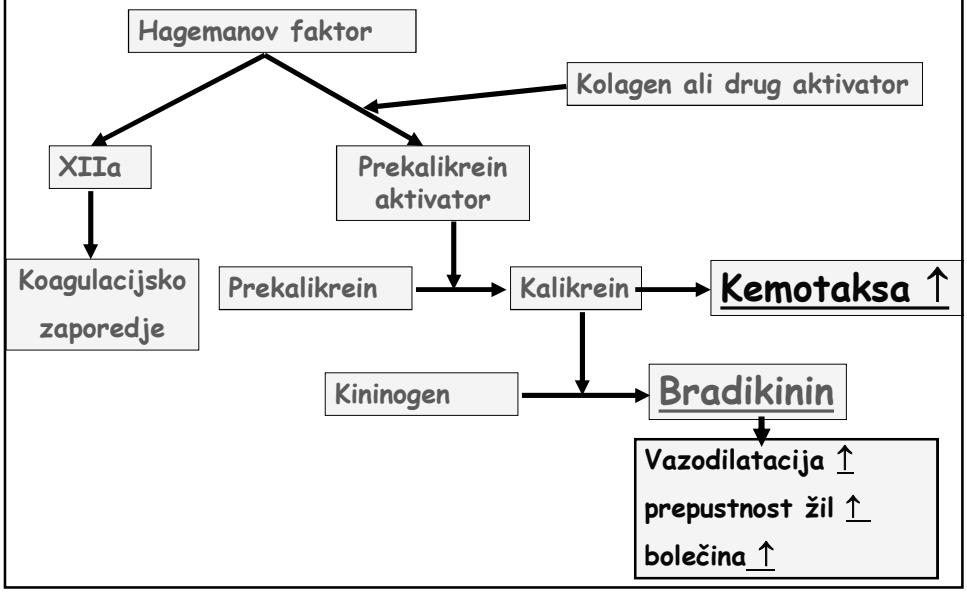
- **fibrinski eksudat (lepljiva mreža)**
- **preprečuje razširitev vnetja in širjenje infekcije**
- **zadrži mikroorganizme in tujke na mestu največje fagocitozne aktivnosti**
- **nastane strdek, ki prepreči krvavitev in predstavlja mrežo za reparacijo**
- **najpomembnejša snov je fibrin**

Aktivacija sistema:

- **kolagen, proteaze, bakt. endotoksini**

Po aktivaciji nastanek dveh nizko molekulskih peptidov (fibrinopeptida)-delujeta kemotaktično-nev. levkociti; trombin omogoča adhezijo levkocitov, X-faktor: odgovoren za povečano permeabilnost endotelija

Kinin sistem

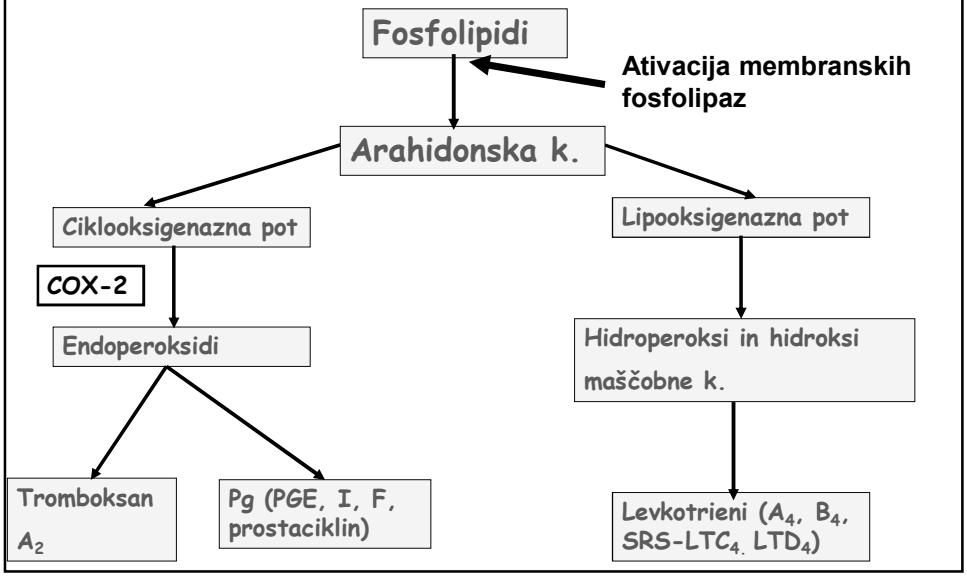


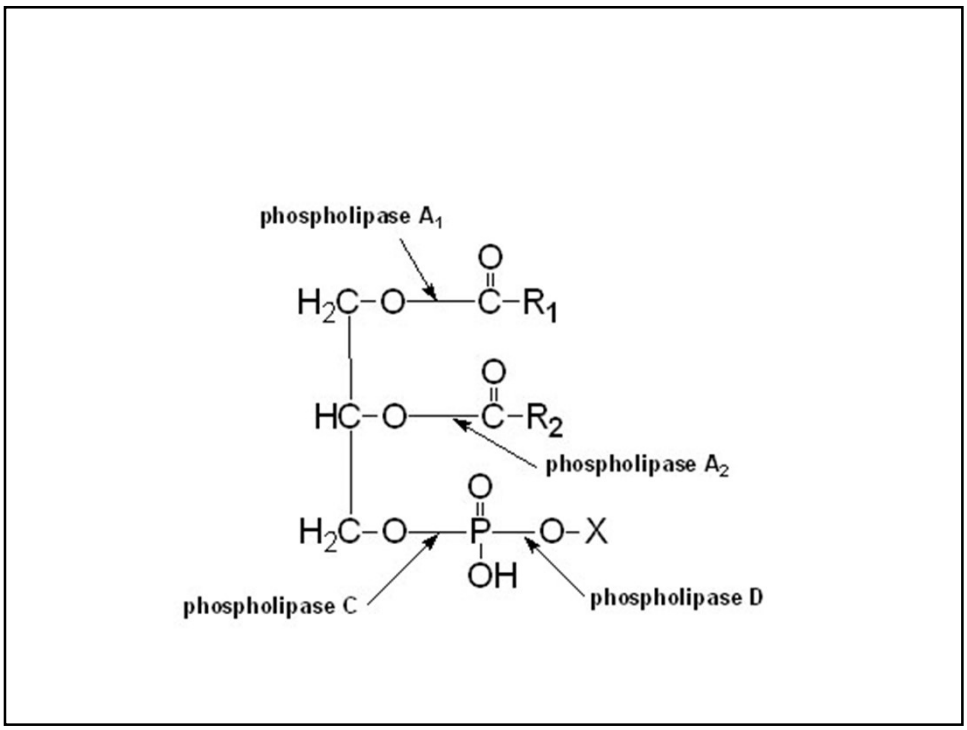
Učinki bradikinina:

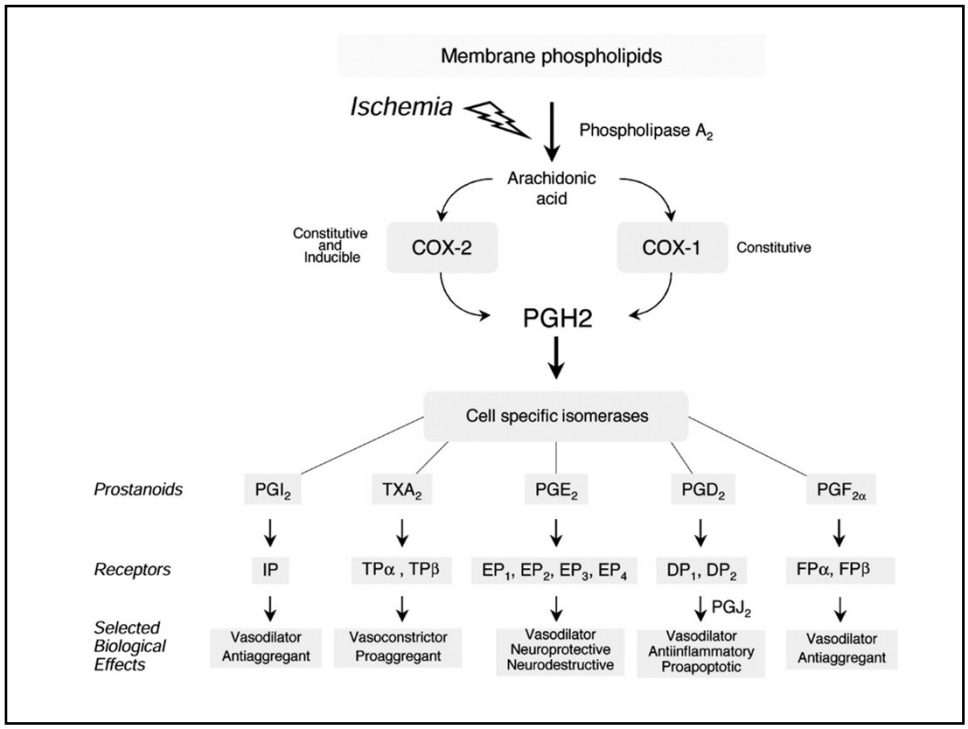
- dilatacija žil
- bolečina
- ektravaskularna kontrakcija GLMC
- povečana prepustnost žil
- kemotaksa-levkociti
- skupaj s PG – kontrakcija endotelijskih celic

- **Najverjetneje pomemben v poznejši fazi vnetja**

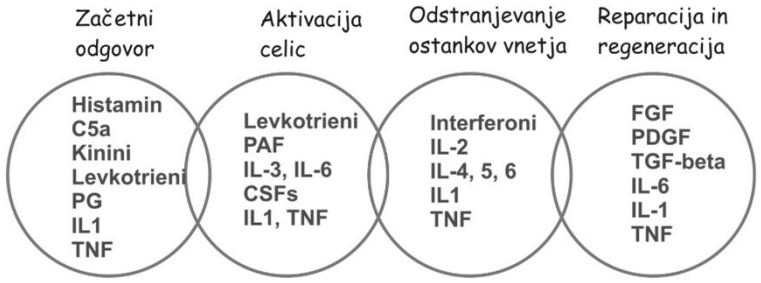
Presnovki arahidonske kisline







Mediatorji vnetja v posameznih fazah vnetja



Povečana prepustnost žil in ekspresija integrinov ter selektinov

Indukcija adhezivnih molekul, rast levkocitov in proliferacija

Aktivacija levkocitov, rast limfocitov sinteza protiteles

Razvoj fibroblastov in produkcija kolagena

CSF- kolonije stimulirajoč dejavnik
FGF- fibroblast stimulirajoč dejavnik
PDGF- Trombocitni stimulirajoč dejavnik
TGf-beta- transformirajoči dejavnik

Celične komponente vnetja

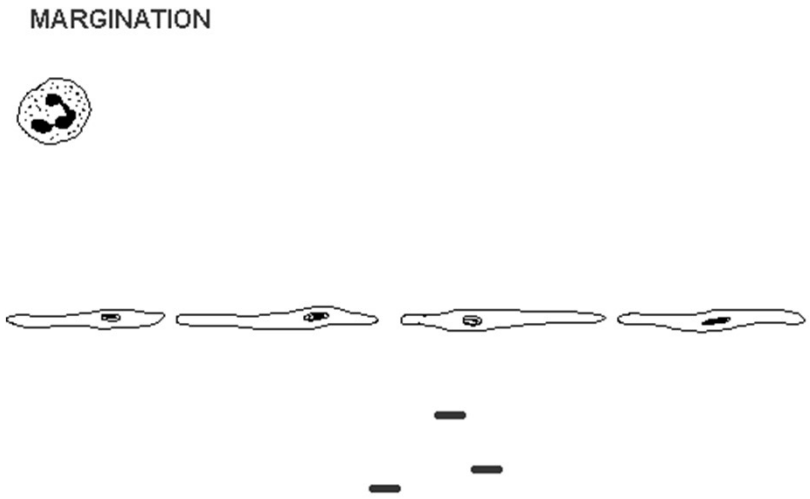
Levkociti

- granulociti, monociti, limfociti
- v vnetno področje prihajajo na podlagi kemotakse (ne naključno!)

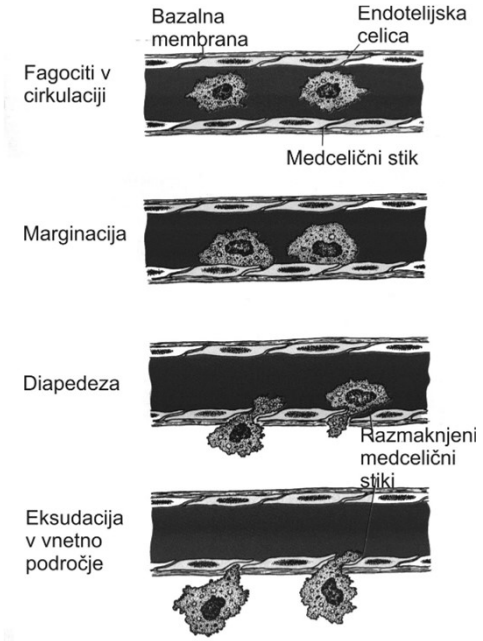
Nevtrofilni levkociti

- v prvih urah vnetja-prehod predvsem nevtrofilnih levkocitov (6-12 ur; so na mestu že po 90 min.)
- razvoj v kostnem mozgu-2 tedna-ko je v cirkulaciji-živ. doba je prib. 10 ur
- vezikli vidni v citoplazmi so lizosomi (razni encimi hidrolaze: proteaze, lipaze, fosfataze, antimikrobne snovi)
- ameboidno gibanje in fagocitoza
- opsonini (protitelesa, komponente komplementa)

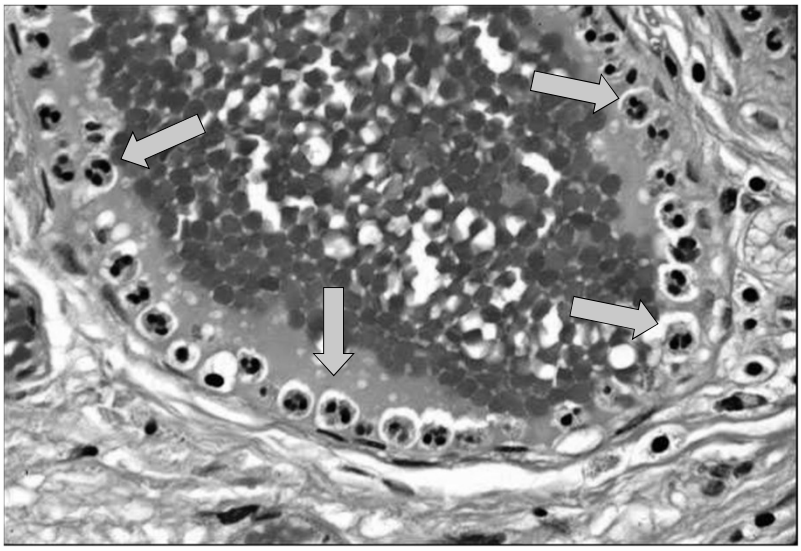
Diapedeza, kemotaksa, fagocitoza



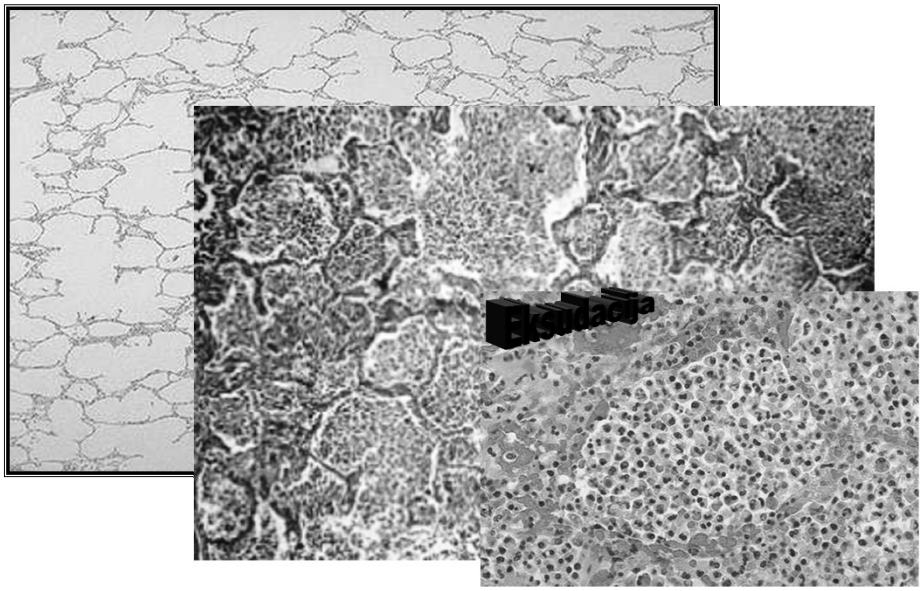
Diapedeza fagocitov



Marginacija levkocitov



Pljuča-intaktna / pljučnica



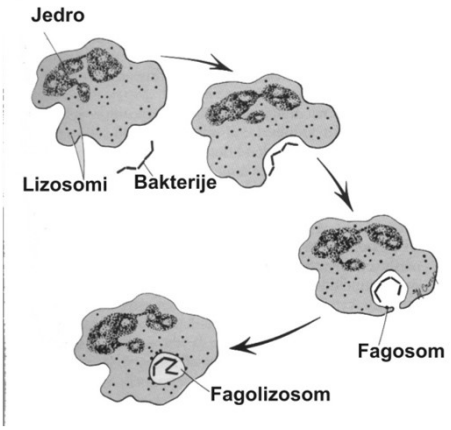
Funkcija fagocitov

Razlika med makrofagi/monociti in nevtrofilnimi levkociti:

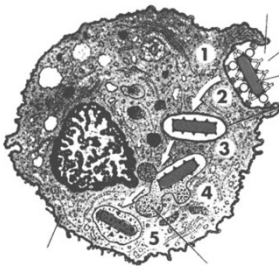
- **hitrost prihoda v vnetno področje (prvi prispejo nevtrofilni levkociti)**
- **dolžina aktivnosti (makrofagi dalj časa-več mesecev)**
- **kemotaksa (različni dejavniki)**
- **encimska vsebina v lizosomih**
- **sodelovanje v imunskem odgovoru (makrofagi)**
- **makrofagi fagocitirajo večje količine materiala**

Uničenje živega mikroorganizma

- **sprememba pH po endocitozi (3,5-4)**
- **aktivacija NADPH oksidaze in mieloperoksidaze-prosti radikali (npr. H_2O_2, presnovki $O_2^{\cdot}$) in halogenacija stene bakt**
- **antibakterijske snovi v fagocitotni vakuoli**
- **kationski proteini-defenzini**
- **lizocim in elastaza-mukopeptidi celične stene**
- **laktoferin-veže Fe-inhibicija rasti bakterij**
- **zunajcelično sproščanje vsebine lizosomov: propad levkocitov in poškodba tkiv-npr. fagocitoza uratov, tip III preobčutljivostne reakcije (vloga α_1-antitripsina?)**

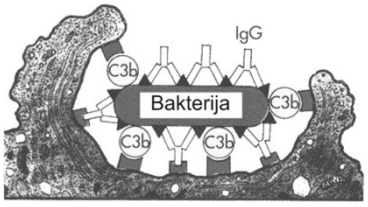


Fagocitoza opsonirane bakterije



Opsonizacija z IgG, C3b
Bakterija
Plazma membrana

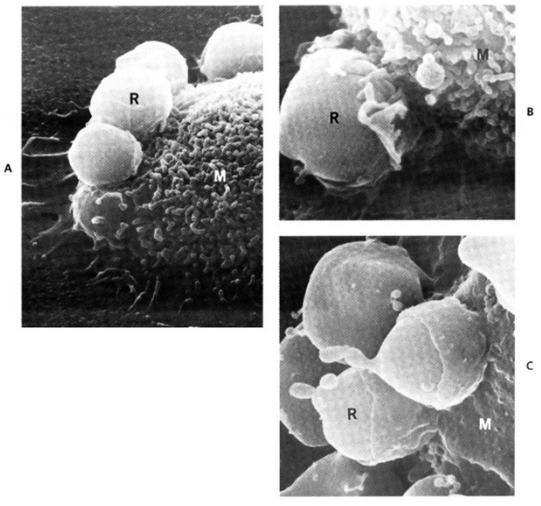
1- prepoznanje in vezava
2- endocitoza (ingestija)
3- Fagosom
4- Zlitje z lizosomi
5- Fagolizosom



Fagocitoza je skoraj izključno možna samo po opsonizaciji antigena!!!

d>0,5 μm

Stopnje fagocitoze



Monociti/makrofagi

- cirkulacijska življenska doba je 3-4x daljša od granulocitov (v tkivu preživijo precej dlje)
- sočasna emigracija z levkociti vendar v zelo malem številu in precej počasneje (3-7 dni)
- po 24 urah prispejo v vnetno žarišče; migracija v lokalne limfne vozle-imunski odgovor
- s starostjo eksudata narašča njihovo število (v eksudatu se imenuje makrofag)
- lahko preživijo več tednov do mesecev v tkivu (histiocit)
- pod določenimi pogoji se lahko še delijo in sintetizirajo določene vrste encimov (lokalna prilagoditev)
- večjedrne 'gigantske' celice (fagocitoza večjih delcev)
- pomen RES-policijska funkcija (injiciranje milijona bakterij sistemsko-po nekaj urah jih sistem odstrani), presnova Hb!
  http://www.youtube.com/watch?v=KiLJl3NwmpU

- vnos mikroorganizmov parenteralno (aplikacija zdravil, popravljanje zob, ipd.)
- odgovorijo na limfokine
- prehod v lokalne limfne organe in aktivacija imunskega sistema-prezentacija antigena
- kolonije stimulrajoč faktor (stimulacija rasti in diferenciacije granulocitov in monocitov v kostnem mozgu)
- proizvodnja snovi, ki stimulirajo rast tkiva v času reparacije po poškodbi

Celični produkti makrofagov

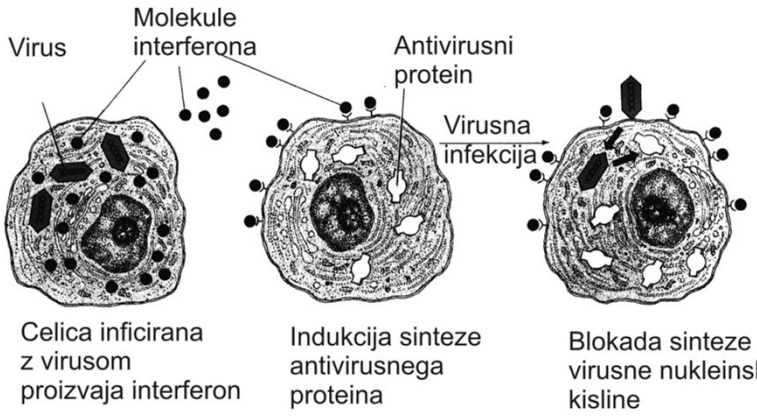
Vnetni citokini

- **TNF (makrofagi): predvsem pri okužbi z G- bakterijami**
  - **povečana espresija adhezijskih molekul na endoteliju (migracija nevtrof. levkocitov)**
  - **delovanje na hipotalamus (povišana telesna temp., slabo počutje, zaspanost)**
  - **deluje na celice jeter (povečana proizvodnja proteinov akutne faze)**
  - **preveliko izločanje-letalno (septični šok-G- bakterije)**
- **IL-1 (makrofagi): povišana telesna T., proteini akutne faze, aktivacija žilnega endotelija**
- **MIF (makrofag inhibitor faktor): prepreči 'odhod' makrofagov z vnetnega področja**
- **MAF: (poveča fagocitno aktivnost makrofagov)**

Interferoni: virusne infekcije

Mehanizem delovanja interferonov (α, β, γ, τ, ω)

Učinki: indukcija encimov, zaviranje proliferacije, stimulacija fagocitne funkcije makrofagov, stimulacija ciitototksičnega delovanja T limfocitov.

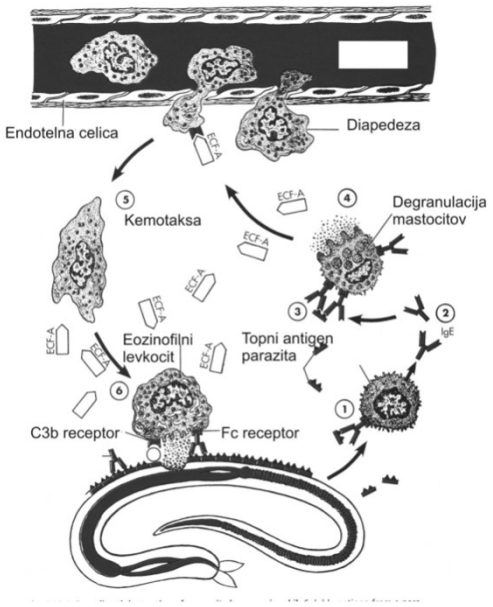


Eozinofilni levkociti

- reagirajo na specifične kemotaktične dejavnike (v času alergične reakcije, parazitarne infestacije)
- vsebujejo snovi, ki so toksične za parazite in mediatorje vnetja
- imajo tendenco zbiranja na mestu parazitarne infestacije in alergičnih reakcij
- kontrolirajo vaskularne učinke vnetja (imajo histaminazo, arilsulfatazo-B -razgradnja levkotrienov)

Bazofilni levkociti

- vezikli vsebujejo velike količine histamina, heparina
- v eksudatu so prisotni v zelo majhnem številu
- mastocit-analog-so glavni izvor histamina v zgodnji fazi katerekoli vnetne reakcije



Limfociti

- v zgodnjem ('mladem') eksudatu so prisotni v malem številu
- vse znane funkcije teh levkocitov so vezane na imunološke procese
- s starostjo eksudata se njihovo število povečuje (prehod v kroničen vnetni proces)

Trombociti

- interakcija s komponentami koagulacijske kaskade (preprečevanje krvavitve)
- degranulacija (serotonin-učinki podobni histaminu)
- degranulacija povzročena z mnogimi produkti vnetja

Oblike vnetja

Glede na:

- **vrsto eksudata**
- **čas trajanja vnetne reakcije**
- **organ, ki je zajet (lokalno, sistemsko?)**

Eksudat: vloga

- **razredčitev bakterijskih toksinov in toksičnih produktov (propadle celice)**
- **prihod proteinov (vključno protiteles) in celic vnetja (fagociti, limfociti)**
- **odplavljanje bakterijskih toksinov, razpadlih produktov, debrisa; limfatična cirkulacija (limfni vozli-stimulacija B in T imunskega odgovora)**

'Brezcelični' eksudati

Serozni eksudat

- pogost na začetku vnetja ali pri blagem vnetju
- serozni eksudat (prisotne so beljakovine in levkociti v majhnem številu) npr. tekočina žulja
- podoben eksudat je pogosto prisoten v telesnih votlinah-trebušna, prsna in v veznem tkivu
- transudat: nevnetna tekočina (povečan hidrostatski tlak, hipoalbuminemija); zelo malo proteinov in celic v primerjavi z eksudatom

Fibrinozni eksudat

- ekstravazat vsebuje precej fibrinogena
- pretvorba v fibrin (lepljiva, elastična mreža)
- je pogost eksudat pri vnetju v trebušni ali prsni votlini, pojav bolečine
- frikcija (stetoskop)-se sliši pri premikanju obeh ploskev, na katerih se nahaja fibrin (fibrinozni plevritis)

Mucinski eksudat (kataralni):

- na površinah sluznic, ki izločajo sluz-povečano izločanje mucina
- povečan osnovni fiziološki proces

Celični eksudati

Eksudat bogat z nevtrofilnimi levkociti

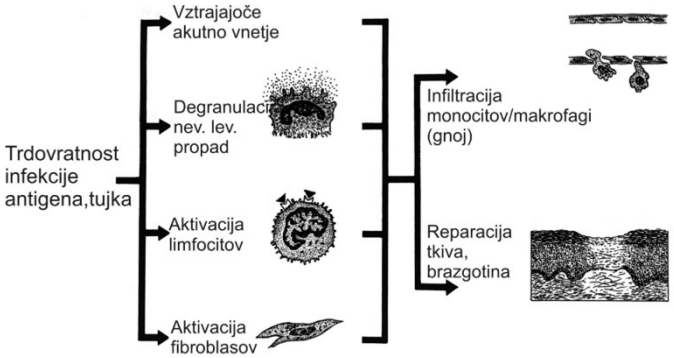
- pogost je purolenten eksudat: (prevladujejo nevtrofilni levkociti)
  - pogosto nastane pri bakterijskih infekcijah
  - nekroza tkiva (aseptične poškodbe)
- veliko levkocitov propade in sprostijo se encimi ('utekočinjanje' okolnega tkiva-likvefakcija)
- mešanica levkocitov in okolne likvefakcije se imenuje supurativni eksudat (gnoj??)
- Gnojni eksudat sestoji iz: nevtrofilnih levkocitov (živi, mrtvi, dezintegrirani), presnovljeno okolno tkivo, tekočinski eksudat, pogosto bakterije

- supurativno-gnojno vnetje?
- pri supurativnem vnetju je prisotna likvefakcija z okolno nekrozo tkiva
- lokalizirana supuracija ('gnojenje') v mehkih tkivih-absces
- absces organizem težko 'sanira' (širjenje z likvefakcijo, globinski)
- rezistenten na zdravljenje (ko je absces formiran: prehod antibiotikov onemogočen) - kirurško
- pljuča (*empyema; npr. prsna votlina-pyothorax*)
- nastanek sinusa (slepa povezava z eno površino), fistule (komunikacija med dvema ločenima površinama): colocutaneous, bronchopleural, ipd.
- gnojno difuzno vnetje (flegmona-flegmonozni proces)

Mešan eksudat

- **pogosto mešanica celičnega in neceličnega eksudata**
- **Npr.**
  - **fibrinopurulenten**
  - **mukopurulenten (mucin + nevtrofilni levkociti); značilen za sluznice**
  - **serofibrinozen**
  - **mebranozno ali psevdomebranozno vnetje (po nekrozi večje površine sluznice): prekrita z nekrotičnim tkivom in fibrinopurolentnim eksudatom**

Kronično vnetje

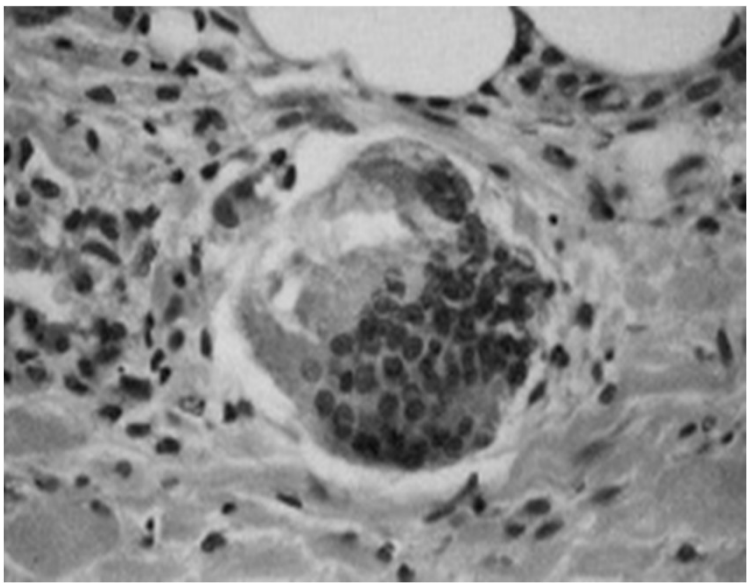


Poznamo:

- **nespecifično kronično vnetje (difuzna akumulacija)**
- **granulomatozno vnetje (lezije velikosti 1-2 mm)**
- Vzrok: šivalni material, silikoza, azbestoza, mikrobni povzročitelji tuberkuloze, sarkoidoze, globoke glivične infekcije, bruceloze, ipd..

Granulomatozno vnetje

- tip kroničnega vnetja, ki se lahko pojavi kjerkoli v organizmu
- karakterizira ga:
  - veliko število makrofagov (epiteloidne celice!)
  - agregacija makrofagov v skupine imenovane '*granulomas'; vozličaste vnetne tvorbe 1-2 mm; prisotnost* 'giant' in epiteloidnih celic
  - se razvije postopoma, po akutnem poteku vnetja po eksudaciji
  - pogosto nastanejo kot posledica odpornosti povzročitelja-slaba fagocitoza (npr. TBC-tuberkli), bruceloza, glivice, tujki (šivalni material)



Potek vnetne reakcije

- *V primeru, ko je poškodba tkiva majhna:*
  - nevtralizacija povzročitelja, resorbcija eksudata, odstranitev- npr. s kašljanjem
  - *resolution* - struktura in fiziološke funkcije kot so bile pred vnetjem (regeneracija- mitotična proliferacija ostalih celic)
- Večje poškodbe tkiva-reparacija:
  - regeneracija (proliferacija izvornega parenhimskega tkiva)
  - proliferacija vezivnega tkiva in produkcija kolagena (brazgotina)

Resolucija in reparacija

- Dve prekrivajoči se fazi:
  - rekonstruktivna faza (proliferativna, fibroblastna, vezivna) – se začne 3-4 dni po začetni poškodbi (se nadaljuje več kot 2 tedna)
  - Faza maturacije (diferenciacija, remodeliranje) se zaključi prib. znotraj 2 let.
    - nadaljevanje diferenciacije celic
    - kontrakcija 'rane'
    - nastanek brazgotine (po 2-3 tednih prib. 2/3 natezne moči)
    - remodeliranje brazgotine

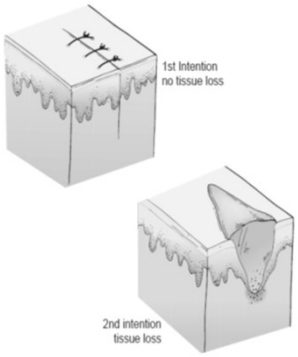
Regenerativna sposobnost tkiv

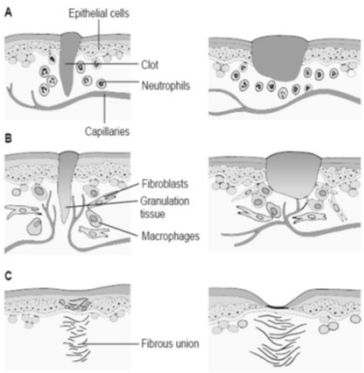
- epitelna tkiva- koža, sluznice, ledvične cevke, epitelij žlez-dobra regeneracija
- mišice-slaba regeneracija
- srčna mišica-ni regeneracije?
- nevroni CNS-ni regeneracije

Reparacija s formiranjem veznega tkiva-brazgotina

- je uspešna v vseh tkivih v organizmu!
- proliferacija veznega tkiva
- vraščanje 'mladega' vezivnega tkiva imenujemo organizacija in tkivo-granulacijsko tkivo (fibroblasti, angioblasti, levkociti, eksudat, 'poltekoče' vezno tkivo)
- organizacija v primeru nekroze tkiva, vztrajanje eksudata, hematom, strdek-če se ne odstrani hitro
- prvi znaki organizacije nekaj dni po začetku vnetne reakcije
- po tednu dni je granulacijsko tkivo še zelo nežno in predvsem iz celic (nalaganje kolagena v intersticij!)
- kontrakcija: 6-12 dan po poškodbi (miofibroblasti)
- po dveh tednih brazgotina (še ni formirana dokončno)

Celjenje ran kot model regeneracije in tvorbe brazgotine





Reparacija in resolucija kateregakoli tkiva v organizmu poteka analogno zgoraj opisanemu

Dejavniki, ki vplivajo na vnetje in celjenje

Disfunkcije v času vnetne reakcije:

- **intaktna cirkulacija (slabša preskrba poškodovanega področja-slabši vnetni odgovor, vztrajajoča infekcija, slabše celjenje)**
- **podaljšana krvavitev (strdek večji-organizacija podaljšana)**
- **idealne razmere za razvoj infekcije**
- **velike količine fibrina (možna organizacija v fibrozne adhezije)**
- **hipovolemija (periferna vazokonstrikcija)**
- **število levkocitov v krvi (maligna obolenja, zdravila-uničenje kostnega mozga)**

- **manj pogosto motnje v kemotaksi, fagocitozi in ingestiji, predelavi povzročitelja**
- **slabši odgovor v primeru imunske insuficience (asistenca nekaterih protiteles-opsonini)**
- **kortikosteroidi (preprečujejo migracijo makrofagov in fibroblastov-rekonstrukcijska faza)**
- **energija-glukoza (ATP-fagocitoza, kemotaksa, znotrajcelično uničenje antigena); *diabetes mellitus*-infekcije (poškodovana mikrocirkulacija, glikoziliran Hb-večja afiniteta do O_2)**

Disfunkcija v času rekonstruktivne faze

- **<u>Zmanjšana sinteza kolagena</u>**
  - **pomanjkanje vit. *C***
  - **kofaktorji: Fe, Mg, Cu, Ca, ipd.**
- **<u>Prekomerna sinteza kolagena: keloid</u>**
- **<u>Nezadostna epitelizacija:</u>**
  - **protivnetna zdravila**
  - **hipoksemija**
  - **ionizirajoče sevanje**
  - **pomanjkanje Zn**
  - **čiščenje ran (fiziološka raztopina (povidon, peroksid-upočasnita epitelizacijo-izsušita)**

- odprtje rane (običajno 5-12 dan-največja sinteza kolagena)-preveliko natezanje?
- prekomerna kontrakcija: opekline-kontraktura, duodenalna striktura-nepravilno celjenje razjede, notranja hernija, adhezije, itd.
- prisotnost tujka, nekrotičnega tkiva, prisotnost infekcije in nepopolna imobilizacija robov rane negativno vpliva na celjenje

Sistemski vidik akutnega vnetja

Povišana telesna temperatura (primarno IL-1, TNFα, IL-6, interferon)

- Produkcija vnet. citokinov v nevtrofilnih levkocitih in makrofagih po fagocitozi, izpostavitvi bakterijskim toksinom ali kompleksom antigen-protitelo

Koristi povišane telesne T za organizem:

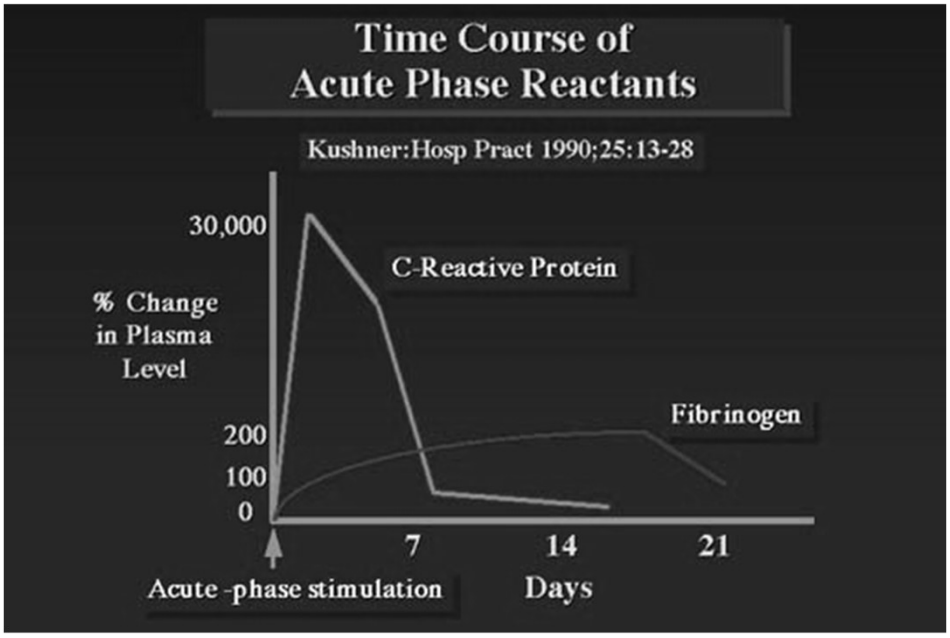
- zmerno povišanje-nekatere bakterije so bolj občutljive na povišanje telesne T (propad bakterij, negativni učinek na rast in replikacijo)
- v primeru povišane telesne T se zniža koncentracija Fe, Cu in Zn-pomembni za replikacijo bakterij
- povišana telesna T povzroči razpad lizosomov in uničenje inficiranih celic (preprečevanje replikacije inficiranih celic)
- pohitrena limfocitna transformacija in gibljivost nev. levkocitov
- pospeši se fagocitoza in izločanje interferona

Negativen učinek na organizem: povečana občutljivost na endotoksine pri G- bakt. infekcijah

- **levkocitoza (pomik v levo); CSF, IL1; je pogosta pri bakt. infekcijah (nevtrofilija), alergičnih in parazitarnih (eozinofilija). Virusne infekcije: pogosta nevtropenija in limfocitoza**
- **pohitrena sedimentacija eritrocitov (sočasna s povečano koncentracijo fibrinogena)-indikator akutnega vnetja (rouleaux)**
- **povišanje beljakovin v cirkulaciji (beljakovine akutne faze-protivnetne beljakovine-maksimum 10-40 ur po začetku vnetne reakcije)**
- **slabo počutje: vpliv IL-1 in TNF-α na CNS**
- **SIRS (sepsa in septični šok); je resna sistemska manifestacija vnetja**

Spremembe v cirkulacijskih beljakovinah pri vnetju- beljakovine akutne faze

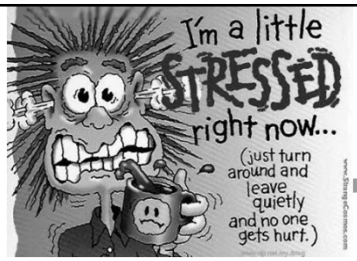
Funkcija	Zvečane vrednosti	Zmanjšane vrednosti
Faktorji koagulacije	fibrinogen protrombin faktor VIII plazminogen	
Zaviralci proteaz	α_1-antitripsin α_1 –antihimotripsin	inter-α-antitripsin
Transportni proteini	haptoglobin hemopeksin ceruloplazmin feritin	transferin
Komponente komplementa	C1s, C2, C3, C4, C5, C9 faktor B C1 inhibitor	properdin
Ostale beljakovine	- α_1- kisli glikoprotein - fibronektin - serum amiloid A (SAA) - C-reaktivni protein (CRP)	albumin prealbumin α_1- lipoprotein β – lipoprotein



Zapleti pri vnetni reakciji in celjenju- novo patološko stanje

- kontraktura (omejitev gibanja sklepa)
- striktura (votel organ: uretra-vezno tkivo-kontrakcija)
- adhezije (vnetje seroznih površin: organizacija eksudata: zarastline: interna hernija: strangulacija-kompresija constrikcija, herniacija)

Stres in splošni adaptacijski sindrom



Definicija stresa in stresorji

Stres lahko interpretiramo kot fiziološki odgovor organizma na delovanje stresorjev, ki se odraža kot aktivacija:

- **spontan motorični odgovor**
- **avtonomnega živčnega sistema (simpatikus)**
- **nevro-endokrinega sistema**
- **supresija imunskega sistema**

Stresorji-povzročijo določene reakcije v organizmu-odgovor na delovanje stresorja

<u>Dve vrsti stresorjev:</u>

- **procesivne ('grozeč' dejavnik v okolju zaradi katerega žival z obdelavo senzoričnih informacij kortikalno ugotovi, da je ogrožena)**
- **sistemske (poškodbe-vpliv na homeostazo: npr. nekroza tkiva, hipoksija, padec krvnega tlaka, ipd.)**

Inzulti odgovorni za stres-stresorji

- **kemični, biološki, fizikalni**
- **infekcije, opekline, kronična vnetja, bolečina**
- **strah (ločevanje mladičev od samice)**
- **izolacija živali**
- **motnje v strukturi-hierarhiji, transport**
- **prevelike skupine živali (veliko živali na m^2)**

Stresorji

Akutna izpostavljenost:

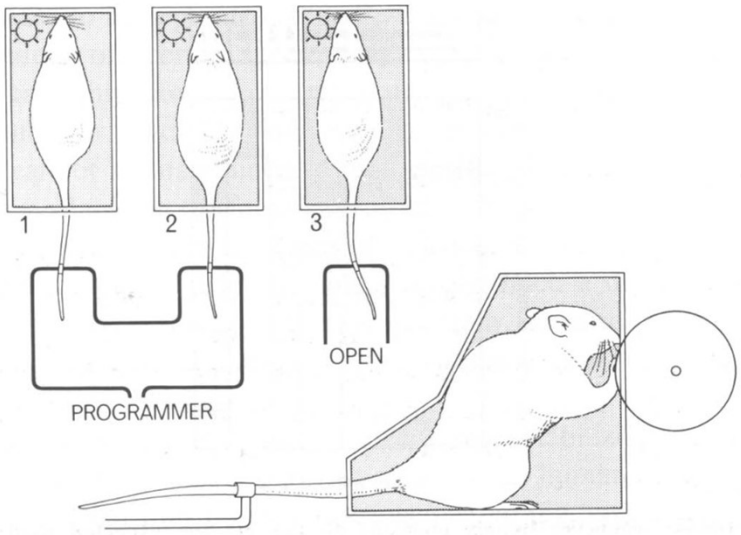
- **transport, razkladanje, lakota, žeja, porod, odstavitev, kastracija, vakcinacija, ipd.**

Kronična izpostavljenost:

- **veliko živali na majhnem prostoru**
- **neustrezna klima**
- **slaba prehrana (deficitarna-kanibalizem)**
- **prekomerna proizvodnja**
- **strah (ugriz psa-v naravi pobegne)**

Organizem ima določeno adaptacijsko energijo (individualna)-ko se porabi-izčrpanost in exitus

Predvidljivost, obvladljivost, povratna informacija-učenje



Splošni adaptacijski sindrom

- Hans Selye (neobdelan ekstrakt ovarija večkrat injiciral podganam)
- anatomske spremembe (triada), ki jo povzročilo to tretiranje pri podgani:
  - povečana skorja nadledvične žleze
  - atrofija timusa in ostalih limfatičnih struktur
  - razvoj krvavečih razjed v sluznici želodca in dvanajsternika

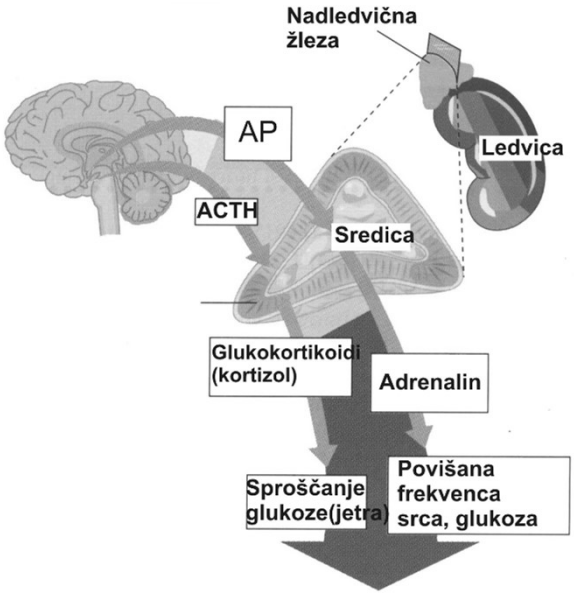
  Spremembe so nespecifične: (izpostavljenost npr. mrazu, večkratnim kirurškim posegom, ipd.

  Različni etiološki dejavniki povzročijo isti sindrom, zato je Selye predlagal izraz splošni adaptacijski sindrom

Tri stopnje v razvoju SAS

- alarmna reakcija (izzvan OŽS, mobilizacija obrabnih sil organizma-boj ali nagel umik organizma)
- stopnja adaptacije ali rezistence (mobilizacija organizma prispeva k boju ali begu): doseže homeostazo ali se nadaljuje v
- stanje izčrpanosti (trajajoč stres povzroči zlom kompenzatornih mehanizmov-pojav obolenja ali exitus; izčrpanje nadledvične žleze, pomanjkanje E, imunski sistem ↓)

Alarmna reakcija



Adaptacijska (aklimatizacijska) faza

Se začne z 'delovanjem' hormonov nadledvične žleze (kortizol, adrenalin, noradrenalin)

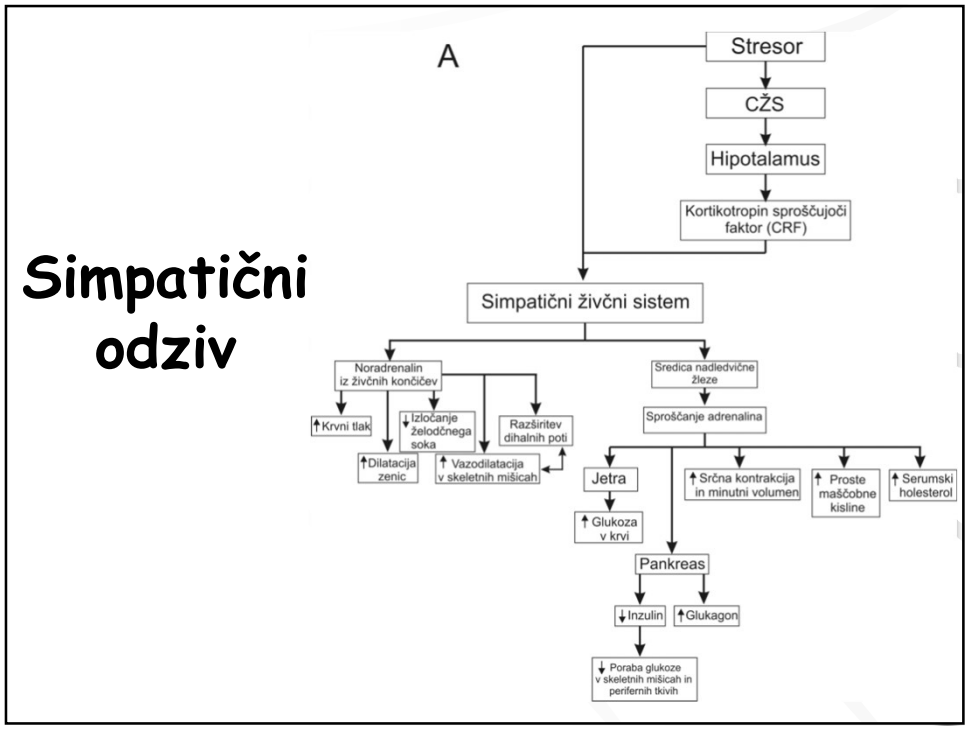
vzpostavljeno ravnotežje med stresorjem in njegovim obvladovanjem (vpliv genetike, starosti, zdravstvenega stanja, prehrane, psihosocialnih faktorjev)

Faktorji prilagoditve na stres

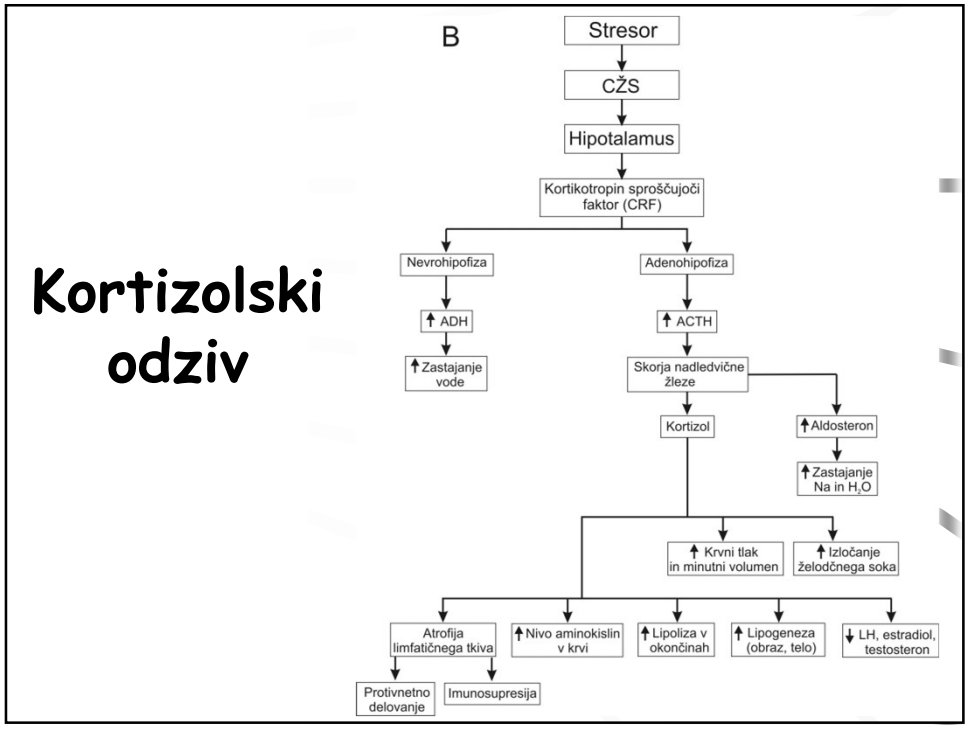
- **Fiziološke in anatomske rezerve (frek. srca, respiratorni volumen, dvojni organi)**
- **Čas (hitre/počasne spremembe npr. krvavitev)**
- **Genetski dejavniki: omogočijo pravilno funkcioniranje sistema, ki je nujno potreben za adaptacijo**
- **Starost: s starostjo se zmanjšujejo fiziološke rezerve**
- **Zdravstveno stanje: določa fiziološke in psihološke rezerve (npr. obolenja obtočil– odgovor na stresor je zmanjšan!)**
- **Prehrana: minerali, vit., lipidi, beljak: zdrav. stanje**
- **Bioritem: cirkadiane spremembe: vplivajo na imunski sistem, sekrecijo hormonov, ipd.**
- **'Psihosocialni' dejavniki: št. živali v kletki, ipd.**

Vloga nevroendokrinega in citokinskega odziva organizma na stres

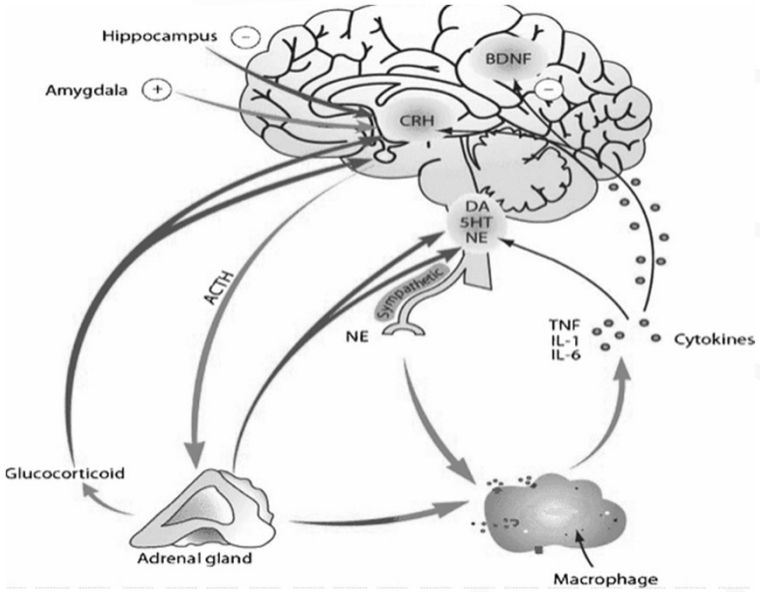
Simpatični odziv



Kortizolski odziv



Citokinski odziv



Faza izčrpanja

- **če se stres nadaljuje**
- **adaptacija neuspešna**
- **oslabljen imunski sistem**
- **odpoved vitalnih funkcij npr. srca, ledvic**
- **exitus**

Fiziološki stres

- je kemična ali fizikalna motnja v celični ali tkivni tekočini povzročena z zunanjim okoljem ali v samem organizmu, ki sproži odgovor-začetek SAS
- Selye je identificiral tri komponente fiziološkega stresa:
  - endogeni, eksogeni stresor-povzroči motnjo
  - kemična, fizikalna motnja povzročena s stresorjem
  - nasprotovanje motnji organizma (adaptacija/aklimatizacija organizma)

Vloga psiholoških dejavnikov in specifičnost

Selye verjel, da stresorji povzročijo splošni in nespecifični odgovor!

V poskusih, kjer so psihološki dejavniki minimalni - ni nespecifične stimulacije hipofize in skorje nadledvične žleze

- stres ni le fiziološki odgovor organizma na stresor
- pomembni so psihološki dejavniki (odstavitev mladičev, sprememba okolja)
- mnogi psihosocialni dejavniki lahko povzroče fiziološki stres

Homeostaza kot dinamično stacionarno stanje

- mehanizmi- konstantna sestava
- homestaza ne pomeni konstantne sestave
- dinamično ravnovesje-bolj primeren izraz za homeostazo (npr. zaloge maščobe 'konstantne': sestava se spreminja!)
- stresorji povzročijo spremembo dinamičnega ravnovesja za kratek ali daljši čas
- npr. normalna konc. glukoze v krvi je 10 mg/dl krvi
  - akutni stres-opekline; prehodno poraste in se počasi vrne v stacionarno stanje
  - dolgotrajen stres lahko povzroči dolgotrajno povečanje glukoze v krvi
  - če ni prisoten stresor-sum na *diabetes mellitus*

Stresni odgovor

Psihonevroimunološka regulacija

- zavest (psiha)
- OŽS (nevro)
- imunološka (obramba organizma)

- imunski sistem je integriran z ostalimi fiziološkimi procesi in je občutljiv na spremembe v delovanju OŽS in endokrinega sistema
- reprodukcija, rast in ščitnični hormoni so zavrti v času stresa (ohranjevanje energije)

Nevroendokrina regulacija

- Aktivacija simpatičnega živčnega sistema
  - izločanje kateholaminov (adrenalina, noradrenalina in dopamina) v obtok
- CRF iz hipotalamusa stimulira hipofizo
  - Izločanje:
    - ADH
    - prolaktina
    - ACTH (stimulira skorjo nad. žleze - kortizol)

1) Kateholamini

- adrenalin potuje v jetra in skeletne mišice in se hitro presnovi
- ostala tkiva učinki prek simpatične stimulacije
- ne prehaja krvno možganske bariere (lokalna sinteza kateholaminov)
- <u>vpliv na tkiva prek:</u>
  - α_1, α_2, β_1, β_2 receptorjev
  - adrenalin se veže na oba tipa receptorjev
  - noradrenalin pa v fizioloških razmerah samo na α_1

Fiziološki učinki kateholaminov

- **Možgani:**
  - **povečan pretok krvi**
  - **povečana presnova glukoze**
- **Kardiovaskularni sistem:**
  - **povečana frekvenca in sila kontrakcije**
  - **periferna vazokonstrikcija**
- **Dihalni sistem:**
  - **povečana oskrba s kisikom**
  - **bronhodilatacija**
- **Mišice:**
  - **povečana glikogenoliza**
  - **povečana sila kontrakcije**
  - **vazodilatacija v mišicah**

- **Jetra:**
  - **povečana produkcija glukoze**
  - **pohitrena glukoneogeneza**
  - **pohitrena glikogenoliza**
  - **zmanjšana sinteza glikogena**
- **Maščobno tkivo:**
  - **pohitrena lipoliza, povišane maščobne kisline in glicerol**
- **Koža:**
  - **zmanjšan pretok krvi**
- **Limfatično tkivo:**
  - **povečana razgradnja proteinov-zmanjšanje obsega**

2) Kortizol (hidrokortizon)

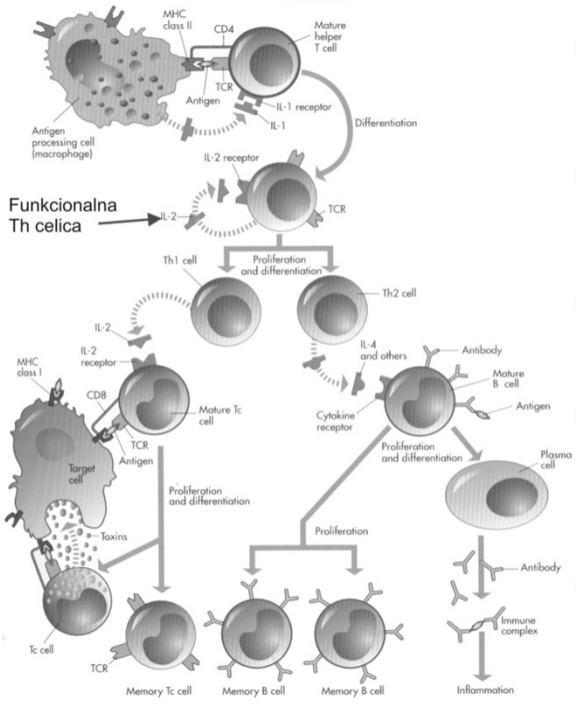
- Prib. 8 % prostega v plazmi-biološko aktiven del

Fiziološki učinki kortizola:

- Presnova O.H. in lipidov
  - glukoneogeneza
  - poveča koncentracijo glukoze v krvi (podobno kot adrenalin, glukagon in somatotropin)
  - zmanjšana poraba glukoze periferno
  - lipoliza
- Presnova proteinov:
  - povečana sinteza proteinov v jetrih
  - zmanjšana sinteza povsod drugod vključno sinteze Ig
  - povečana nivo AK v plazmi

- Učinki kortikosteroidov na vnetne reakcije:
  - zmanjša število cirkulirajočih eozinofilnih levkocitov, limfocitov in monocitov
  - poveča sproščanje polimorfonuklearnih levkocitov iz kostnega mozga
  - vrste z 'limfocitno' krvno sliko (kokoš, prašič, govedo); levkopenija
  - vrste z nevtrofilno krvno sliko (pes, mačka konj); levkocitoza
  - zmanjšana akumulacija levkocitov na mestu vnetja
  - upočasnjeno celjenje

- **Vpliv kortikosteroidov na presnovo lipidov:**
  - **lipoliza (ekstremitete)**
  - **lipogeneza (obraz, trup)**
- **Vpliv kortikosteroidov na imunski sistem:**
  - **zmanjšana masa limfatičnega tkiva**
  - **zmanjša število cirkulacijskih eozinofilnih levkocitov, limfocitov in monocitov**
  - **inhibicija produkcije IL-1, IL-2-blokada celične imunosti, ni dviga telesne temperature, zavora delovanja Tc celic**



- **Vezivno tkivo:**
  - **upočasnjena proliferacija fibroblastov: upočasnjena reparacija**
- **Funkcija mišic:**
  - **normalna kontraktilnost in maksimalna delovna sposobnost skeletne in srčne mišičnine**
- **Kosti:**
  - **upočasnjena gradnja kosti**
- **Žilni sistem:**
  - **normalni sistemski tlak**
  - **večja senzibilnost arteriol na adrenergično stimulacijo**
  - **optimalna miokardialna funkcija**

Kortizol

- **Izločanje je koristno?**
  - **zaradi glukoneogeneze-zagotavljanje dovolj velike koncentracije glukoze (OŽS!)**
  - **proste AK -sinteza novih proteinov in redistribucija v področje, ki je kritično (npr. poškodba tkiva)**
  - **imunosupresija: preprečitev imunske poškodbe tkiv po izpostavitvi velikim količinam citokinov**
  - **učinki kortizola so lahko adaptivni ali destruktivni (stresor-tip, intenziteta, trajanje) in posledično konc. in čas delovanja kortizola**

Ostali hormoni (nevro-endokrina regulacija)

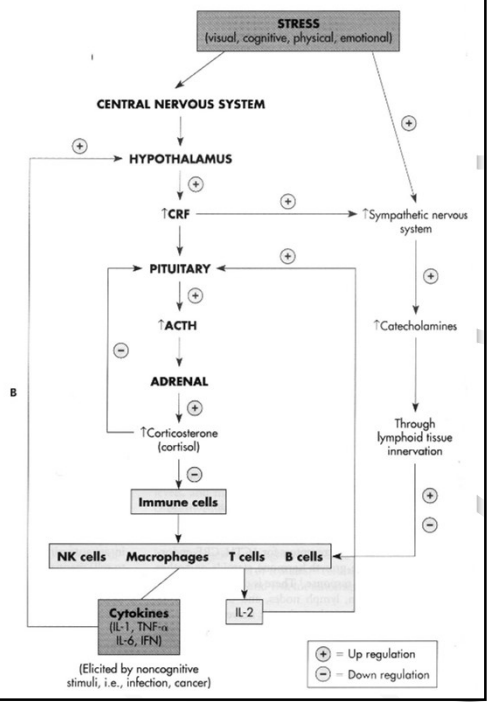
- **Endorfini**
  - **β-endorfini-endogeni peptidni opijati (hipotalamus, hipofiza)**
  - **sproščanje v kri pri hujših stresih (travmatske poškodbe, intenzivne stresne situacije, ipd.)**
  - **regulacija ACTH sekrecije in neg. povratna zveza skupaj z ACTH na izločanje CRH ('down' regulacija stresnega odgovora)**
- **Rastni hormon (STH):**
  - **je povečan v akutnih stresnih situacijah (povečana telesna T, hudi telesni napori, kirurški posegi)**
  - **vpliva na presnovo lipidov, sladkorjev in proteinov**
  - **na limfocitih so receptorji za rastni hormon**
  - **dolgotrajen stres: inhibicija izločanja rastnega hormona**

- **Prolaktin:**
  - **povečan v hujših stresnih situacijah (npr. kirurški posegi)**
  - **vpliva na presnovo lipidov, sladkorjev in proteinov**
  - **na nekaterih razredih limfocitov so receptorji za prolaktin**
- **Spolni hormoni:**
  - **testosteron: (sekundarni spolni znaki, libido)**
  - **koncentracija v stresnih situacijah pade (kirurški poseg, anestezija, opekline, kongestivna odpoved srca ipd.)**
  - **deluje imunosupresivno-zmanjšan T-celični odziv**
  - **estrogeni: povečana odpornost na infekcije in avtoimuna obolenja**

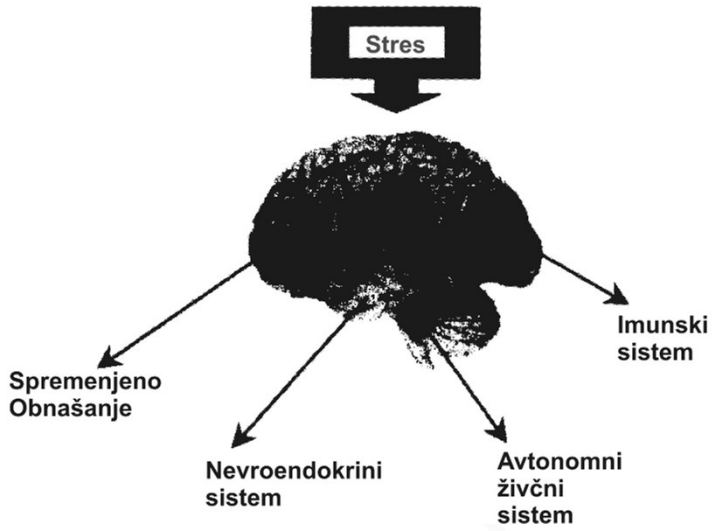
Vloga imunskega sistema

- mnoga imunska stanja in obolenja so združena s stresom (avtoimuna obolenja, rak, infekcije, alergije, ipd.)
- specifični stres-induktivni mehanizem ni jasno poznan
- neposredni učinki OŽS in nevropeptidov avtonomnega živčnega sistema na imunski sistem
- nevrološko inducirani endokrini produkti vplivajo na funkcije imunskih in živčnih celic (imajo receptorje za ACTH, CRF, endorfine, norepinefrin, rastni hormon, steroide, ipd.)
- prisotna je neposredna inervacija vranice, timusa, limfnih vozlov in kostnega mozga
- citokini vplivajo na živčno in endokrine funkcije posredno in neposredno

Interakcija med živčnim/imunskim/ endokrinim sistemom



Splošni tipi biološkega odgovora v boju živali s stresom



Rezultat je odvisen od mnogih dejavnikov

Potencialen učinek na **zdrav** organizem

Stresni dogodek

Stresni odgovor: Distres/obolenje

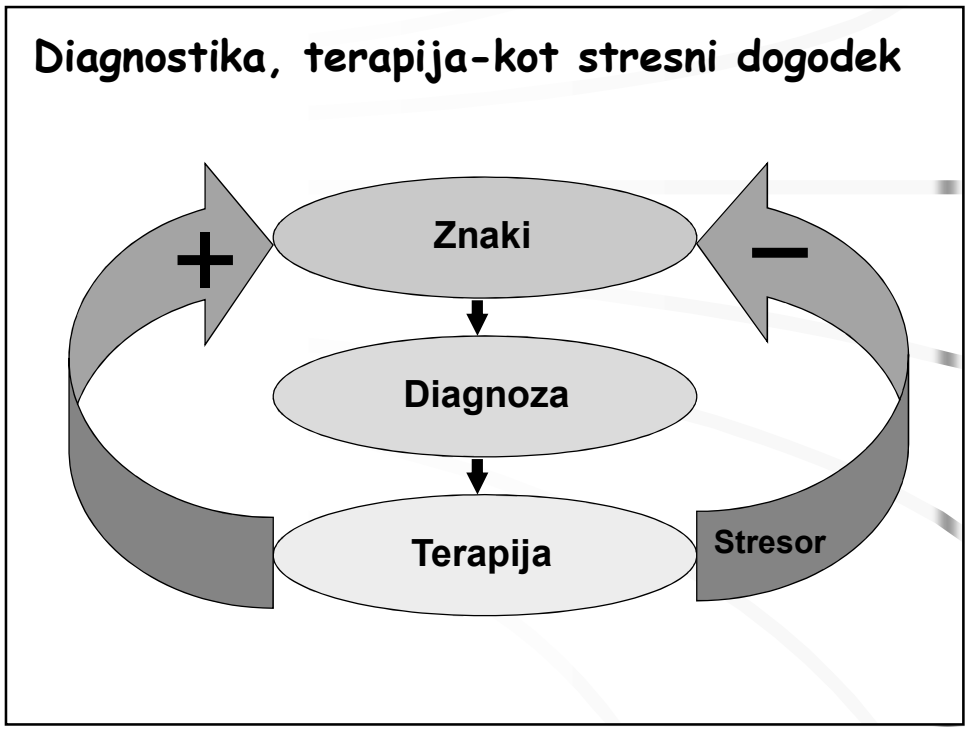
Prehoden učinek: vrnitev v prvotno stanje

Potencialen učinek **obolel** organizem

Stresni dogodek

Znatno poslabšanje

Majhen ali ni učinka na znake obolenja



Ciljni organ ali sistem	Bolezen in bol. stanja	Ciljni organ ali sistem	Bolezen in bol. stanja
kardiovaskularni sistem	- koronarne bolezni - hipertenzija - infarkt - motnje srčnega ritma	**prebavila**	- čir - diareja - navzeja in bruhanje - ulcerativni kolitis
mišice	- bolečine v hrbtu povečan miš. tonus	**urogenitalni sistem**	- zmanjšana diureza - impotenca
vezivno tkivo	- revmatoidni artritis	**koža**	- ekcemi - nevrodermatitis
dihala	preobčutljivostni reakciji: - astma - seneni rinitis	**endokrini sistem**	- sladkorna bolezen - motnje v ciklusu
imunski sistem	imunosupresija (povečana dovzetnost za patogene) - avtoimune bolezni	**osrednji živčni sistem**	- utrujenost in depresija - nespečnost

Patofiziologija cirkulacijskega šoka

Kaj je šok?

- akutna, subakutna motnja v cirkulaciji
- neustrezna perfuzija vseh tkiv v organizmu
- zmanjšanje (motnje) celične presnove
- v širšem smislu tudi motnja pri oskrbi s O_2 pri v začetku ohranjeni mikrocirkulaciji

Je stanje, v katerem je hudo zmanjšan pretok krvi skozi vsa tkiva

Vzroki

Perfuzija tkiv je lahko motena zaradi dejavnikov, ki vplivajo funkcijo srca, volumen krvi ali krvni tlak!

Tkivni pretok je odvisen:

$$MAP = CO \times TPR$$

Znižanje enega ali obeh brez kompenzacije drugega povzroči:

- **hipotenzijo**
- **hipoperfuzijo tkiv**

Motnje v celični presnovi pri šoku

<u>Zmanjšana poraba O_2</u>

- **anaerobna presnova (ATP ↓)**
- **presnovna laktatna acidoza**
- **motnje v delovanju črpalk**
- **AP in MP ↓**
- **nabiranje Na^+ v celicah (celični edem); predvsem prizadeto je srce in OZS (poškodba membran, sproščanje lizosomalnih encimov, poškodba celic)**

Tri pozitivne povratne zveze, ki vplivajo negativno na izrabo kisika

1) aktivacija kaskade strjevanja krvi (hud šok)
   - DIC (upočasnjena cirkulacija):
     - akut. odpoved ledvic
     - akutni respiratorni distres (spremembe v pljučnih kapilarah)
2) zmanjšan cirkulatorni volumen
   - sekundarno periferna vazokonstrikcija in zmanjšana oskrba s O_2
3) sproščanje lizosomalnih encimov
   - poškodba celice in zraven ležečih celic
   - dodatno izločanje lizosomalnih encimov, zmanjšana presnova na večjem področju tkiva in večje področje poškodbe

- presnovna acidoza
- padec pH v krvi – roleaux → zmanjšana kapaciteta prenosa O_2 , sproščanje lizosomalnih encimov ↑

Zmanjšana poraba glukoze

- zmanjšan prehod glukoze v celice (kortizol, kateholamini, T3, T4); inzulinska rezistenca ali zmanjšana ponudba glukoze (zmanjšan dotok)
- pri septičnem in anafilaktičnem šoku: je presnova lahko pospešena (povišana telesna T) ali upočasnjena: zmanjšan prehod glukoze v prisotnosti vazoaktivnih toksinov, endotoksinov, histamina, kininov, ipd.

Ostale spremembe

- glukoneogeneza (pomanjkanje prot. za reparacijo, replikacijo)
- katabolizem beljakovin (alanin-piruvat-mlečna kislina)
- povečano nastajanje NH_3, uremia (anaerobni pogoji)
- razgradnja albuminov (pozit. pov. zveza-zmanjšan onkotski tlak zmanjšan cirkulatorni volumen)
- razgradnja Ig – oslabljen imunski sistem-septični šok
- razgradnja proteinov srčne in respiratornih mišic-oslabljena funkcija oskrbe s O_2

Vrste šoka (cirkulacijski šok)-glede na vzrok

Klasifikacija šoka glede na vzrok:

- **hipovolemični šok (zmanjšan intravaskularni volumen)**
- **kardiogeni šok (odpoved srca)**
- **nevrogeni šok (spremembe v vaskularnem živčnem gladko-mišičnem tonusu)**
- **anafilaktični šok (imunološke reakcije)**
- **septični šok (infekcija)**

Etiologija šoka (glede na hemodinamski profil in klin. manifestacijo)

- **Kardiogeni šok (kardiogeni mehanizem)**
  - **aritmije**
  - **sekundarno po mehanskih dejavnikih (npr. regurgitacija)**
  - **miopatije**
- **Obstruktivni šok (obstruktivni mehanizem)**
  - **perikardialna tamponada**
  - **koarktacija aorte**
  - **pljučna embolija, pljučna hipertenzija**
- **Oligemični šok (spremembe v cirkulacijskem volumnu)**
  - **krvavitve, izgube tekočine (*ascites, diabetes mellitus, insipidus*, obsežne opekline)**
- **Distributivni šok (spremembe v razpodelitvi cir. volumna)**
  - **septični šok, presnovni ali toksični, nevrogeni, anafilaktični**

Hipovolemični šok-etiologija

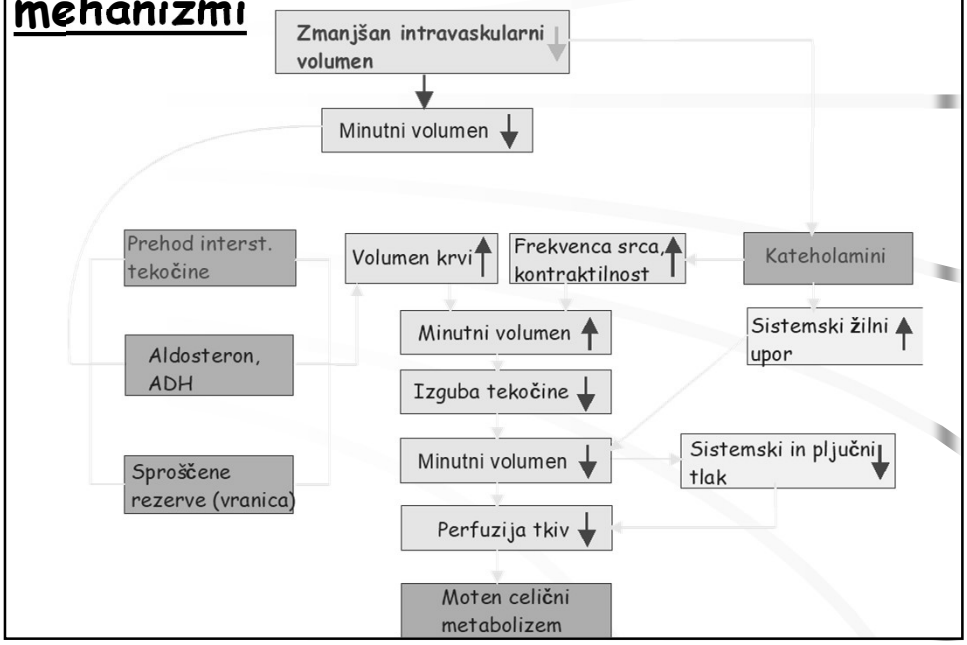
Vzroki: *MAP = CO * TPR*

- **izguba krvi; hemoragični šok (krvavitve; kirurški posegi, poškodbe, notranje krvavitve-rupture organov, rupture anevrizme)**
- **izguba plazme (obsežne opekline, poškodbe kapilar s toksini, alergeni)**
- **izguba intersticijske tekočine - prekomerno znojenje, sladkorna bolezen, *diabetes insipidus*, emesis, povečana diureza, nezadosten vnos tekočine, zapora črevesja, ipd.**

CVP je zmanjšan; zmanjšan venski priliv; udarni volumen se zmanjša (Frank-Starlingov mehanizem)

Se začne prib. pri hitrem padcu žilnega volumna za 15 %

Hipovolemični šok-kompenzatorni mehanizmi



Izguba 10-20 % intravaskularne tekočine

- Domače živali so različno občutljive
  - predšokovno stanje (kompenziran šok)
  - Se uspešno kompenzira
    - periferna vazokonstrikcija (baroreceptorski refleks): s
    - venokonstrikcija
    - zaloge krvi (pes, konj)
    - povečana frekvenca srca (minutni vol. povečan)
    - prehod intersticijske tekočine
    - zmanjšana diureza (vasopresin: min , angiotenzin II) in sekrecija v črevesju
- Krvni tlak je običajno normalen ali celo nekoliko povečan *(kompenzatorni mehanizmi)*

Izguba nad 20-40 % intravaskularne tekočine-dekompenziran šok

Izguba 25-30 % (preživetje brez nadomeščanja vol.)

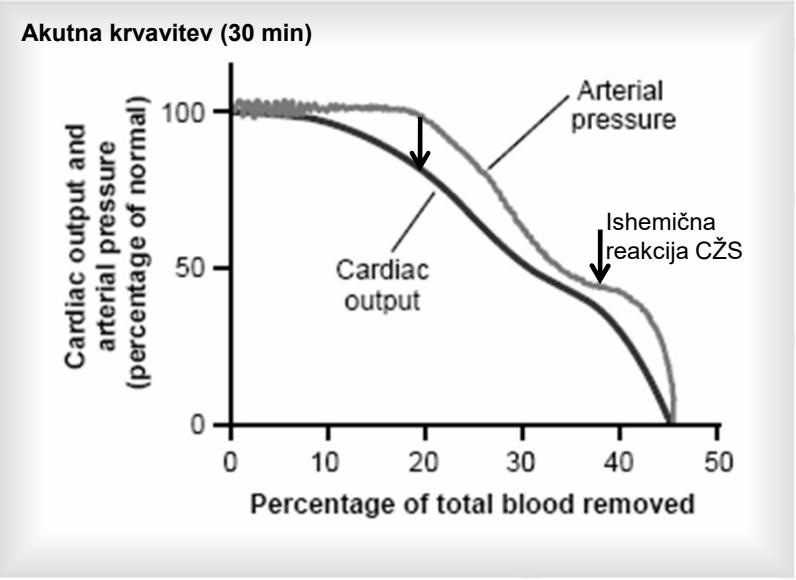
- progresivno poslabšanje (motnje presnove)
- prevladujejo anaerobni procesi (mlečna k.); presnovna laktatna acidoza-sistemska acidoza→roleaux
- sledi širjenje prekapilarnih sfinktrov (staza krvi)
- hiperkapnija (acidoza)
- tahipnoa (kompenzacijska alkaloza)
- zmanjšan Ht (prehod tekočine, pitje vode)
- proteini plazme ↓ (povečana sinteza po ~ 48 urah)
- porušena razmerja med Na^+_i in K^+_{ec}
- povečana frekvenca srca

- zmanjšana glomerulna filtracija (ureja, ipd. ↑)
- pozneje konc. ureje pade-zmanj. sinteza v jetrih
- povečana koncentracija fosfatov, povečane AK

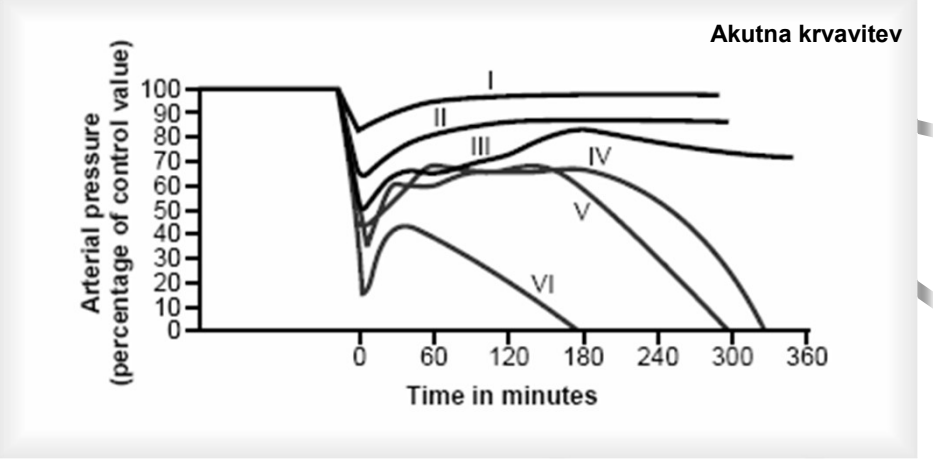
Izguba krvi večja od 30 %:

- prepustnost kapilar se povečuje
- hemokoncentracija (počasnejši pretok)
- nekrotične spremembe v črevesju
- ishemija ledvic (15-20 min. toleranca hujše ishemije); akutna tubularna nekroza, akutna odpoved
- respiratorni distres
- zmanjšan koronarni pretok
- zmanjšan pretok skozi vazomotorični center (zmanjšani kompenzacijski refleksi) tlak pod 30 mmHg
- če pravočasno odstranimo vzrok in nadomestimo tekočino-reverzibilni šok

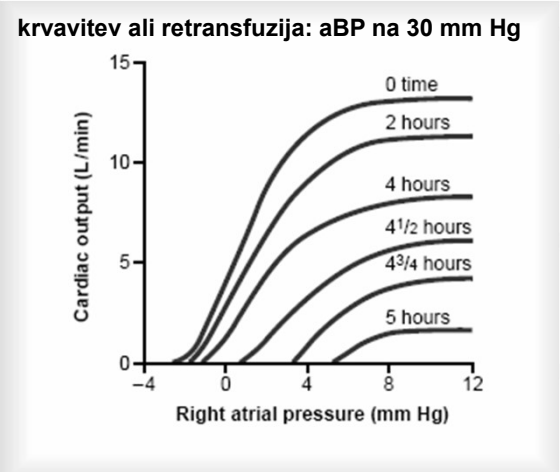
Vpliv krvavitve na MV in aP



Časovni potek aP pri psu (n=6) po različnih stopnjah akutne krvavitve



MV v različnih časih po hemoragičnem šoku – depresija delovanja srca



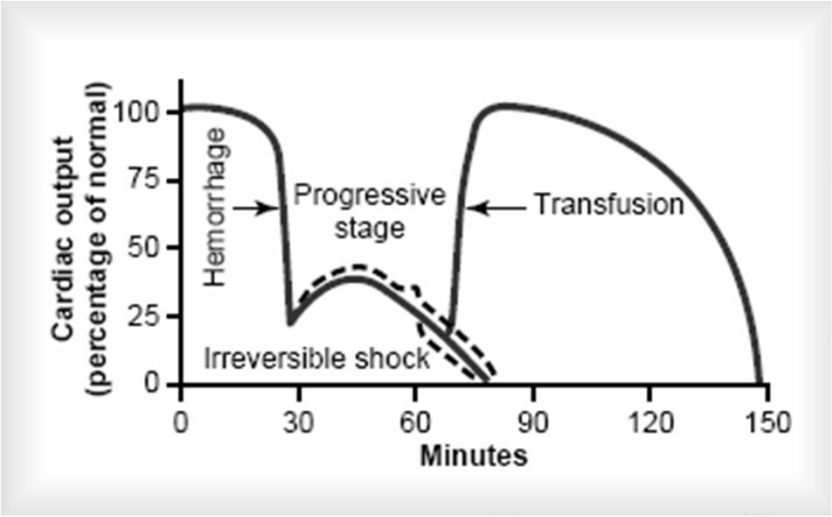
- MDF- ishemični pankreas
- progresivno zmanjševanje pretoka skozi venčne žile
- endotoksini

(poznejša faza)

- aBP ↓ → vazokonstrikcija → ishemija pankreasa → MDF

- **če je prepozno-ireverzibilni šok (ne glede na nadomeščanje tekočine)**
  - **srednji arterijski tlak dalj časa pod 60 mmHg (hipoksija-organske okvare-večorganska odpoved)**
  - **ko pade arterijski tlak pod 40 mmHg (cerebralna ishemija)**
  - **ireverzibilne celične poškodbe**
  - **paraliza vazomotoričnega centra!!!**
  - **uporaba vazokonstriktornih snovi nima učinka**

Ireverzibilen šok-terapija nima učinka



Osnovno:

- **motena je oskrba s kisikom in hranljivimi snovmi**
- **motnje v celični presnovi**

Travmatski šok:

- **+ toksični produkti poškodovanega tkiva**
- **+ močna bolečina!**

Kardiogeni šok

- **Nastane zaradi odpovedi srca iz katerega koli vzroka**

Patofiziologija kardiogenega šoka:

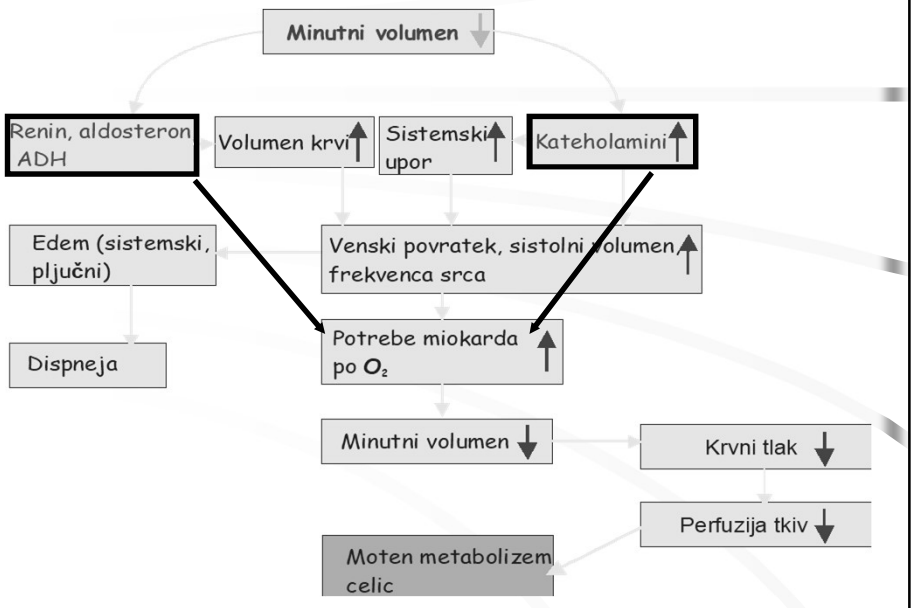
- **centralni venski tlak je povečan**
- **nastane zaradi primarne ali sekundarne odpovedi srca**

<u>Vzroki:</u>

- **akutni miokarditis**
- **tamponada srca**
- **A/V blokada III stopnje**
- **hiperkaliemija**
- **hipokalcemija**

- infarkt miokarda
- ishemija miokarda
- akutna dekompenzacija srca
- nekatere aritmije
- kardiomiopatije
- napake na zaklopkah (regurgitacija)
- obstrukcija večjih žil (pulmonalna vena)
- zmanjšano polnjenje srca (mitralna stenoza, tamponada)

Kardiogeni šok-patofiziologija



Klinični znaki so posledica vsesplošnega zmanjšanja presnove:

- povečan 'preload' v sistemski in pljučni cirkulaciji
- sistemski in pljučni edem
- sistemska hipotenzija
- oliguria
- dispnoa

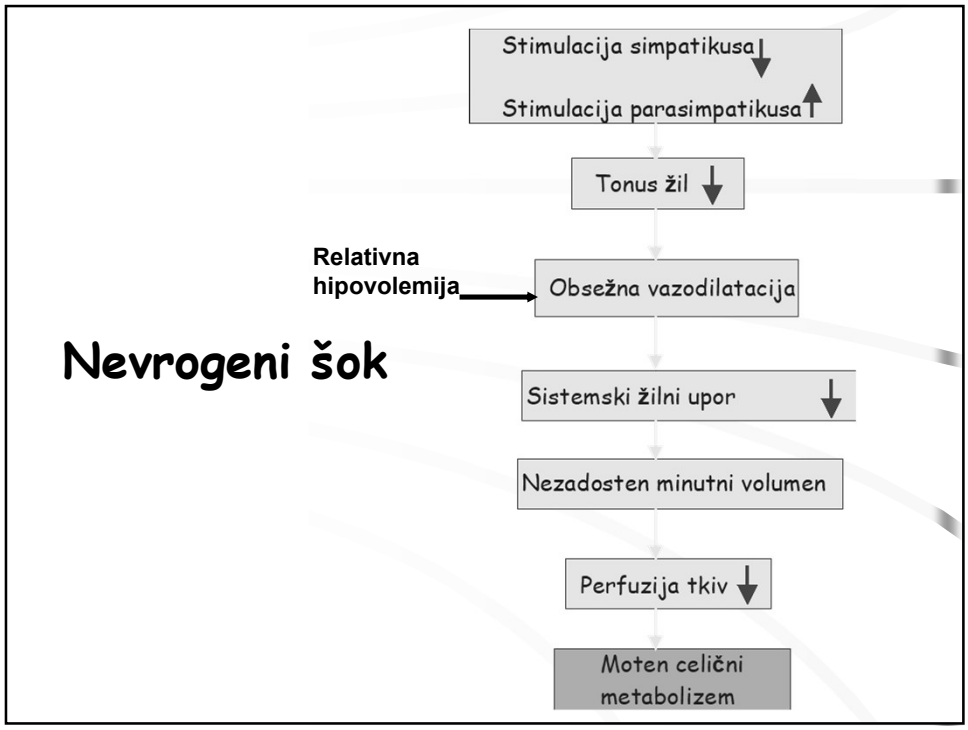
Razlika v klinični sliki med kardiogenim in hipovolemičnim šokom;

- razlike v količini intravaskularne tekočine
- ohranjenost miokarda

Nevrogeni šok (vazogeni)

- Je motnja v regulaciji avtonomnega živčnega sistema srca in cirkulacije, zmanjšan venski priliv (ni spremenjena količina krvi; cirkulacijski volumen ↑); izguba vazomotoričnega tonusa v telesu
- <u>Vzroki: (prekomerna parasimpatična stimulacija)</u>
  - globoka narkoza, 'električne' poškodbe
  - huda bolečina
  - hipoglikemija
  - močno vzdraženje baroreceptorjev
  - depresija in paraliza vazomotoričnega centra
  - poškodbe možganskega debla, podaljšane hrbtenjače
  - zastrupitev (barbiturati, narkotiki)
  - hipoksemija (motnja v delovanju simpatikusa)

Nevrogeni šok



Znaki

- **nizek sistemski upor**
- **bradikardija**
- **nezavest (ko tlak pade na točko, ko ni možno z odgovarjajočo presnovo vzdrževati zavesti)**

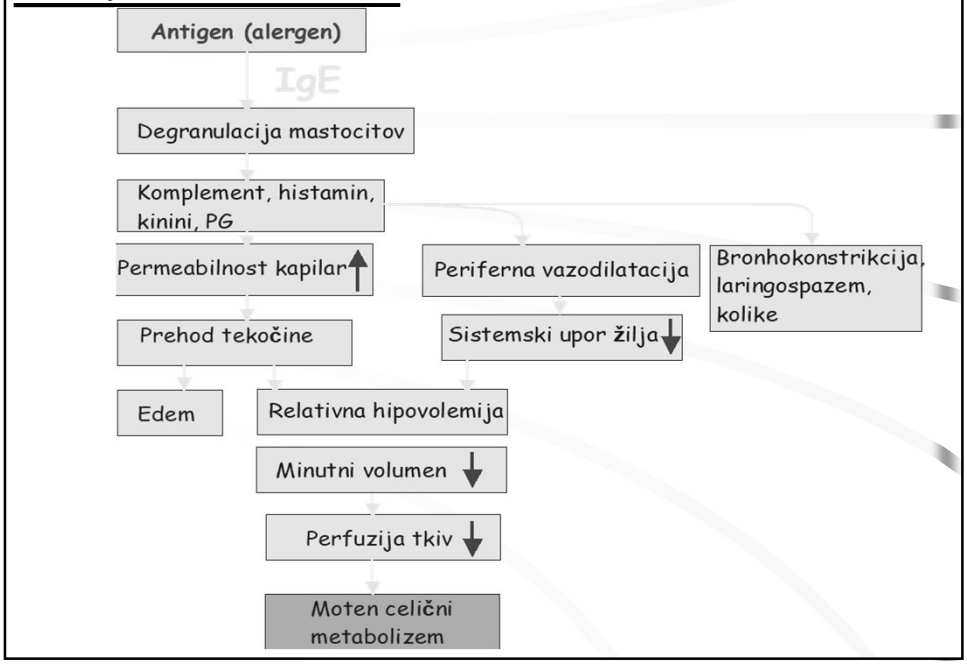
Anafilaktični šok

- nastane zaradi preobčutljivosti na različne snovi-alergene (npr hrana, serum, penicilin, čebelji strup, ipd.)
- splošna sistemska reakcija-anafilaktični šok
- hitro lahko zajame cel organizem
- sproščanje vazoaktivnih snovi (npr. histamin, serotonin, ipd.)

Osnovna fiziološka sprememba je vazodilatacija, pomik krvi v periferijo; relativna hipovolemija (enako nevrogenemu šoku)

- periferna distenzija žil, povečana permeabilnost žil
- prehod tekočine v intersticij in nastanek edemov
- zmanjšan venski povratek
- bronhokonstrikcija (dispnoa)
- zmanjšana perfuzija tkiv
- motnje presnove

Anafilaktični šok



Znaki anafilaktičnega šoka

- nenaden pojav (po piku čebele, penicilin, serumi, ipd.)
- lahko napreduje do pogina v nekaj minutah
- zmanjšan sistemski upor
- dispnoa
- gastrointestinalni krči
- edem, koprivnica
- oligurija
- izguba zavesti

Septični, (endo)toksični šok

Je del progresivne disfunkcije, ki se imenuje SIRS (sistemski vnetni sindrom-sistemski odziv)

Vzroki:

-infekcija s G- bakterijami (endotoksini, encimi, lipopolisaharidi)

-infekcija z G+ bakterijami (eksotoksini, proteaze)

SIRS (systemic inflammatory response syndrome) se začne:

- infekcija (mesto je pogosto težko določiti)
- nadaljuje z bakteriemijo (tudi glivice ali virusi)
- SIRS (dva ali več znakov: pireksija, hipotermija, tahipnoa, tahikardija, levkocitoza, levkopenija)
- sepsa: SIRS dokazan ali suspekten na mikrobno infekcijo
- septični šok (sepsa s hudo refrakterno hipotenzijo)
- večorganska odpoved (MODS-multiple organ dysfunction syndrome)

Patogeneza:

- sprožilne molekule (endo-G-/ekso-G+ toksini sprožijo nespecifični odgovor - aktivacija fagocitov, komplement)
- kmalu nato sprožitev specifičnega imunskega odgovora (sproščanje primarnih mediatorjev npr. TNF, IL-1, anafilatoksin C5a)
- minutni volumen je na začetku povečan (tahikardija, CVP ↑ in zmanjšan periferni upor, tahipneja, alkaloza, telesna T ↑); 'topla' faza
- sproščanje primarnih posrednikov vnetja (IL-1, TNF, anafilatoksin) sproži intenziven celični odgovor in sproščanje sekundarnih mediatorjev (citokini, komplement, PG, kisikovi prosti radikali, NO, proteolitični encimi, ipd.)
- sledi kemotaksa, aktivacija granulocitov, reaktivacija fagocitov in reaktivacija kaskade vnetja
- poškodba endotelija-povečana prepustnost (edemi)

Patogeneza-(poškodba endotelija)

Poškodba endotelija (najpomembnejši mehanizem MODS po nastanku šoka)

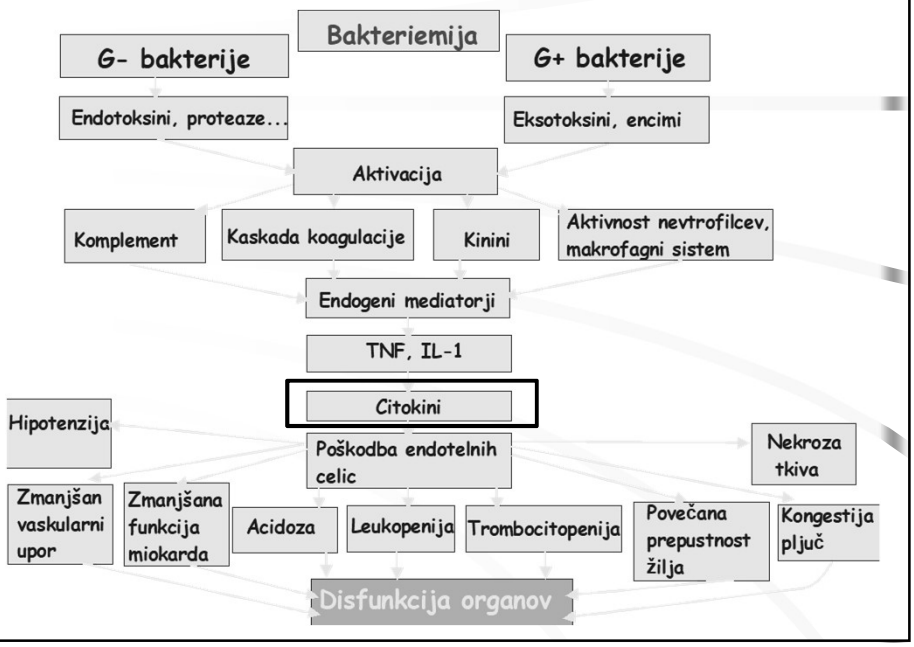
- k poškodbi prispevajo vnetni mediatorji, citokini in trombi
- TNF-α: stimulira endotelijske celice, da proizvajajo NO, citokine, PAF, ipd.
- adhezijske molekule na end. celicah: prilepljanje levkocitov (povečana žilna prepustnost, mikrovaskularna tromboza, DIC)
- DIC: IL-6 in ostali: indukcija ekspresije tkivnih faktorjev na monocitih in endotelijskih celicah: po ekspresiji vežejo VIIa faktor – konverzija X in IX v aktivno obliko; aktivacija koagulacije
- zmanjšana oksigenacija: zmanjšano število funkcionalnih kapilar zaradi lumenske obstrukcije: otekle endotelijske celice, trombi, kompresija tekočine edema, ipd.

Patogeneza

- spremembe telesne T (hipotermija)
- minutni volumen ↓, krvni tlak ↓, CVP ↓, vazokonstrikcija, hladne cianotične okončine; 'hladna' faza zmanjšan minutni volumen, DIC (ishemična poškodba ↑), motnje v funkciji ledvic, črevesne sluznice, ipd.
- velike količine endo/exo toksinov-ireverzibilni šok
- *i.v.* infuzija TNF-α: izzove znake sepse; večji odmerki: šok, DIC in pogin
- respiratorni distres (odpoved dihanja-najpogostejši razlog za pogin)
- pogost prehod iz septičnega šoka v MODS (po sproščanju sekundarnih posrednikov-poškodba endotelija)

– občutljivost: najbolj mačke nato pa kunci, psi, podgana, miš
– mlade živali so bolj občutljive

Septični šok



Osnovni znaki šoka-splošno

- hladna koža (periferna vazokonstrikcija)
- nasršenost dlak
- zmanjšan krvni tlak (slabo otipljiv pulz)
- tahikardija
- bledica (vidne sluznice)
- oligurija
- žeja
- slabša reaktivnost živali na zunanje dejavnike
- mišična slabost
- razširjene zenice
- tahipneja, oligopneja
- znižana telesna T

Šok - faze v razvoju šoka

- PREDŠOKNO STANJE (kompenziran šok)
- MANIFESTEN-DEKOMPENZIRAN ŠOK
- IREVERZIBILEN ŠOK

Kompenzacija:

1) **Krvni tlak (baroreceptorji-OŽS-simpatikus; periferna vazokostrikcija)**
2) **Volumen plazme:**
   - **zmanjšan volumen (+ konstrikcija arteriol) → zmanjšan efektiven kapilarni (hidrostatski) filtracijski tlak → prehod interst. tekočine v žilje**
   - **atrijski baroreceptorji → atriopeptin ↓, → ADH ↑ (Henry Gauer refleks), → retencija vode**
   - **(zmanjšan žilni tlak v ledvicah) renin ↑, → angitenzin II ↑, vazokonstrikcija, občutek žeje, stimulira sekrecijo aldosterona**
   - **aldosteron ↑, retencija soli**

Manifesten šok (dekompenziran)

- **padec sistemskega tlak**
- **hipoksija-motnje v presnovi in poškodba organov:**
- **če traja dalj časa:**
  - **respiratorna insuficienca (respiratorni distres)- 'šokna pljuča'**
  - **akutna insuficienca ledvic**
  - **insuficienca jeter (povečan bilirubin v plazmi, znižan protrombin)**
  - **poškodba možganov (izguba zavesti, koma); arterijski tlak < 40 mm Hg**
  - **DIC**

Ireverzibilen šok

Srednji krvni tlak npr. pri psu < 45 mm Hg (če traja dalj časa) potem so posledice hipoksije:

- zmanjšan celična presnova
- nabiranje produktov presnove v celicah in intersticiju
- te snovi so toksične-motene celične funkcije in integralnost celičnih membran
- ko je poškodovano (dovolj) veliko št. celic (poškodba membran) – izhod lizosomalnih encimov – ATP ↓, ireverzibilen šok
- poškodbe organov in MODS

Ishemična reakcija OŽS

- gre za največjo stimulacijo simpatičnega živčnega sistema
- predstavlja še zadnji poskus ohranjanja arterijskega pritiska
- ko pade aP pod 50 mm Hg
- največja stimulacija 15-20 mm Hg

Nekateri mehanizmi–*circulus vitiosus*-v patogenezi šoka

Vazokonstrikcija ⇒ pretok ↓ ⇒ viskoznost krvi ↑ pretočni upor ↑ ⇒ hitrost pretoka ↓ ⇒ kompletna staza ⇒ DIC

Volumen ↓ ⇒ hipoksija ⇒ poškodba kapilar ⇒ tvorba strdkov ⇒ DIC ⇒ krvavitev v tkiva ⇒ volumen ↓ ↓

Hipoksija ⇒ poškodba kapilar ⇒ tvorba strdkov ⇒ hipoksija ↑

Minutni volumen ↓ ⇒ krvni tlak ↓ ⇒ koronarna perfuzija ↓ ⇒ miokardna hipoksija ⇒ presnovna acidoza, ATP ↓ ⇒ krčljivost miokarda ↓ minutni volumen ↓ ↓

Krčljivost miokarda ↓ ⇒ pretok krvi ↓ ⇒ tromboza ⇒ pljučna embolija ⇒ hipoksija ⇒ krčljivost miokarda ↓↓

Hipoksija ⇒ kontraktilnost srca ↓ ⇒ edem pljuč ⇒ hipoksija ↑

Krčljivost miokarda ↓ ⇒ minutni volumen ↓ ⇒ krvni tlak ↓ ⇒ koronarni pretok ↓ ⇒ krčljivost miokarda ↓

Terapija šoka

Terapija:

- **Najprej odstranit vzrok:**
  - **kardiogeni šok-terapija srčne odpovedi**
  - **anafilaktični šok-ostranitev alergena, nevtralizacija antigena, adrenalin**
  - **septični šok- odstranitev povzročitelja infekcije-antibiotiki**
  - **hipovolemija: zaustavitev krvavitve, …**
  - **nevrogeni šok: poškodba-zmanjšanje bolečine**

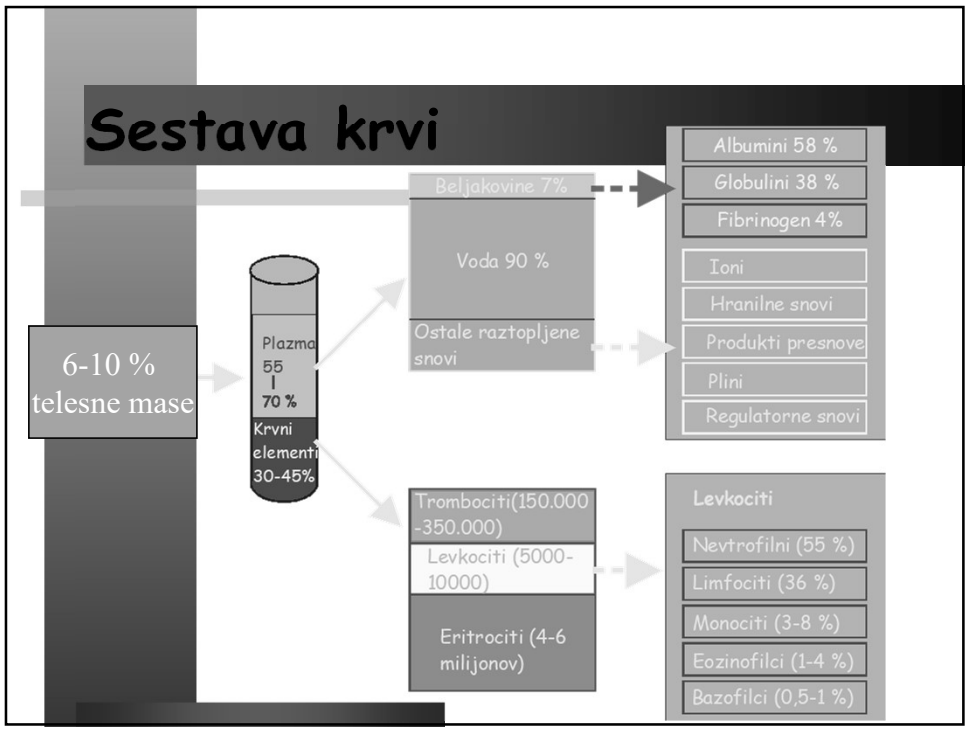
Nato podporna terapija:

- **nadomestiti izgubljeno tekočino**
  - **(kri, plazma, fiziološka)**
  - **koloidne raztopine (dekstrani,želatina, albumin, ipd.) - razen kardiogeni šok (odvajala)**
- **kardiotonične snovi**
- **protivnetne snovi: kortikosteroidi, antihistaminiki (septični šok)-večinoma neuspešne**
- **zmanjšanje bolečine**
- **kisik**

Patofiziologija krvi

Funkcije krvi

- Transport (O_2, CO_2, hranljive snovi, ipd.)
- Obramba organizma (vnetje, imun. reak.)
- Perfuzija tkiv (tlaki)
- Regulacija pH, termoregulacija
- Hemostaza
- Homeostaza



Količina krvi v organizmu

- **6-10 % telesne mase**
- **odvisna od: starosti, spola, telesne mase, ipd.**
- **normovolemija**
- **hipovolemija (normo, oligo, policitemična)**
- **hipervolemija (normo, oligo, policitemična)**

Hipovolemija (Hypovolaemia)

Zmanjšan volumen krvi v organizmu

- **izgube krvne plazme, eritrocitov ali obeh**
- **policitemična hipovolemija (Ht ↑; diareja, znojenje, opekline, ascites, hidrotoraks, ipd.)**
- **enostavna hipovolemija (Ht-, posthemoragična stanja)- v začetni fazi, sledi hemodilucija-prehod intersticijske tekočine, kompenzatorni mehanizmi RAS**
- **oligocitemična hipovolemija (kronične anemije-npr. perniciozna anemija)**

Posledice:

- **zmanjšana fizična zmožnost**
- **1/3-1/2 izguba krvi lahko vodi v šok in pogin**

Hipervolemija

Povečan volumen krvi v organizmu

- **policitemična hipervolemija (bivanje na večjih višinah – sekundarna-stimulacija izločanja EPO)**
- **enostavna hipervolemija (?)**
- **oligocitemična hipervolemija (ledvična odpoved, motnje v hematopoezi)**

Posledice:

- povečan krvni tlak
- hipertrofija leve polovice srca

Spremembe v krvni plazmi

Organske sestavine krvne plazme

Hipoproteinemija

Zmanjšana vsebnost beljakovin v krvni plazmi (predvsem albumini)

- **Vzroki:**
  - **dolgotrajno stradanje!!!! ($t_{1/2}$=8-9 dni)**
  - **poškodbe jeter**
  - **glomerulonefritis, nefroza (proteinurija)**
  - **opekline večjega obsega, kronični abscesi (jetra, konj), ipd.**
  - **kronična stanja: npr črevo -krvavitve, paraziti, ipd.**
- **Posledice:**
  - **edemi, ascites**
  - **zmanjšana odpornost**
  - **koagulopatije**
  - **ledvica/prebavila: albumin ↓/vsi proteini ↓**

Hiperproteinemija

(povečana vsebnost proteinov v plazmi)

- pogosto pri povečanju γ-globulinov
- ni znana bolezen, ki poveča konc. albuminov (zato večinoma dehidracija!!!!)
- Je lahko:
  - prava hiperproteinemija
  - navidezna hiperproteinemija (relativna): hemokoncentracija

Vzroki:

- največkrat plazmacitom

Disproteinemija

Porušeno razmerje med posameznimi beljakovinskimi frakcijami plazme

Vzroki (običajno velika sinteza Ig):

- infekcije
  - zgodnja faza: α-hiperglobulinemija
  - pozna faza: γ-hiperglobulinemija
- kronična obolenja (endometritis, degenerativni procesi v jetrih, metastaze tumorjev, ipd.)
- plazmacitom (proste lahke verige)
- imunizacija
- hipogamaglobulinemija (po porodu)
- ciroza jeter (albumini ↓)

Posledice:

- ascites
- edemi

Paraproteinemija

Pojav beljakovin v plazmi, ki se normalno ne nahajajo v njej ali pa v zelo malih količinah

Vzroki:

- **multipli mielom; plazmacitom (Bence-Jones)**
- **nekatere druge motnje v presnovi proteinov (amiloid)**

Posledice:

- **kopičenje proteinov v tkivih; amiloidna degeneracija, nefroza (degeneracija epitelija led. cevk), intersticijski nefritis, ipd.**

Nebeljakovinski dušik

(Sem sodi: urea, sečna kislina, kreatinin, AK, ipd.)

- **koncentracija zgoraj navedenih presnovkov je lahko povečana zaradi:**
  - **povečane proizvodnje**
  - **zmanjšanega izločanja skozi ledvica**
- **nebeljakovinski dušik ↑: insuficienca ledvic, dehidracija, šok, nekatere akutne infekcije, ipd.**
- **urea ↑: uremija**
- **sečna k. ↑: protin (putika), insuficienca ledvic (presnova purinov- adenin in gvanin)**
- **kreatin in kreatinin ↑: insuficienca ledvic, deg. mišic**
- **bilirubin ↑: zlatenica**
- **aminokisline ↑: poškodbe jeter (aminoacidurija)**

Fizikalno-kemijske lastnosti krvi

- specifična teža krvi
- ozmotski tlak krvi
- viskoznost krvi
- pH krvi

Specifična teža krvi

- je odnos med silo teže krvi in volumnom; Fg/V-N/m^3; (gostota: m/V-kg/m^3)
- specifična teža eritrocitov je večja od plazme
- specifična teža krvi je med 1,041-1,055 (g/cm^3) pri dom. živalih
- specifična teža eritrocitov: npr. ovca, govedo (1,079-1,090)

Patološko povečanje: izguba tekočine (bruhanje, driske, *diabetes insipidus*, hemokoncentracija)

Potološko zmanjšanje: anemije, krvavitve, retencija vode (nefropatije)

Ozmotski tlak krvi

- domače živali – homeoozmotski organizmi
- za največji del ozmotskega tlaka so odgovorne anorganske snovi (Na^+)
- beljakovine prispevajo zelo malo

Patološko povečanje: *diabetes insipidus*, *diabetes mellitus*, retencija soli, ipd.

Patološko zmanjšanje: hidremija (Ht ↓), izguba Na^+ skozi ledvica

Spremembe v viskoznosti krvi

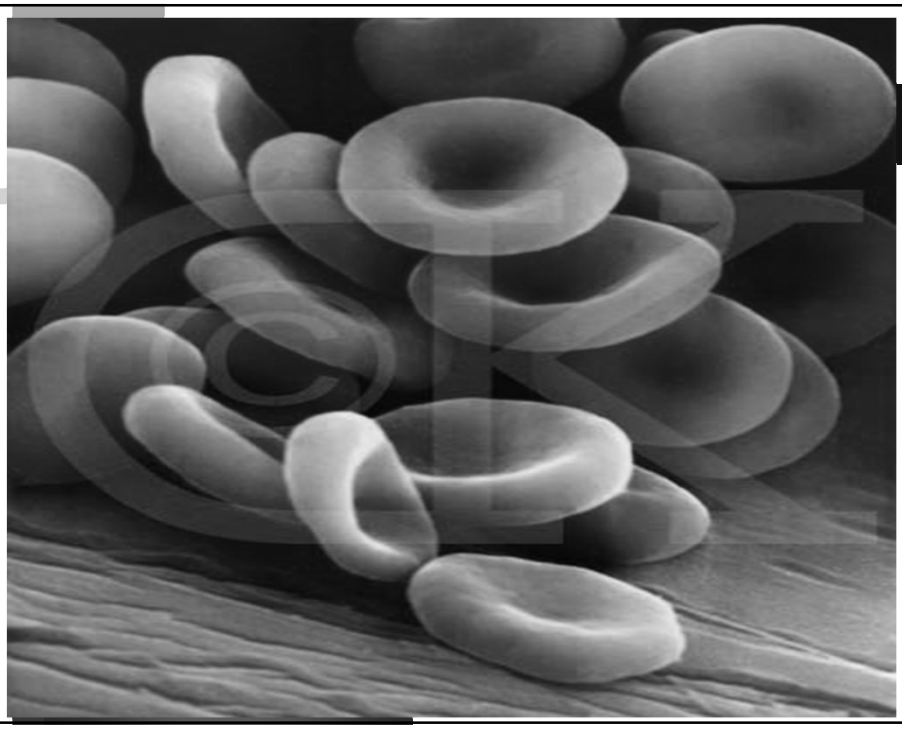
- viskoznost vode je 1
- viskoznost krvi je odvisna od koncentracije beljakovin v plazmi in števila eritrocitov
- normalno: konj: 5,2, pes: 4,7, mačka 4,2, prašič: 5,9, človek 4,7

Povečana viskoznost krvi: hemokoncentracija, policitemija, levkoza (levkemija), povečana koncentracija fibrinogena (>10-krat; Ht 60-70)

Zmanjšana viskoznost krvi: anemije, hemodilucija,..

Spremembe v formiranih krvni elementih

ERITROCITI



Življenska doba eritrocitov (dnevi)

❖ Govedo	135-162
❖ Konj	140-150
❖ Koza	125
❖ Pes	86-106
❖ Ovca	64-118
❖ Prašič	62
❖ Mačka	62
❖ Kunec	45-68
❖ Človek	≈ 120

Število eritrocitov

- **Približno število eritrocitov v μl periferne krvi:**

– Govedo	6-8 x 10^6
– Konj	9-12 x 10^6
– Ovca	10-13 x 10^6
– Koza	13-14 x 10^6
– Pes	6-8 x 10^6
– Prašič	6-8 x 10^6
– Kokoš	6-8 x 10^6
– Človek	4-6 x 10^6

n X 10^6 (n/L)

Faktorji, ki vplivajo na eritropoezo

- O_2: pO_2 ↓ eritropoeza ↑
- hipoksija: (astma, atelektaza, ipd.) eritropoeza ↑
- 'hypoxia-inducible factor 1' (HIF-1) → transkripcijski faktor (protein)
- eritropoetin ↑: EPObp 1 and EPObp 2 receptorji; pospešena proliferacija in diferenciacija, proeritroblastov → eritropoeza ↑; VEGF ↑, glikolitični encimi ↑ plodovi miši z mutacijo Epo gena ali receptorja, 13 dan odmrejo
- endokrini sistem: hipofunkcija ščitnice, adenohipofize in nadledvične žleze: eritropoeza ↓

Spremembe v številu eritrocitov (1)

Oligocitemija (olygocythaemia, eritropenia) ↓

Dva osnovna vzroka:

- zmanjšana tvorba
- povečano razpadanje eritrocitov

Policitemija (polycythaemia, eritrocitoza, eritrocitemia) ↑

- absolutna: (Ht ↑: skupna masa eritrocitov ↑)
- relativna: (Ht ↑, skupna masa eritrocitov normalna); kontrakcija vranice (adrenalin), dehidracija; prehod tekočine: septični, anafilaktični šok
- primarna (idiopatska); vzrok nepoznan, pogosto mieloproliferativna motnja
- sekundarna: kronična hipoksemija-kronična obolenja pljuč, srčne napake: desno-levi shunt, nizek pO_2-velika nadmorska višina, methemoglobinemija, motnje v delovanju ledvic: tumor-EPO, hidronefroza

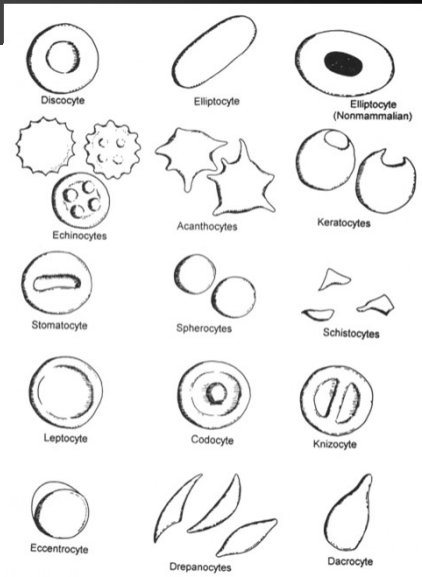
Spremembe v številu eritrocitov (2)

- **Splenogena poliglobulija (zmanjšana funkcija vranice)**
- ***Polycithaemia vera* (idiopatična policitemija, primarna policitemija) *(psi, mačke)- mieloproliferativna motnja* (EPO normalen ali znižan)**

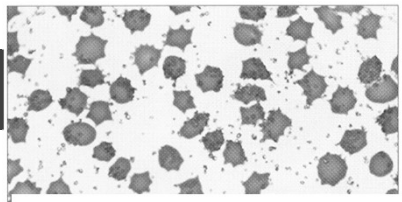
Morfologija eritrocitov: spremembe v obliki, velikosti in izgledu eritrocitov

<u>Nepravilna oblika:</u>

- **Pojkilocitoza (splošen pojem): (ovalni, sferociti, polmesečasti, eliptociti, keratociti, diskociti)**
- Lahko prisotna normalno pri: kozi, mlado govedo in pogosta pri anemiji pri psu



Echinociti: normalno prisotni pri prašiču, artifakt, zastrupitev psov po ugrizu kač (fosfolipaze-membrane), uremia, pomanj. piruvat kinaze ipd.



Akantociti: prekomerna vsebnost holesterola v PM; motnje v sestavi plazma lipoproteinov, povišan holesterol, DIC, glomerulonefritis, bol. jeter

Keratociti: Fe-anemije, motnje funkcije jeter, hranjenje v EDTA

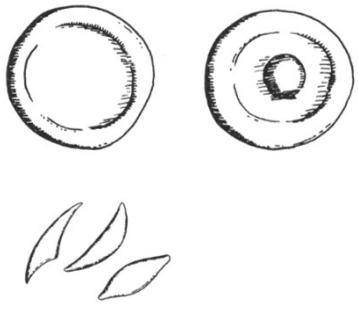
Stomatociti: artifakt, prirojena stomatocitoza-psi, amfipatična zdravila-ki se vežejo na not. strani PM

Sferociti: celični edem, izguba membrane: ni centralne svetline, manjši premer: imunska hemolitična anemija-psi,zastrupitev s Zn

Šistociti: mikroangiopatična hemolitična anemija-pes s sočasnim DIC; razcepljanje na fibrin. nitkah; redko pri konju in mački

Leptociti: tanki, ploščati, povečano razmerje pov. membrana: lumen; Fe-anemija, insuficienca jeter: fosfolipidi: holesterol v PM

Drepanociti: prisotni v krvi jelenjadi; *in vitro*: visok pH (7,6-7,8), velik pO_2



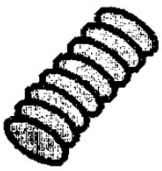
Spremenjena morfologija eritrocitov

Rouleaux: normalen pri konju in mačkah

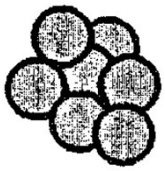
- fibrinogen ↑, globulini (vnetne reakcije): potenciranje tvorbe rouleaux; tvorba stolpičev; teža delcev se z ozirom na njihovo površino poveča
- Največjo absorbcijsko moč ima fibrinogen, nato α- in β- globolini, najmanjšo pa albumini

Aglutinacija: protitelesa (IgM), pri konju visoke doze heparina

Rouleaux

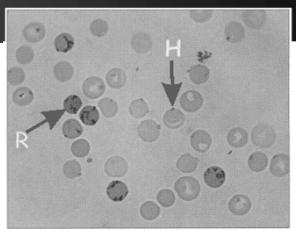


Aglutinacija

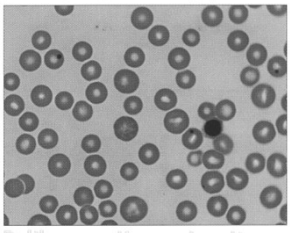


Spremembe v barvanju eritrocitov

- Polikromazija: (se pojavi pri povečanem št. retikulocitov v krvi; pes, prašič: do 1,5 % retikulocitov normalno)
- Howell-Jolly telesca: preostanki jedra-nastanek v kostnem mozgu; anemije, splenektomija
- Heinzova telesca: agregati oksidiranega precipitiranega Hb ob notranji strani membrane: anemija-mačke, splenektomija

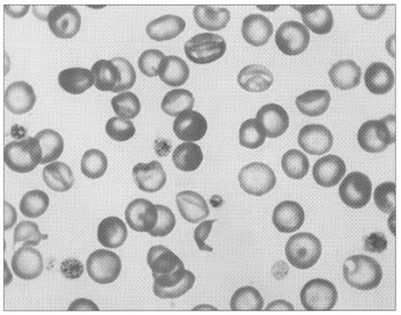


Heinzova telesca (H), retikulocit (R) (mačka; regen. anemija)



Polikromazija, anizocitoza, Howell-Jolly telesca (mačka; regen. anemija)

- **hipokromazija: anemija zaradi pomanjkanj Fe**
- **hiperkromazija**
- **anizokromazija (anemije)**



Hipokromazija (pes; Fe-anemija); prisotna poikilocitoza

Spremembe v velikosti eritrocitov

Velikost:

- **makrocitemija: MCV ↑ stomatocitoza-pes, regenerativne anemije, FeLV, pomanjkanje folne k., artifakt: aglutinacija-imunske motnje in visoke doze heparina pri konjih, hemolitična!/hemoragična anemija (retikulociti so večji-5 dni po motnji je največja proizvodnja)**
- **mikrocitemija (ponavadi anemija-Fe; odrasle živali skoraj vedno kronične krvavitve: izjemno redko pomanjkanje Fe); pomanjkanje Cu-pomen za absorbcijo in sproščanje Fe iz zalog.**
- **anizocitoza (različna velikost-** anemije**)**

Spremembe v rezistenci eritrocitov

- **Zmanjšana rezistenca:**
  - **nekatere anemije**
  - **sferocitoze**
  - **hiperfunkcija vranice**
- **Povečana rezistenca:**
  - **akutne krvavitve (novi eritrociti, mikrocitna hipokromna anemija)**

Intravaskularna hemoliza zaradi hipotonije je redka

Spremembe v formiranih krvnih elementih

Levkociti

Motnje levkocitov

- število levkocitov
- spremembe v razmerju med posameznimi vrstami levkocitov
- motnje v nastajanju in dozorevanju levkocitov

Število in razmerje med posameznimi vrstami levkocitov

Vrsta živali	Skupno št. levkocitov v μL krvi	*Posamezne vrste levkocitov v %*				
		Nevtr.	Eozin.	Bazo.	Limf.	Monoc.
Govedo	7-10 $x10^3$	25-30	2-5	1	60-65	5
Konj	8-11 $x10^3$	50-60	2-5	1	30-40	5-6
Prašič	15-22 $x10^3$	30-35	2-5	1	55-60	5-6
Ovca	7-10 $x10^3$	25-30	2-5	1	60-65	5
Koza	8-12 $x10^3$	35-40	2-5	1	50-55	5
Pes	9-13 $x10^3$	65-70	2-5	1	20-25	5
Mačka	10-15 $x10^3$	55-60	2-5	1	30-35	5
Kokoš	20-30 $x10^3$	25-30	3-8	1-4	55-60	10

Spremembe števila levkocitov

- Levkocitoza (↑)
- Levkopenija (↓)

- Levkocitoza: relativna, absolutna, fiziološka, patološka
  - fiziološka: gravidnost, napori, strah, ipd.
  - patološka: infekcije, vnetje, opekline, ipd.

- Levkopenija: relativna, absolutna, fiziološka, patološka
  - fiziološka: prirojena, izpostavljanje nizkim temperaturam
  - patološka: toksini, antibiotiki, ionizirajoče sevanje, maligne novotvorbe, nekatere bakterijske in virusne infekcije

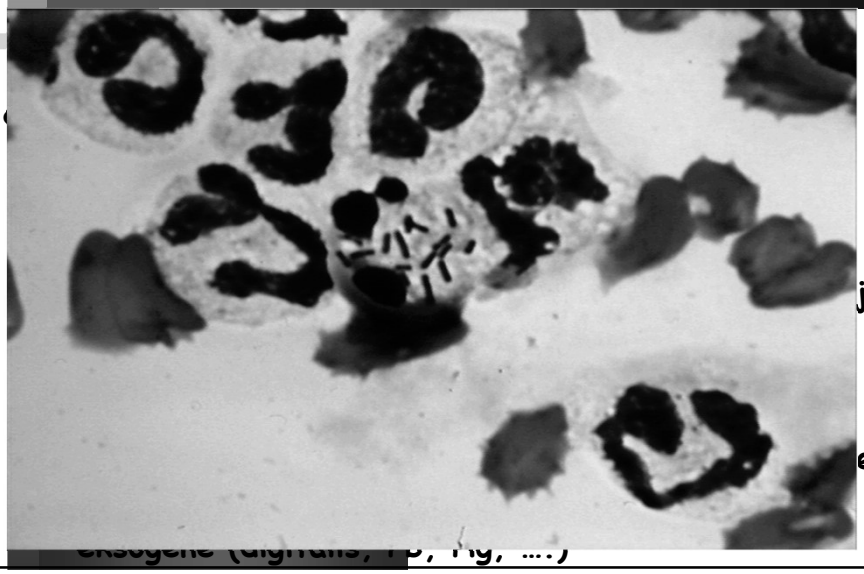
Pomik v levo

- povečano št. nezrelih nevtrofilnih levkocitov in povečano št. prekurzorjev v periferni krvi (metamielociti, mielociti, promielociti)

Hipersegmentacija

- prisotnost 5 ali več segmentov v nevtrofilnih levkocitih
  - normalen proces staranja
  - zdravljenje kroničnih vnetij (kortikosteroidi)
  - hiperadrenokorticizem
  - dedna motnja (absorbcija kobalamina); psi

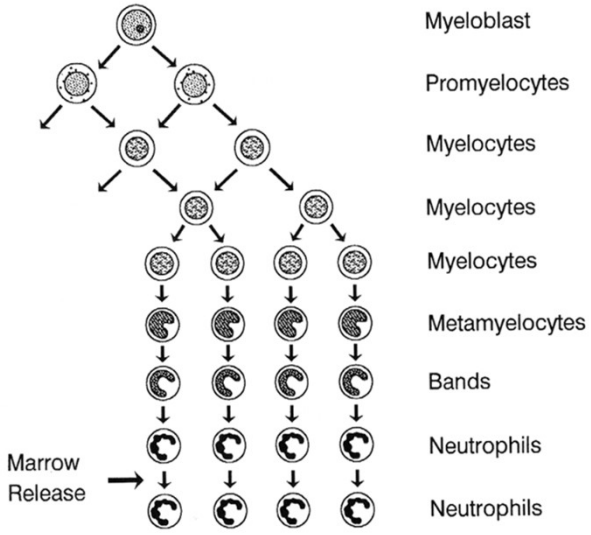
Spremembe v razmerju med posameznimi vrstami levkocitov (nevtrofilni levkociti)



je,

enia,

eksogene (dignitus, Pb, Hg, ….)



- 50000-100000/μl, pomik v levo; sum na purulentno vnetje (npr. piometra)

Nevtropenija:

- zmanjšana tvorba nevtrofil. lev. zaradi poškodbe kostnega mozga različne etiologije (trimetoprim, cefalosporini, kemoterapija, parvovirus, FeLV), hitrega propada celic v krvi, premik-marginacija-šok
- akutno vnetje: velike potrebe po nev. lev. in zmanjšanje zalog v kostnem mozgu ob sočasni še nezadostni produkciji
- hipersplenizem
- endotoksemija

Prirojene motnje nevtrofilnih levkocitov

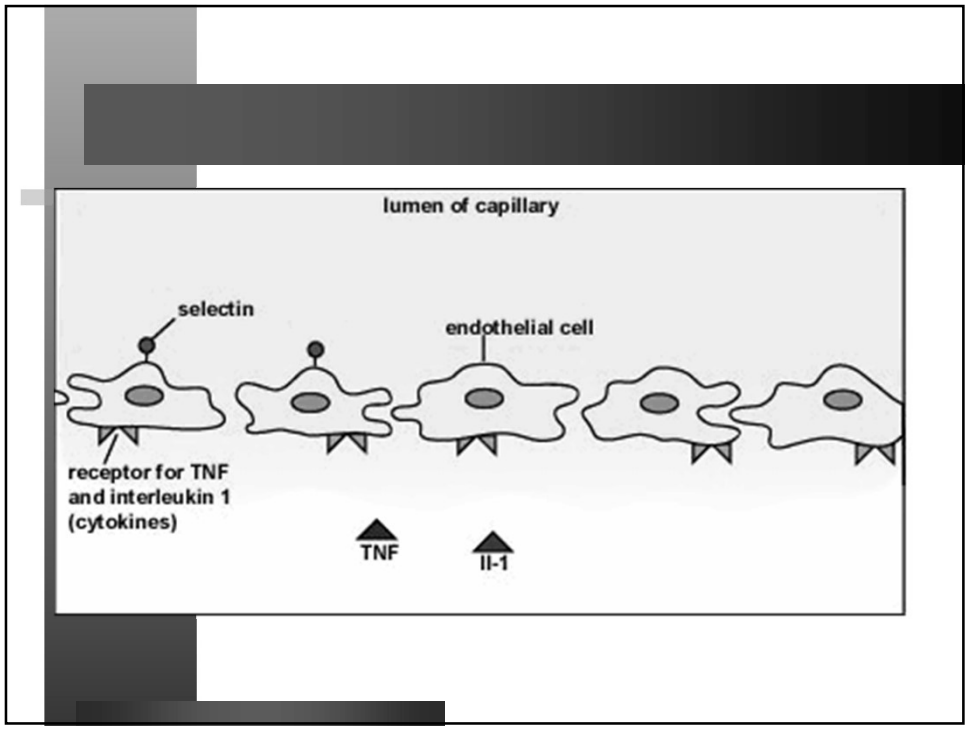
- Chediak-Higashi sindrom: prisotnost velikih zrnc-fuzija lizosomov-nepravilen razvoj

  Vzrok: mutacija gena za regulator za lizosomalni transport

  - zmanjšana mobilnost levkocitov; nezmožnost fagocitoze
  - nagnjenost k infekcijam

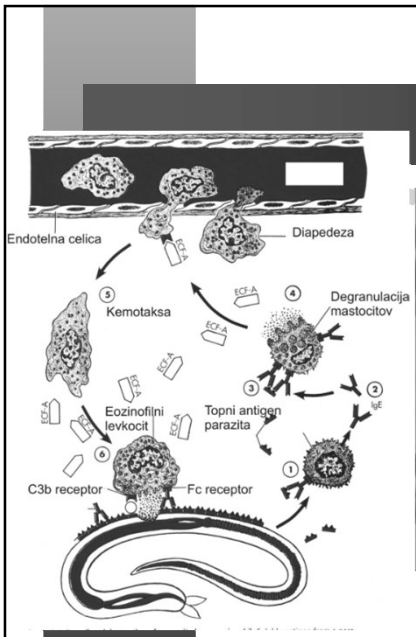
  Pojavljanje: govedo, perzijska mačka, mink, človek
- Pomanjkanje β_2 integrin adhezijskih molekul:
  - zmanjšana adhezija, kemotaksa in baktericidno delovanje
  - ponavljajoče infekcije (kronične pljučnice, slabo celjenje, ipd.)
  - prizadeti so tudi monociti

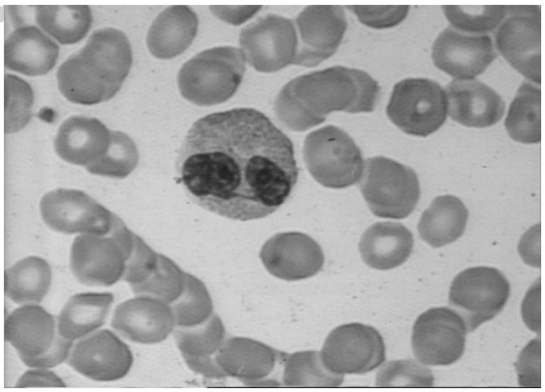
  Pojavljanje: irski seter, holštajn govedo



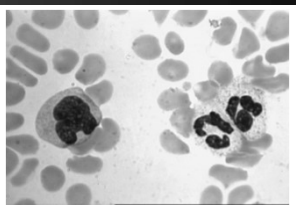
Spremembe v razmerju med posameznimi vrstami levkocitov (eozinofilni levkociti)

- Eozinofilija
  - parazitarna obolenja (migracija po organizmu)
  - alergijske reakcije (urtikarija, astma pri mačkah, piki bolh-preobčutljivost, ipd.)
- Eozinopenija
  - stres, zunanji ACTH, glukokortikoidi (sekvestracija v kostnem mozgu)
  - dolga izpostavljenost glukokortikoidom (zmanjšana produkcija eozinofilnih levkocitov zaradi zmanjšane produkcije rastnih faktorjev iz T-limfocitov)





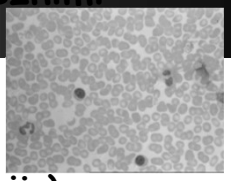
Spremembe v razmerju med posameznimi vrstami levkocitov - monociti



Monocitoza:

- **akutna in kronična vnetja**
- **glukokortikoidi (pri psih)**
- **monocitna, mielocitna levkemija**
- **skupaj z infekcijami (TBC)**
- **piroplazmoza, tripanosomiaza, malarija,**

Spremembe v razmerju med posameznimi vrstami levkocitov (limfociti)



Limfocitoza:

- relativna: limfocitoza: (skupaj z nevtropenijo)
- absolutna: vsa virusna infekcijska obolenja, kronična parazitarna obolenja, hipertireoidizem, vagotonija, limfocitna levkemija, ipd.

Limfopenija:

- relativna: pri nevtrofiliji
- absolutna: ACTH (endo in exogeni), poškodbe limfatičnega tkiva (sevanje, TBC, metastaze)

Levkocitna reakcija

1) Absolutna levkocitoza (nevtrofilni lev. ↑), relativna limfo in eozinopenija, pomik bele krvne slike v levo

2) Nevtrof. levkociti ↓, monociti ↑,

3) Nevtrof. levkociti norm., pomik bele krvne slike v desno, limfociti in eozinofilci ↑ (limfocitna faza)

ACTH, kortizoni: eozinofilni levkociti ↓ , limfociti ↓ nevtrofilni levkociti ↑

Motnje v nastajanju trombocitov

- **Normalno št: 160-430 (pes), 300-800 (mačka), 100-270 (konj), 200-730 (govedo), prašič (200-800), ovca 300-800 x 10^3 /μl krvi**
- **Življenska doba 8-11 dni**
- **Pomen: hemostaza**

Trombocitopenija nastane zaradi dveh osnovnih vzrokov:

- **Poškodbe kostnega mozga**
- **Povečane razgradnje trombocitov**
  - **Praprot (*Pteris aquilina*)**
    - **Tiaminaza, ptaquilosid**
  - **Triklor etilen**
  - **Glivice (mikotoksikoze):**
    - ***Stachiobotrys alternans* (konji); trihoteceni (satratoksin, roridin, verukarin)**
    - ***Aspergilus flavus*, *Penicillium rubrum* (onesnažena koruza)**

Vzroki za povečan propad trombocitov:

- Infekcije
- Hipersplenizem
- Izoaglutinini

Vzroki za poškodbe kostnega mozga:

- Benzen
- Bizmut
- Arzen
- DDT
- Sulfonamidi
- Antibiotiki
- Bakterijski toksini
- Ionizirajoče sevanje
- Metastaze-maligne novotvorbe.....

Anemije

- ***Je znak-posledica bolezni/motnje, ki povzroči zmanjšanje števila eritrocitov in/ali vsebnosti Hb zaradi izgube krvi, nezadostne eritropoeze, hemolize, ali kombinacije navedenega***
- ***Ugotavljanje: HT, Hb, število eritrocitov***

Življenska doba eritrocitov (dnevi)

❖ Govedo	135-162
❖ Konj	140-150
❖ Koze	125
❖ Psi	86-106
❖ Ovca	64-118
❖ Prašič	62
❖ Mačka	62
❖ Kunci	45-68
❖ Človek	≈ 120

Hitra motnja v eritropoezi se ne pokaže zelo hitro!!!

Količina Hb

- Hb-Fe^{2+}
- **Normalna koncentracija Hb v krvi (g/L):**

Govedo	**90-140**
Konj	**80-140**
Svinja	**100-160**
Ovca	**100-150**
Koza	**80-140**
Psi	**120-180**
Mačka	**80-140**
Kokoš	**80-150**
Človek	**130-180**

Zmanjšan transport kisika

1) **spremenjen Hb (nefunkcionalen)**

2) **anemije**

Posledice:

- **hypoxaemia (krvni pO_2 ↓)**
- **hypoxia (tkivni O_2 ↓)**

Patološko znižana koncentracija in biokemične spremembe Hb

- zmanjšana sinteza Hb
- večje izgube eritrocitov in Hb ali povečan razpad

- Biokemične spremembe Hb: (posledica je hipoksija)
  - Hb-CO (karboksi Hb): 245-krat večja afiniteta Hb za CO kot O_2; znaki pri 20 % in pogin pri 50-80% CO-Hb
  - Methemoglobin: $Hb\text{-}Fe^{2+} \rightarrow Hb\text{-}Fe^{3+}$
    - methemoglobinemija: ≥ 1,5 % skupnega Hb
    - 10 %-rjavo obarvana kri
    - motnje pri 40 % methemoglobina
    - 60-75 % - nastopi pogin

Vzrok: nitriti (prežvekovalci), sulfonamidi, K-permanganat, benzokain, zastrupitev z Cu, (Heinzova telesca!), ipd.

methemoglobin reduktaza encim: pomanjkanje (psi-pudli, angleški seter, borzoj, nekatere kratkodlake mačke)

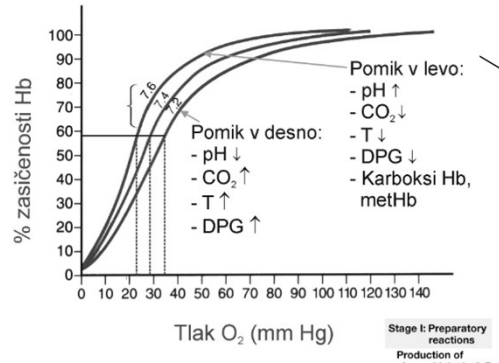
Sulf-Hb: (H_2S-obstipacija-ireverzibilna sprememba)

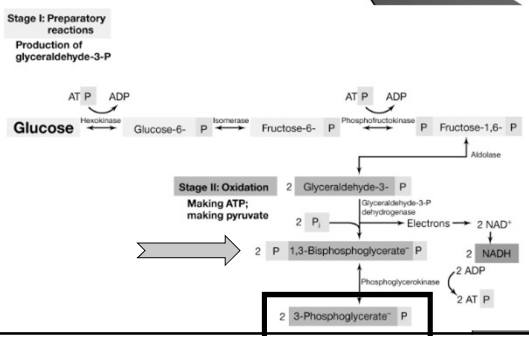
Nefunkcionalnost Hb

2, 3 DPG

- žrebci in prašički, mačke in odrasli prežvekovalci – 2/3 potrebnega DPG
  oskrba tkiv z $O_2\downarrow$
- zmanjšana produkcija: kronična hipoksija, povišana telesna temperatura, acidoza, izčrpanost

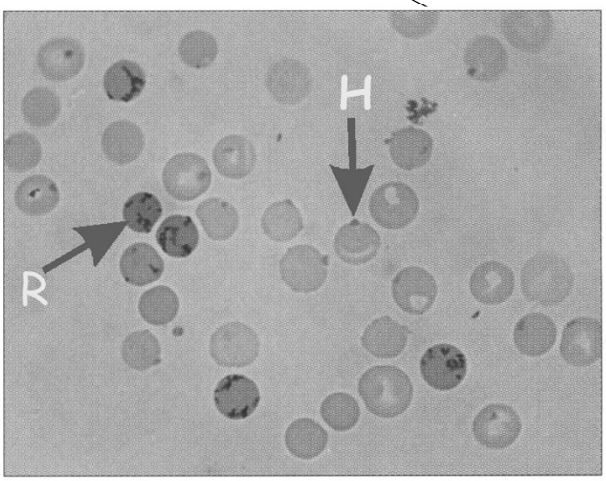
O_2-Hb disociacijska krivulja





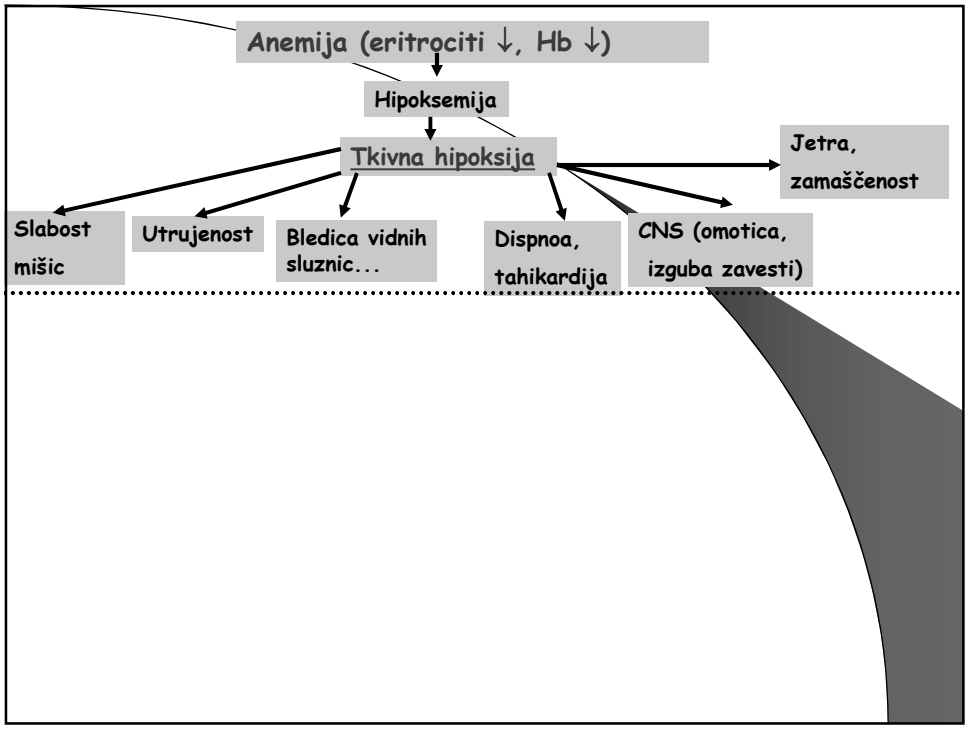
Anemije; ***Zmanjšanje števila eritrocitov in/ali vsebnosti Hb zaradi izgube krvi, nezadostne eritropoeze, hemolize, ali kombinacije navedenega***

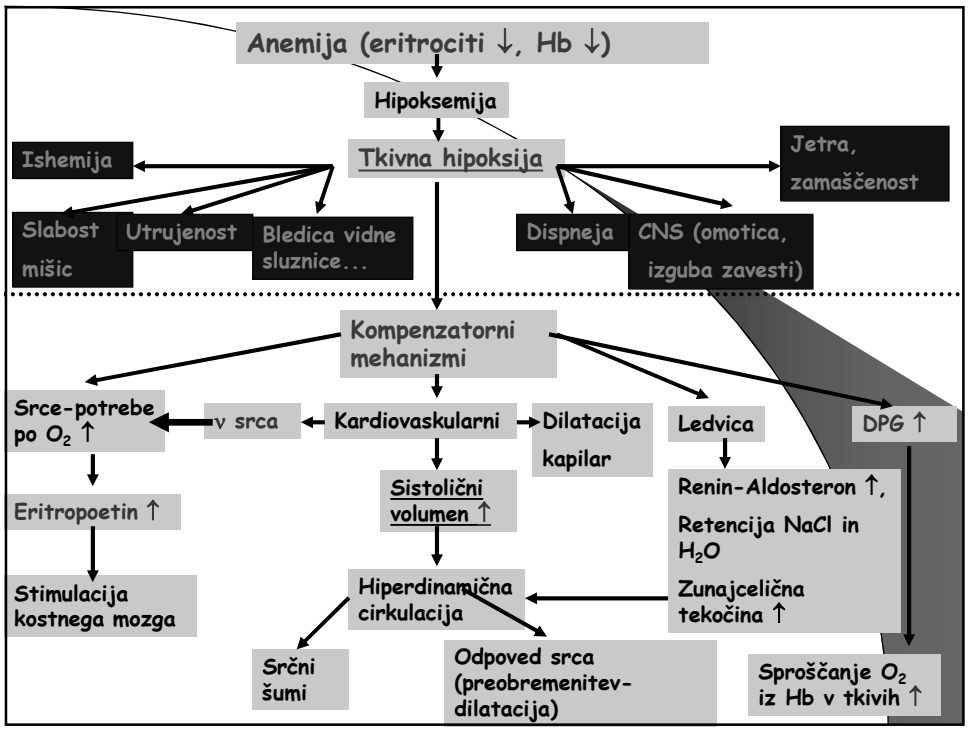
Anemija je rezultat vsaj enega izmed



Heinzova telesca (H), retikulocit (R) (mačka; regen. anemija)

MORFOL (MCV)	BARVANJE (MCH)	VZROK	FUNKCIJA KOSTNEGA MOZGA	POTEK	MESTO
Normocitne	Normokromne	Hemoliza	Regenerativna	Akuten	Primarna
Mikrocitne	Hipokromne	Izguba krvi			Sekundarna
Makrocitne	Hiperkromne	Pomanjkanje substrata		Kroničen	
		Aplazija	Ne regenerativna		
		Sistemska obolenja (jetra, ledvica)			


Anemija (eritrociti ↓, Hb ↓)
Hipoksemija
Tkivna hipoksija
Jetra, zamaščenost
Slabost mišic
Utrujenost
Bledica vidnih sluznic...
Dispnoa, tahikardija
CNS (omotica, izguba zavesti)


Anemija (eritrociti ↓, Hb ↓)
Hipoksemija
Ishemija
Tkivna hipoksija
Jetra, zamaščenost
Slabost mišic
Utrujenost
Bledica vidne sluznice...
Dispneja
CNS (omotica, izguba zavesti)
Kompenzatorni mehanizmi
Srce-potrebe po O_2 ↑
v srca
Kardiovaskularni
Dilatacija kapilar
Ledvica
DPG ↑
Eritropoetin ↑
Sistolični volumen ↑
Renin-Aldosteron ↑,
Retencija NaCl in H_2O
Zunajcelična tekočina ↑
Stimulacija kostnega mozga
Hiperdinamična cirkulacija
Srčni šumi
Odpoved srca (preobremenitev-dilatacija)
Sproščanje O_2 iz Hb v tkivih ↑

Tri osnovne oblike anemij so posledica:

Zmanjšane eritropoeze

Nekontrolirane hemolize

Izgube krvi

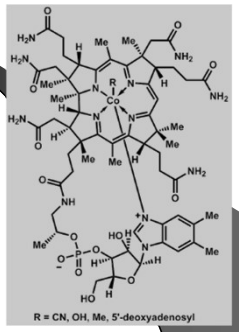
1) Zmanjšana eritropoeza; proliferacija?

ZMANJŠANA ERITROPOEZA

- **kronična obolenja ledvic: (primarno zmanjšan EPO)**
- **endokrine motnje: (hipotiroidizem, hipoadrenokorticizem hypoandrogenizem)**
- **kronična obolenja: vnetje, novotvorbe**
- **citotoksične snovi: snovi iz praproti, citostatiki, kloramfenikol (mačka), trimetoprim-sulfadiazin (pes), sevanje**
- **infekcijski povzročitelji: *Ehrlichia spp*. (pes, mačka, konj), FeVL**
- **imunski mehanizem: selektivna eritroidna aplazija (pes), idiopatična aplastična anemija**

OKVARJENA ERITROPOEZA

- motnje v sintezi hema, globina (pomanjkanje Fe, Cu in piridoksina) –mikrocitna anemija

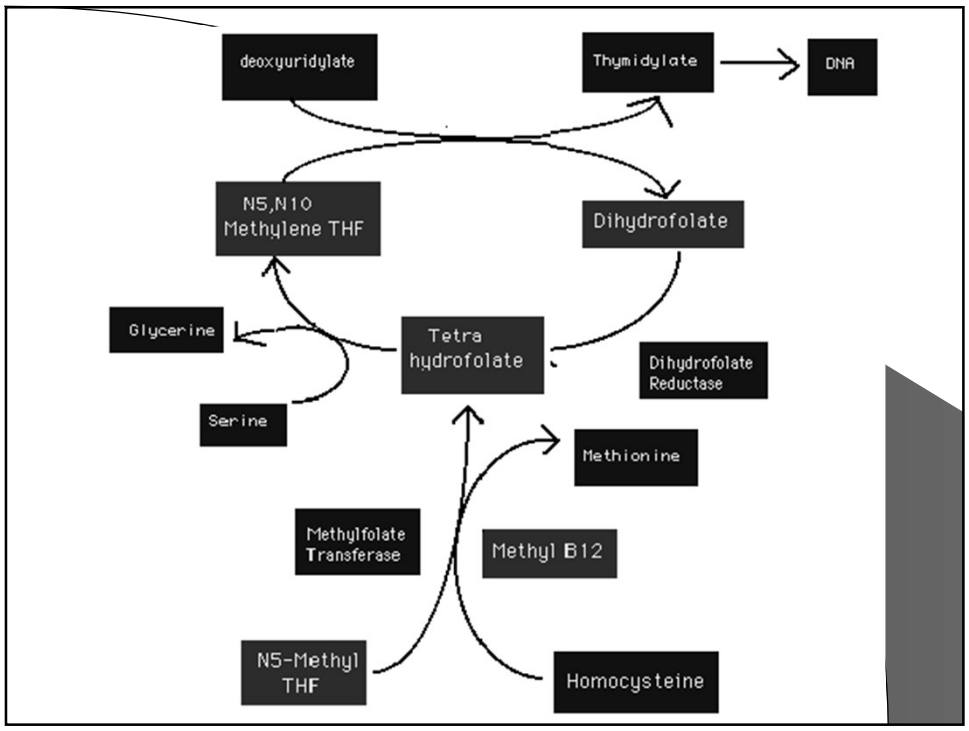


- motnje v sintezi nukleinskih kislin

  (pomanjkanje folne k. in B_{12})

  makrocitna anemija (normocitna pri živalih!)

- nepravilno dozorevanje: eritrolevkemija (mačke), dedna motnja
- motena eritropoeza (Hereford teleta, Springer španjel)

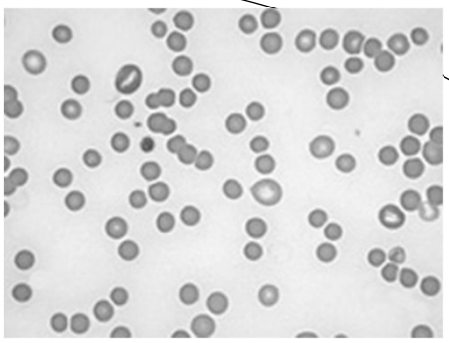


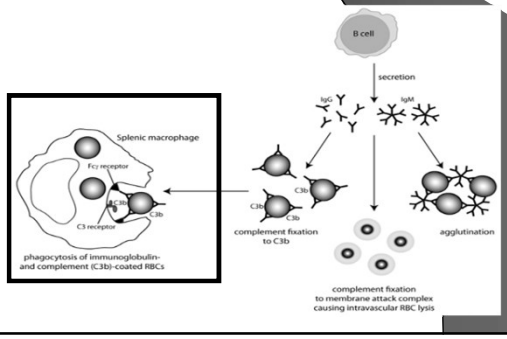
Okvara izvornih hematopoetskih celic z zdravili

- **estrogeni (pes, dihur): faktor timusa**
- **fenilbutazone (pes, verjetno konj)**
- **griseofulvin (mikrosporija)**
- **fenobarbital, fenitoin (pes)**
- **kolhicin (pes)**
- **kloramfenikol (pes in mačka)**
- **antihelmintiki: (pes): albendazol**
- **imunski mehanizem (pes): trimetoprim-sulfadiazin cefalosporini, fenobarbital; pancitopenija**

2) Prekomerna hemoliza

- **Imunski mehanizem poškodbe eritrocitov (intravas. hem.):**
  - **avtoimuna hemolitična anemija (pes)**
  - ***lupus erythematosus* (pes, mačka, človek); avtoimuno obolenje**
  - **inkompatibilna transfuzija krvi**
  - **zdravila: penicilin, cefalosporini**
- **Celični paraziti:**
  - ***Anaplasma spp. (govedo)***
  - ***Eperitrozoon spp.* (prašič, ovca)**
  - ***Haemobartonella spp.* (mačka, pes)**
  - ***Babesia spp.***
- **Ostali infekcijski povzročitelji:**
  - ***Leptospira, Clostridium (prežvekovalci), FeLV, IAK***





- **Kemične snovi, rastline (večina oksidanti):**
  - **Čebula, rdeč javor (konji), *Brassica spp*. (prežvekovalci), Cu (ovce), benzokain (psi, mačke), vitamin K-hemolitična anemija (psi), propilen glikol-prekurzor glukoze (mačke!!!), Zn (psi, prežvekovalci), strupi kač**
- **Fragmentacija:**
  - **DIC (psi)**
  - **dirofilarioza (psi)**
  - **vaskulitis**
  - **uremični sindrom**
- **Hipoozmolarnost:**
  - **infuzija hipotonične raztopine**
  - **zastrupitev z vodo (govedo)**
- **Hipofosfatemija:**
  - **poporodna hemoglobinurija (govedo)**
  - **lipidoza jeter**
  - **terapija živali v ketoacidozi pri sladkorni bolezni z inzulinom (mačke, psi)**

Prirojene motnje eritrocitov (pospešena hemoliza):

- **Pomanjkanje:**
  - **piruvat kinaze (mačke, psi; basenji, terierji); avtosomalno recesivna bolezen; pohitrena fagocitoza; → mielofibroza → preživetje 2-3 leta**
  - **fosfofruktokinaze (psi; springer in cocker španjel); pojav anemije pri večjih naporih-respiratorna alkaloza-povečana lomljivost Er.**
  - **glukoze-6-fosfat dehidrogenaze (ovce, koze); (NADP→NADPH); obnova glutationa-zaščita pred prostimi radikali (človek-X vezano dedovanje); edini način sinteze NADPH-ni cikla citronske kisline v Er!**
- **stomatocitoza (psi)**
- **eritropoetična porfirija (govedo)**

Ostalo:

- **odpoved jeter (konji); krvavitve v prebavilih in hipersplenizem**
- **hipersplenizem, torzija vranice (psi)**

3) IZGUBA KRVI

- **Kronična, akutna**
  - **poškodba, kirurški posegi**
  - **paraziti (bolhe, *Haemonchus spp. Trichostrongylus spp.*, ipd.)**
  - **motnje v hemostazi: pomanjkanje vit. K, dikumarol, DIC, pomanjkanje faktorjev koagulacije (prirojene, pridobljene)**
  - **trombocitopenija**
  - **novotvorbe želodca (karcinom, leiomysarcom), karcinom mehurja (psi), ipd.**
  - **ulkus**

‚Laboratorijska' klasifikacija anemij glede na parametre eritrocitov

Normocitne, normokromne

- akutna hemoliza (takoj po hemolizi) ali manjša krvavitev-ni stimulacije retikulocitnega odgovora
- zgodaj v razvoju anemije pri pomanjkanju Fe
- kronična vnetja, novotvorbe
- kronična vnetja ledvic
- endokrine motnje
- aplazija, hipoplazija krvnega mozga
- zastrupitev s Pb

Makrocitne hipokromne

- regenerativne anemije z retikulocitozo
- prirojena stomatocitoza (psi)
- pomanjkanje piruvat kinaze

Makrocitne, normokromne

- regenerativne anemije
- FeVL infekcija
- dedna stomatocitoza
- pomanjkanje folne k. (redko)
- prirojena motnja tvorbe eritrocitov (Hereford govedo)

Mikrocitne normokromne/hipokromne

- kronično pomanjkanje Fe
- anemije pri kroničnih obolenjih
- pomanjkanje Cu
- družinska diseritropoeza (angleški springer spaniel)
- pasmi psov: Akita, Sheba: **mikrocitni eritrociti normalno!**

Klasifikacija anemij glede na etiologijo

Hipoplastične, aplastične anemije

Mehanizem: poškodba krvotvornih celic

Vzroki:

1) idiopatični
- 2) poškodba kostnega mozga (ionizirajoče sevanje, toksini, zdravila, kemijski strupi; benzen)
- 3) maligna obolenja (metastaze)
- 4) govedo: praprot (*Pteris equilina*), vsebuje tiaminazo, ptaquilosid
- 5) avtoimuni mehanizem

Patogeneza: odvisna od vrste povzročitelja

Posledica: aplastična anemija

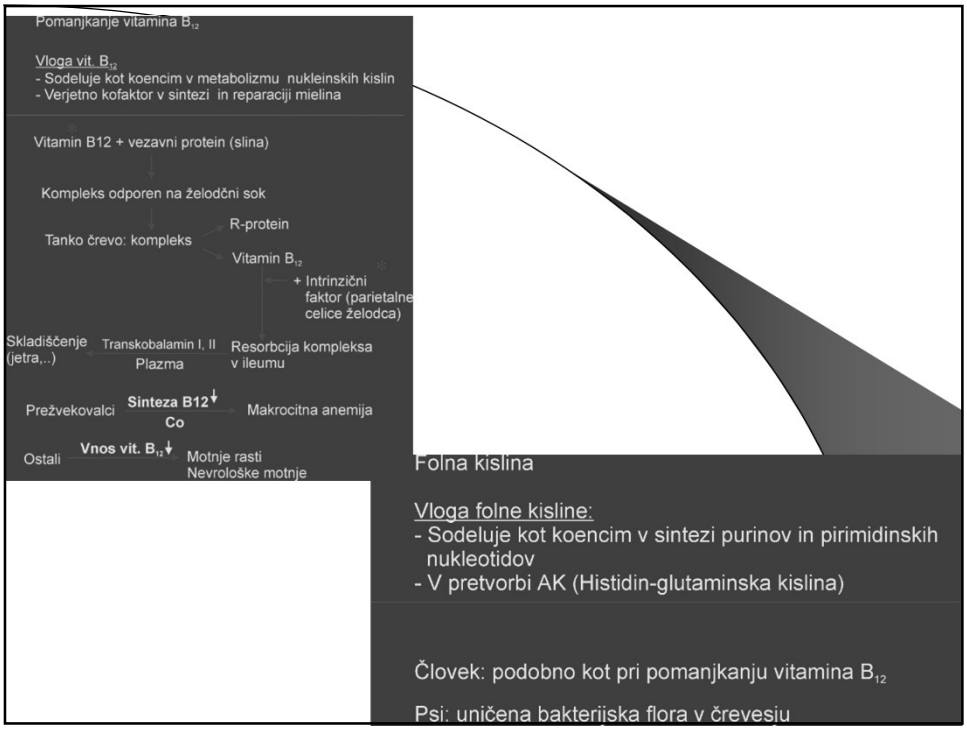
Anemije zaradi pomanjkanja faktorjev, ki sodeljujejo pri eritropoezi (nutritivne, deficitarne)

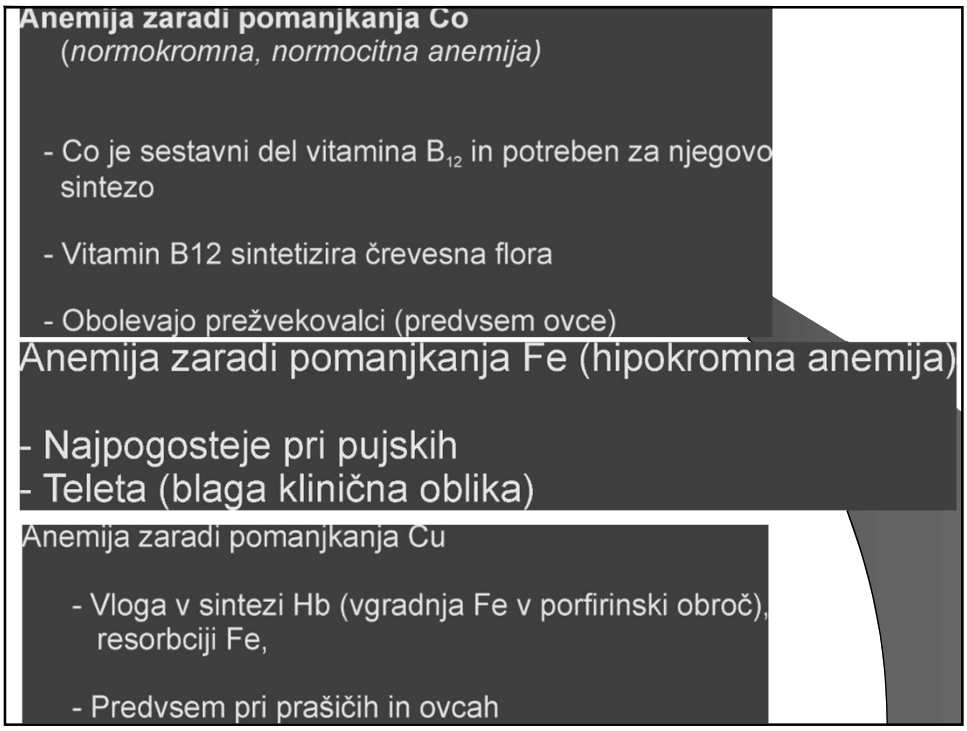
Anemije zaradi pomanjkanja vitaminov:

- B_{12}
- Folna kislina
- B_2 in B_6 (mikrocitna, hipokromna anemija)
- C (resorbcija Fe, folna k.-folinska k.)

Anemije zaradi pomanjkanja mikroelementov:

- Fe
- Cu
- Co


Pomanjkanje vitamina B_{12}
Vloga vit. B_{12}
- Sodeluje kot koencim v metabolizmu nukleinskih kislin
- Verjetno kofaktor v sintezi in reparaciji mielina
Vitamin B12 + vezavni protein (slina)
Kompleks odporen na želodčni sok
Tanko črevo: kompleks
R-protein
Vitamin B_{12}
+ Intrinzični faktor (parietalne celice želodca)
Skladiščenje (jetra,..)
Transkobalamin I, II
Plazma
Resorbcija kompleksa v ileumu
Prežvekovalci
Sinteza B12 ↓
Co
Makrocitna anemija
Ostali
Vnos vit. B_{12} ↓
Motnje rasti
Nevrološke motnje
Folna kislina
Vloga folne kisline:
- Sodeluje kot koencim v sintezi purinov in pirimidinskih nukleotidov
- V pretvorbi AK (Histidin-glutaminska kislina)
Človek: podobno kot pri pomanjkanju vitamina B_{12}
Psi: uničena bakterijska flora v črevesju


Anemija zaradi pomanjkanja Co
(normokromna, normocitna anemija)
- Co je sestavni del vitamina B_{12} in potreben za njegovo sintezo
- Vitamin B12 sintetizira črevesna flora
- Obolevajo prežvekovalci (predvsem ovce)
Anemija zaradi pomanjkanja Fe (hipokromna anemija)
- Najpogosteje pri pujskih
- Teleta (blaga klinična oblika)
Anemija zaradi pomanjkanja Cu
- Vloga v sintezi Hb (vgradnja Fe v porfirinski obroč), resorbciji Fe,
- Predvsem pri prašičih in ovcah

Anemije, ki so posledica hemolize

Zunanji dejavniki:

-Infekcije
-Avtoimunske
-Kemične snovi, toksini
-Idiopatske (vzrok neznan)

Notranji dejavniki:

-Poškodbe membran
-Presnovne motnje
-Hemoglobinopatije

Idiopatske anemije

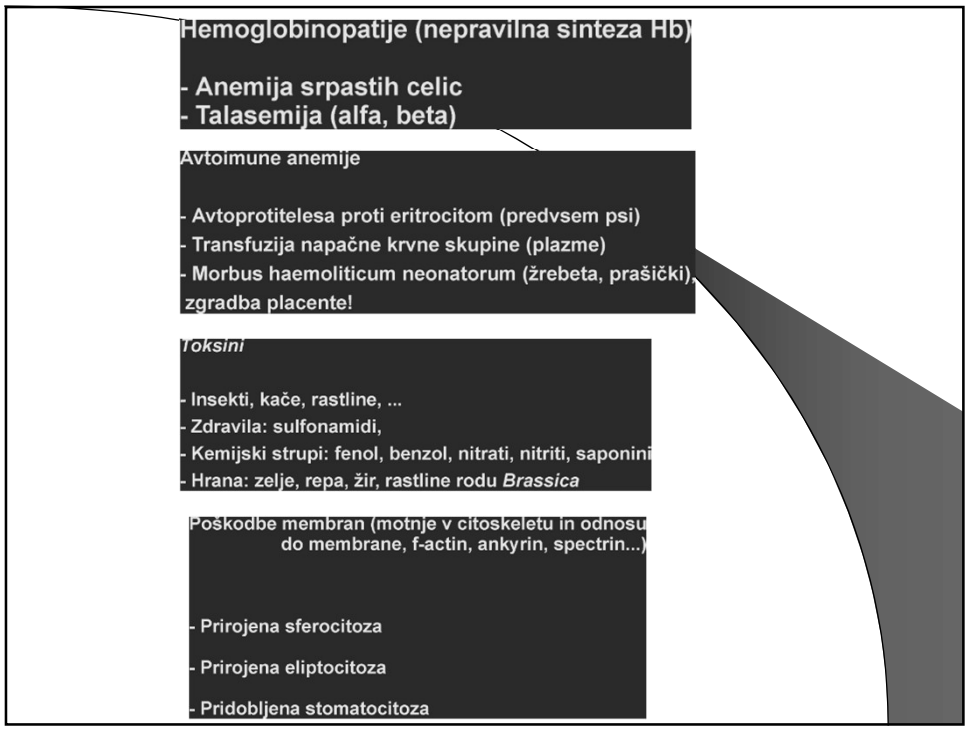
- Puerperalna hemoglobiemija in hemoglobinurija pri kravah
- Hemoglobinurija pri zastupitvi z 'vodo'
- Hemolitična anemija po velikih naporih

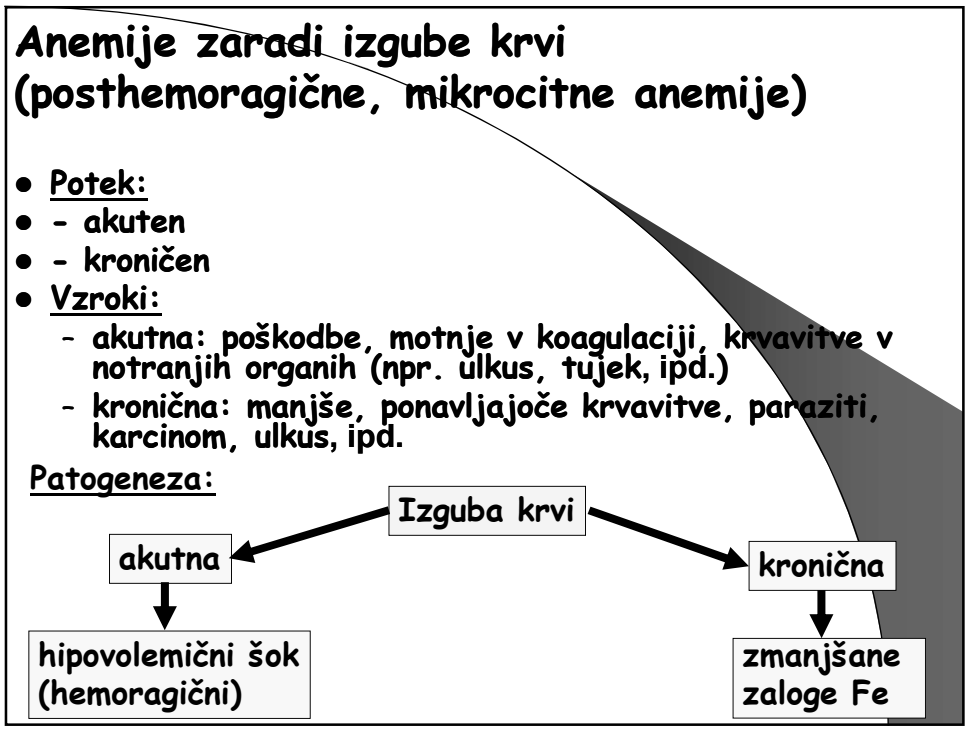
Bakterijske infekcije:

- Hemolitični streptokoki: najpogosteje pri psu, konju
- Clostridium haemoliticum, perfringens: govedo, ovce
- Leptospira spp.
- Haemobartonella felis: mačke

Protozoji:
- Babesia spp. (piroplazmoza),
- Anaplazme marginale, centrale, ovis

Virusi: parvo...


Hemoglobinopatije (nepravilna sinteza Hb)
- Anemija srpastih celic
- Talasemija (alfa, beta)
Avtoimune anemije
- Avtoprotitelesa proti eritrocitom (predvsem psi)
- Transfuzija napačne krvne skupine (plazme)
- Morbus haemoliticum neonatorum (žrebeta, prašički), zgradba placente!
Toksini
- Insekti, kače, rastline, ...
- Zdravila: sulfonamidi,
- Kemijski strupi: fenol, benzol, nitrati, nitriti, saponini
- Hrana: zelje, repa, žir, rastline rodu Brassica
Poškodbe membran (motnje v citoskeletu in odnosu do membrane, f-actin, ankyrin, spectrin...)
- Prirojena sferocitoza
- Prirojena eliptocitoza
- Pridobljena stomatocitoza


Anemije zaradi izgube krvi (posthemoragične, mikrocitne anemije)
Potek:
- akuten
- kroničen
Vzroki:
- akutna: poškodbe, motnje v koagulaciji, krvavitve v notranjih organih (npr. ulkus, tujek, ipd.)
- kronična: manjše, ponavljajoče krvavitve, paraziti, karcinom, ulkus, ipd.
Patogeneza:
Izguba krvi
akutna
kronična
hipovolemični šok (hemoragični)
zmanjšane zaloge Fe

Sekundarne anemije zaradi kroničnih bolezni (najpogostejše!); neregenerativne, normo/mikrocitne, normokromne; najpogostejše

- Trije osnovni vzroki:
  - skrajšana življenjska doba eritrocitov
  - manjša tvorba eritropoetina in zmanjšana odzivnost rdečega kostnega mozga (vpliv citokinov interlevkin 1β, TNT-α, interferon β); hepcidin
  - motnje znotrajcelične presnove Fe (kopičenje Fe v RES-sekvestracija) hepcidin → feroportin

Sekundarne anemije zaradi kroničnih bolezni

- Nefropatije (nefritisi, uremija):
  - eritropoetin, neposreden vpliv presnovkov na eritropoezo in eritrocite
- Hipofunkcije nadledvične žleze, ščitnice in hipofize:
  - psi (hipotireoidizem) – normocitna normokromna anemija
- Novotvorbe:
  - vpliv presnovkov ali neposredno mehanično
- Infekcijska obolenja
  - vpliv toksinov na kostni mozeg in eritrocite ter posredno prek citokinov
- Parazitarna obolenja
  - (trihostrongilidi,...)

Diagnostika anemij

Oblika in velikost eritrocitov

- **Mikrocitne anemije:**
  - **motnje v sintezi hema ali globina (pomanjkanje Fe, talasemija- motena sinteza Hb, anemije pri kroničnih boleznih)**
- **Normocitne anemije:**
  - **hipoproliferativen mehanizem**
- **Makrocitne anemije:**
  - **motnje v DNA sintezi (pomanjkanje B_{12}, folne k., citostatiki)**

Štetje eritrocitov, retikulocitov

Parametri eritrocitov:

- **MCV (srednji volumen eritrocitov); Ht(%) x 10/eritrociti ($10^6/\mu l$); enota fL; mikrocitna, normocitna, makrocitna**
- **MCH (srednja celična vrednost za Hb); Hb(g/dcl) x 10/eritrociti (10^6 na μl); enota pg**
- **MCHC (povprečna vrednost za Hb koncentracijo v erit.): Hb(g/dcl) x 100 /Ht(%) (enota g/dl eritrocitov!); normokromna, hipokromna anemija**

Oblika eritrocitov (ovalociti, sferociti, ipd.)

Biopsija kostnega mozga

Ozmotska 'lomljivost': sferociti- manj odporni, srpaste celice-so odporne

- **Določanje:**
  - **Fe in vezavna kapaciteta TIBC (koncentracija serumskega transferina); hemolitična anemija Fe ↑, kronične bolezni, pomanjkanje Fe: serumsko Fe ↓**
  - **serumski feritin: koncentracija je v korelaciji z zalogami Fe v tkivih (je protein akutne faze?); ločevanje anemij zaradi kroničnih bolezni in anemij zaradi pomanjkanja Fe**
  - **serum transferin receptor: povečan pri pomanjkanju Fe**
  - **meritve EPO: (normalen-*polycythemia vera*, povečan-sekundarne anemije, zmanjšan-kronična obolenja ledvic)**
  - **Ht, Hb, št. eritrocitov: ponavadi zmanjšani:**

    Nizki parametri, čeprav je skupna masa erit. normalna (relativna anemija); hemodilucija, vranična sekvestracija (relaksacija v času anestezije), heparin-aglutinacija: konji, splenomegalija
  - **koncentracija proteinov v plazmi**
  - **bilirubin**

Interpretacija HT in skupnih beljakovin plazme

- **Normalen Ht z/s:**
  - **Znižano konc. prot.; -izguba prot. skozi prebavila, proteinuria, bolezni jeter**
  - **Normalno konc. prot.; normalno**
  - **Povišano konc. prot.; povečana sinteza globulinov, skrita anemija z dehidracijo!**
- **Visok Ht z/s:**
  - **Znižano konc. prot.; izguba prot-vranična kontrakcija**
  - **Normalno konc. prot.; prim, sek. eritrocitoza, skrita hipoproteinemia z dehidracijo!**
  - **Povišano konc. prot.; dehidracija**
- **Nizek Ht z/s:**
  - **Znižano konc. prot.; izguba krvi!, prekomerna hidracija**
  - **Normalno konc. prot.; povečan propad eritrocitov!, zmanjšana produkcija ali kronična izguba krvi!**
  - **Povišano konc. prot.; anemia-kron. bolezni!, multipli mielom**

Patofiziologija koagulacije krvi

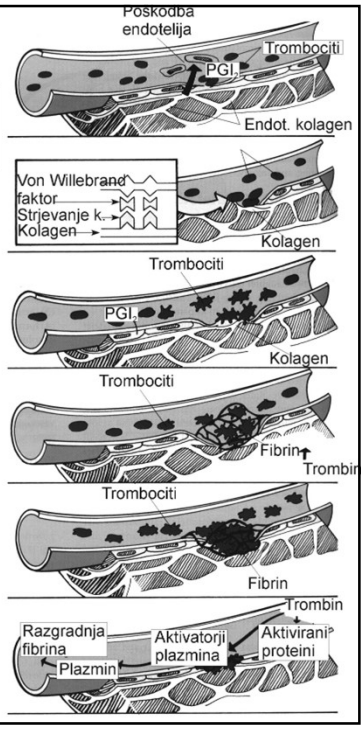
Hemostaza

Zajema mehanizme, ki delujejo v smislu preprečevanja krvavitev

- krvne žile (endotelij); žilna integriteta: endotelij, zunajcelični matriks
- trombociti (število in funkcije)
- faktorji koagulacije

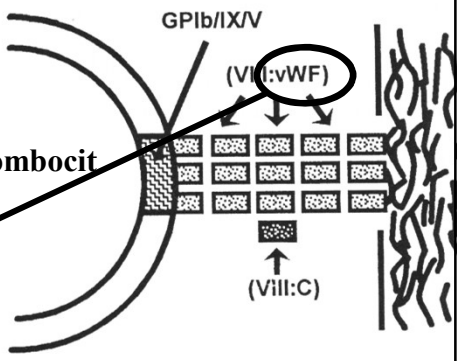
Hemostaza

Tvorba in razgradnja koaguluma



Mehanizmi hemostaze

- **refleksna vazokonstrikcija**
- **tvorba trombocitnega zamaška**
- **aktivacija koagulacije**
- **tvorba krvnega strdka**
- **fibrinoliza**



Adhezija: nezadostna produkcija von Wilebrandovega dejavnika- multimerni glikoprotein (doberman pinchers); 21 mutacij z avtosomalno nepopolno dominanco; klinično krvavitve po sluznicah

Trombociti (primarna hemostaza)

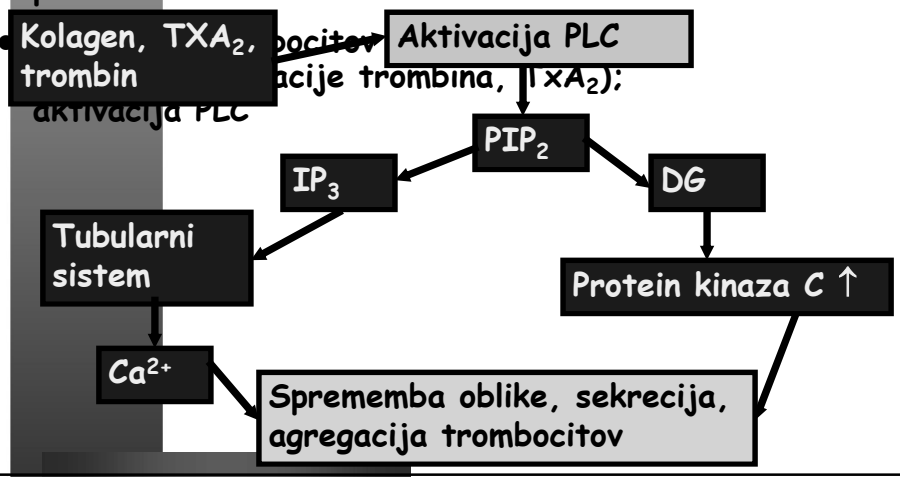
- 100000-800000/μl krvi
- 1/3 skupne količine v vranici (sproščanje pri naporih- α-adrenergična aktivacija)

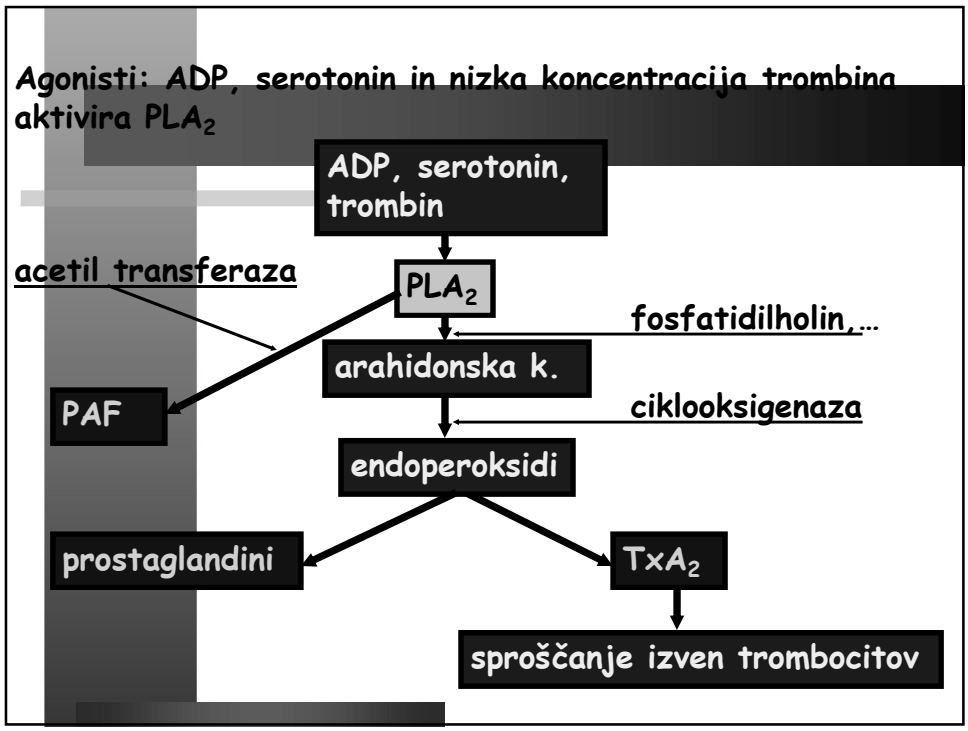
Trombociti imajo tri pomembne funkcije v hemostazi:

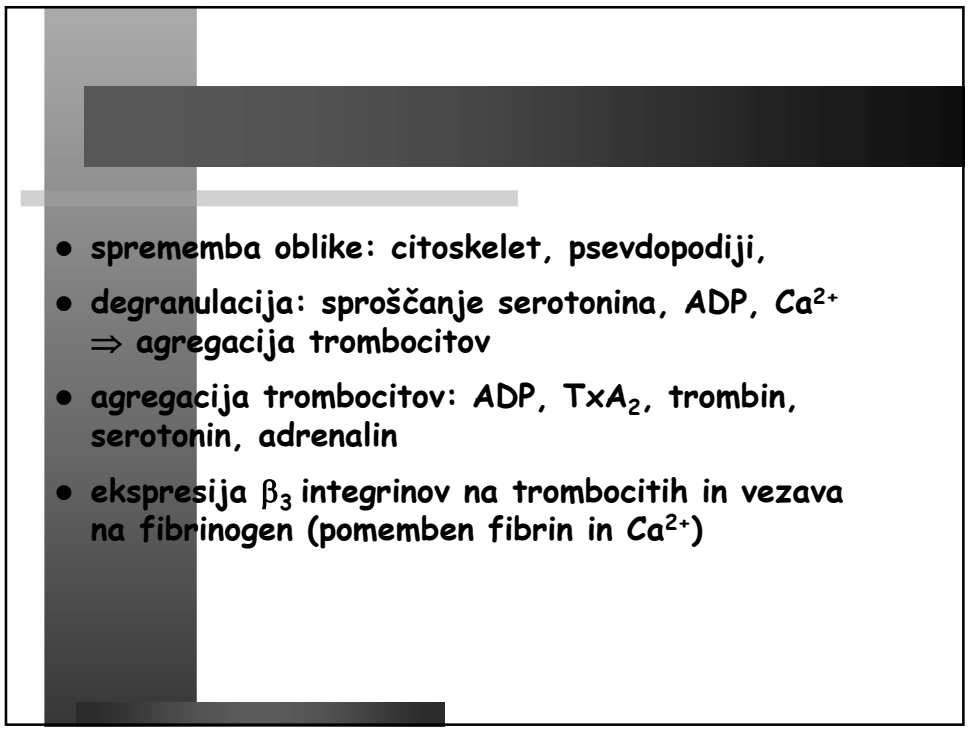
- tvorba trombocitnega zamaška (uspešna pri manjših poškodbah)
- po aktivaciji trombocitov pride do izražanja negativno nabitih fosfolipidov, ki vežejo določene koagulacijske faktorje in pospešijo koagulacijo
- prisotnost trombocitov sodeluje pri ohranjanju žilne integritete (endotelij je občutljiv na motnje v primeru trombocitopenije)

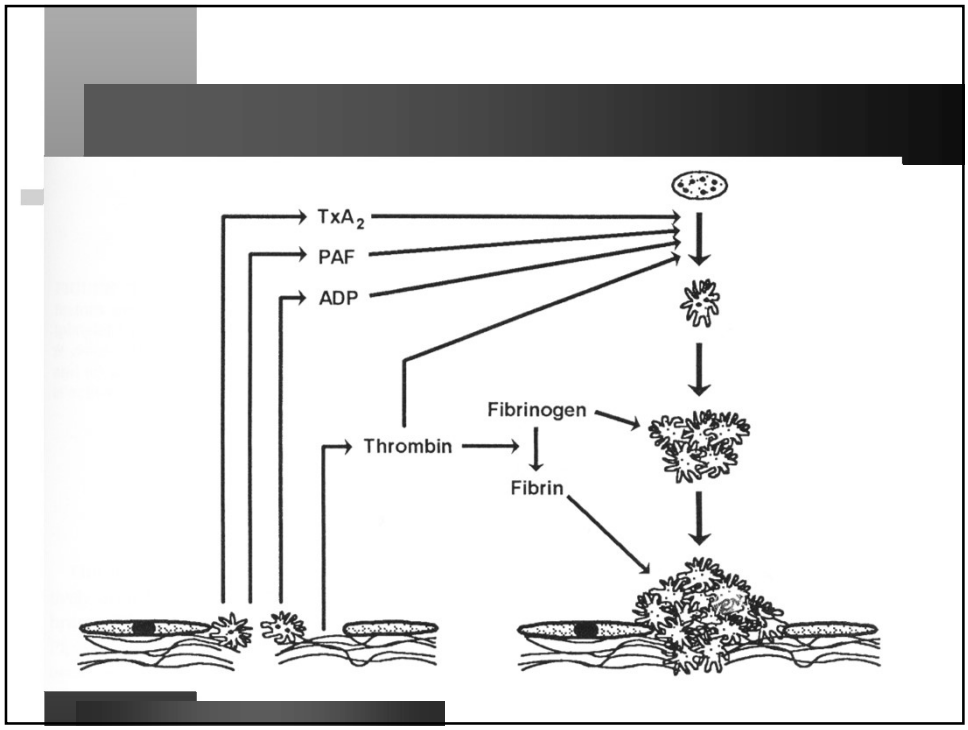
Aktivacija trombocitov

- adhezija trombocitov na poškodovani površini
- [illegible]




Agonisti: ADP, serotonin in nizka koncentracija trombina aktivira PLA2
ADP, serotonin, trombin
acetil transferaza
PLA2
fosfatidilholin,...
arahidonska k.
PAF
ciklooksigenaza
endoperoksidi
prostaglandini
TxA2
sproščanje izven trombocitov


• sprememba oblike: citoskelet, psevdopodiji,
• degranulacija: sproščanje serotonina, ADP, Ca2+ ⇒ agregacija trombocitov
• agregacija trombocitov: ADP, TxA2, trombin, serotonin, adrenalin
• ekspresija β3 integrinov na trombocitih in vezava na fibrinogen (pomemben fibrin in Ca2+)



Trombocitopenija

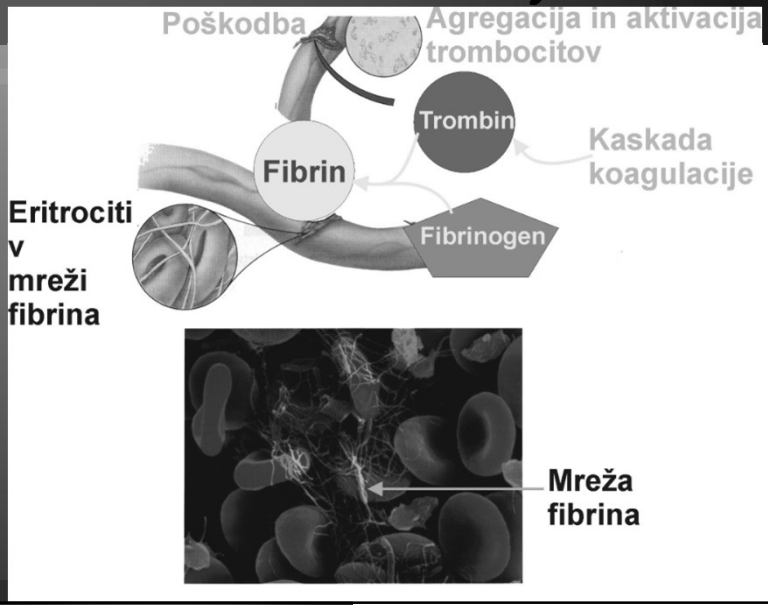
- zmanjšano nastajanje:
  - hipoplazija, aplazija kostnega mozga
  - avtoimuno obolenje (mehanizem večinoma neposreden-propad trombocitov)
- povečana poraba trombocitov (tvorba strdkov)
  - motnje, ki povzročijo DIC, poškodba žil (vaskulitis)
- pohitreno propadanje
  - avtoimuna trombocitopenija (trombocitemična purpura pri psih), sekundarna trombocitopenija (zdravila)
  - heparin *i.v.*: konji: morda imunsko povzročena trombocitopenija-vezava na trombocite PF4 komponento in odstranitev
  - bakterijske, virusne, rikecijske in protozojske infekcije; npr. *Ehrlichia canis, platys* (psi)

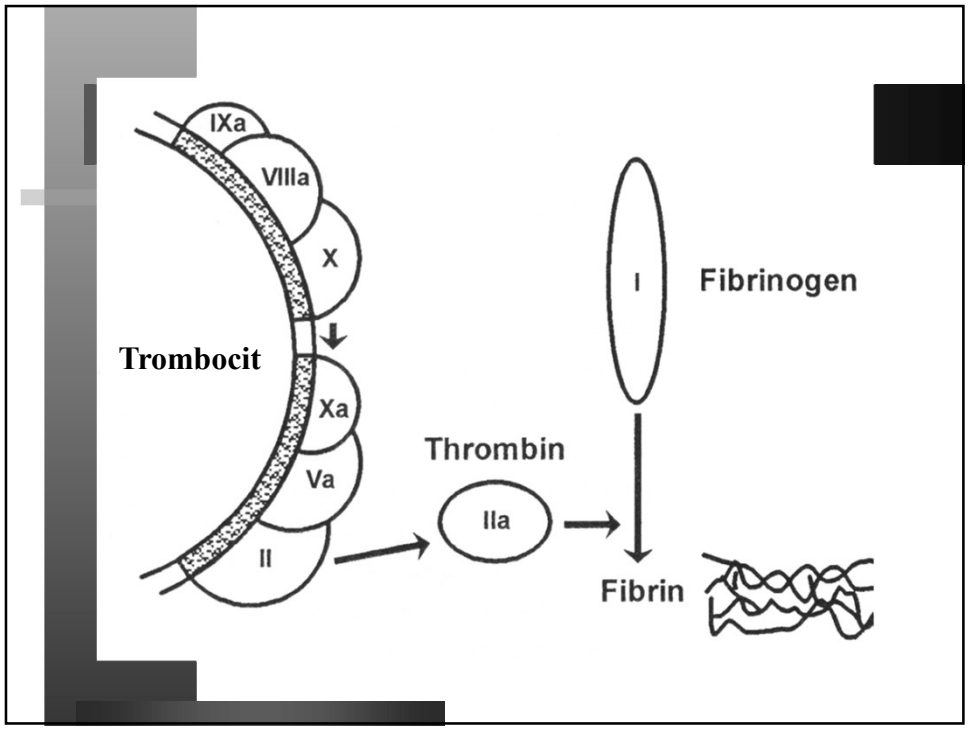
- sekvestracija trombocitov:
  - splenomegalija (prirojene hemolitične anemije, infekcije, vnetja, kongestija), hipotermija
- obsežne zunanje krvavitve:
  - večja akutna krvavitev: transfuzija skladiščene krvi

Motene funkcije trombocitov (trombocitopatije)

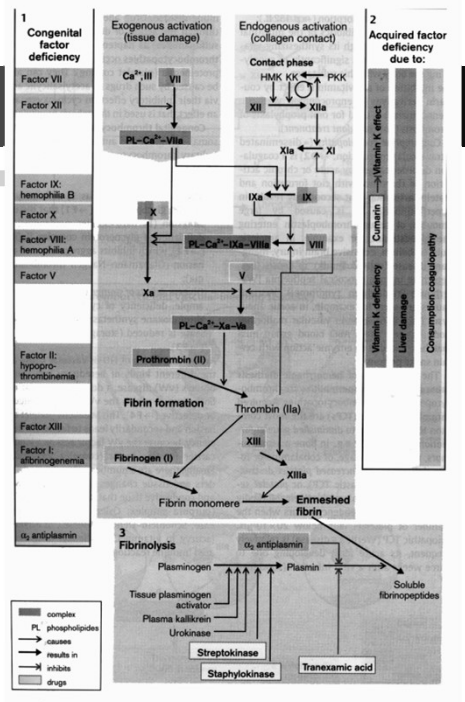
- pridobljene motnje funkcije trombocitov: antihistaminiki, lokalni analgetiki, halotan, antibiotiki: motnje v agregaciji
- Chédiak-Higashi sindrom (mačka, govedo, miš); zmanj. agregacija (ADP, serotonin ↓)
- prirojene motnje: trombocitopatije: zmanjšano število zrnc v citosolu (nekatere pasme psov)
- von Wilebrandovo obolenje: prirojena znižana koncentracija vWF (najbolj pogosto pri psih (najpogostejša prirojena motnja hemostaze) nato pa prašič, simental govedo): podaljšana krvavitev-počasnejša adhezija trombocitov (gingivalne krvavitve, epistaksis, hematurija) normalni rezultati koag.testov in normalna konc. trombocitov!!!!

Mehanizem strjevanja krvi (sekundarna hemostaza)





Kaskadna teorija koagulacije



Motnje v I. fazi koagulacije

- sprememba št. in/ali funkcionalnosti trombocitov
- zmanjšana koncentracija ali odsotnost faktorjev koagulacije (hemofilije)
- delovanje inhibitornih snovi

Prirojene motnje

Hemofilija A (psi, prašiči); x-kromosom vezano recesivno dedovanje

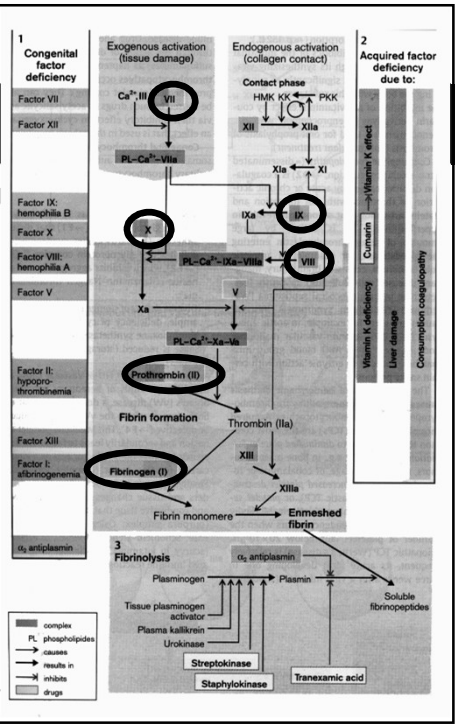
Hemofilija B (psi); x kromosom vezano recesivno dedovanje

Pomanjkanje VII (psi)

Pomanjkanje X faktorja (psi); pogubne krvavitve

Pomanjkanje faktorja II: nagnjenost k krvavitvi-psi

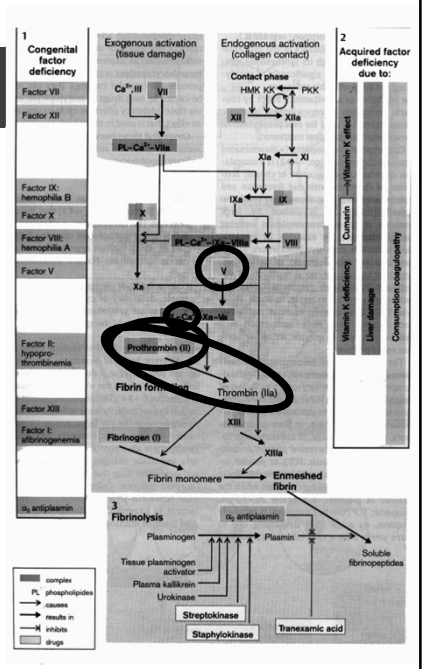
Pomanjkanje faktorja I: nagnjenost k krvavitvi-psi, koze



Motnje v II. fazi koagulacije

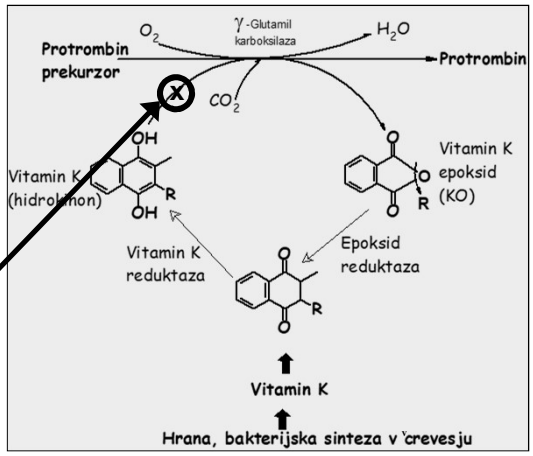
Pridobljene hipoprotrombinemije:

- pomanjkanje vitamina K
- zastrupitev z dikumaroli
- poškodbe jeter



Pomanjkanje vitamina K

- **Pomen vitamina K:**
  - pomemben za nastanek nekaterih funkcionalnih faktorjev koagulacije (II, VII, IX, X, XIII, kininogen)
- **Vzroki:**
  - pomanjkanje v hrani (perutnina), uničenje bakterijske mikroflore, obstruktivna zlatenica, malabsorbcija, ipd.
- Dikumaroli-so kompetitivni zaviralci vitamina K



Zastrupitve z dikumaroli

Melilotus officinalis

- **Vzroki:**
  - **antikoagulantna terapija**
  - **rodenticidi?; hiperkalcemija?**
  - **gnitje medene detelje, silaža (plesniva detelja) ali nepravilno siliranje (predvsem pri govedu); kumarin- (dimerizacija, oksidacija) → dikumarol- antagonist vit. K**
  - **Znaki zastrupitve (20-30 mg/kg sena): petehije, ehimoze, hematomi**

Polovična življenska doba faktorjev koagulacije

I	Fibrinogen	Half-life (h):	96
II ^{K}	Prothrombin		72
III	Tissue thromboplastin		
IV	Ionized calcium (Ca^{2+})		
V	Proaccelerin		20
VII ^{K}	Proconvertin		5
VIII	Antihemophilic factor A		12
IX ^{K}	Antihemophilic factor B; plasma thromboplastin component (PTC); Christmas factor		24
X ^{K}	Stuart–Prower factor		30
XI	Plasma thromboplastin antecedent (PTA)		48
XII	Hageman factor		50
XIII	Fibrin-stabilizing factor (FSF)		250
–	Prekallikrein (PKK); Fletcher factor		
–	High-molecular-weight kininogen (HMK); Fitzgerald factor		

Ostali vzroki za motnje v II. fazi koagulacije

- disfunkcije jeter (ciroza, portalna hipertenzija, zastrupitev z trikloretanom, ipd.)
- manjša aktivnost Ca^{2+} v plazmi (listje repe- oksalna k. – kompleks s Ca^{2+}).

Motnje v tretji fazi koagulacije (*Pretvorba fibrinogena v fibrin*)

- hipofibrinogenija
- afibrinogenija
- <u>Vzroki:</u>
  - prirojeni (redko)
  - pridobljeni: poškodbe jeter, aktivacija fibrinolize

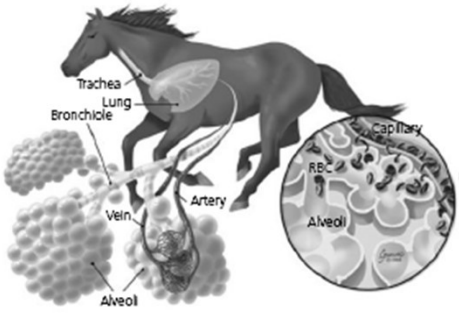
Hemoragične diateze (*nagnjenost k težko ustavljivim krvavitvam*)

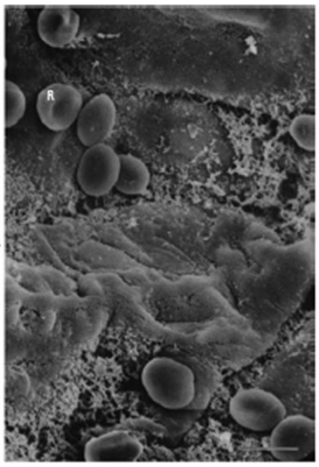
- **Trije osnovni vzroki za nagnjenost k krvavitvi:**
  - **poškodba žil (vaskularna hem. diateza)**
  - **trombocitopenija in trombocitopatije (trombocitna hemoragična diateza)**
  - **motnje v koagulaciji krvi (plazma hemorag. diateza)**

Poškodba žil

- **<u>Vzroki za povečano prepustnost kapilar:</u>**
  - **bakterijski toksini**
  - **alergijske reakcije (*morbus maculosus*); imunski kompleksi + zmanjšano število trombocitov?**
  - **C-avitaminoza**
  - **prirojena nagnjenost k krvavitvam pri polnokrvnih konjih (tekmovalni konji);** Exercise-induced pulmonary hemorrhage (EIPH)

Pljučni krvni tlak:
- v mirovanju: 36 ± 9 mm Hg
-max. obremenitev: > 120 mmHg





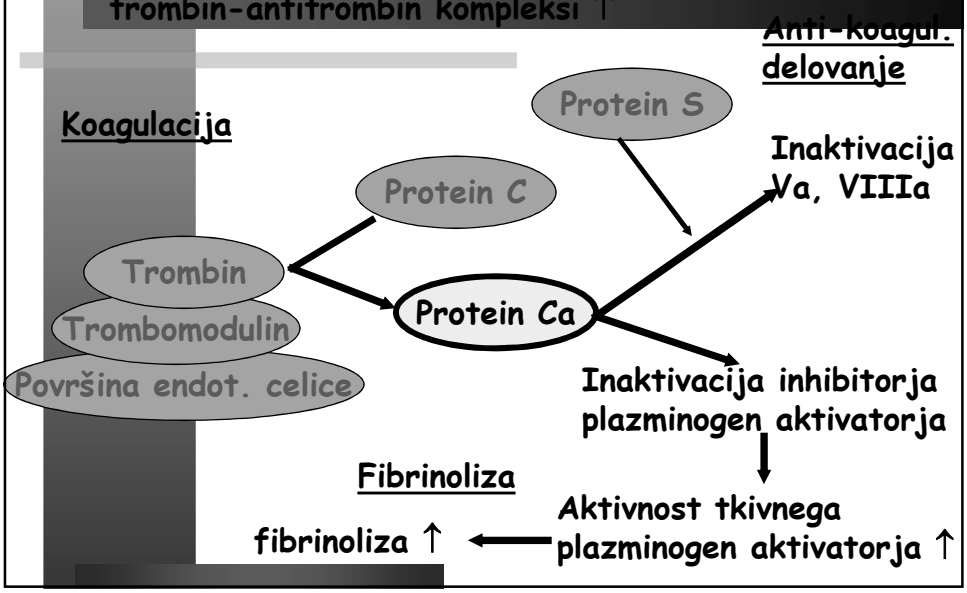
Pridobljene motnje koagulacije

Hiperkoagulotibilnost (povečana nagnjenost k koagulaciji, ne da bi se pojavili klinični znaki tromboze ali depozicija fibrina); trombofilija

Vzroki (prirojena ali pridobljena trombofilija):

- začetni vzroki, ki vodijo v DIC
- nefrotski sindrom pri psih (antitrombin III pomanjkanje)
- pomanjkanje proteina C in S
- anti-fosfolipidna protitelesa: rezultat je hiperkoagulatibilnost, ki ji lahko sledi tromboza (protitelesa imenovana lupus antikoagulant; sistemski *lupus eritematozus*)

- pomanjkanje proteina C (prirojena motnja pri konjih)
- hude kolike: antitrombin III in protein C ↓, trombin-antitrombin kompleksi ↑



Tromboza

- Patogeneza:
  - poškodba endotelija
  - motnje v krvnem obtoku-staza, turbolenten pretok
  - hiperkoagulativni pogoji (npr. pomanjkanje AT III, proteina C)

Pojav npr. pri psih pri obolenjih srca, hiperadrenokorticizmu, glukokortikoidi-zdravljenje, lokalno poškodbe endotelija, avtoimuna hemolitična anemija.

Nagnjenost k intravaskularnemu strjevanju krvi (DIC)

Gre za akutno ali kronično difuzno trombozo in aktivacijo trombina intravaskularna koagulacija v malih žilah (je sekundarna motnja) ki ji sledi difuzna sekundarna fibrinoliza

Vzroki: je sekundarna motnja: tkivna hipoksija in poškodba organa

Osnovni mehanizem: vstop tkivnega tromboplastina v žile

V patogenezi so pomembni dejavniki:
- zmanjšana hitrost pretoka krvi
- poškodbe intime

Se pojavlja pri:
- šoku
- septikemiji
- prehodu tkivnega tromboplastina v žile (poškodbe možganov, levkemija, sepsa, novotvorbe, ipd)
- anevrizmi (aorta), nekateri strupi kač, ipd.
- intravaskularni hemolizi, nekaterih obolenjih jeter

Klinični znaki pri motnjah v hemostazi- splošno

- krvavitev; prekomerna, neznan vzrok
- difuzna kožna ali sluznična sprememba barve, ki je posledica krvavitev in edem - poškodba žil
- petehije ali ehimoze, epistaxis; trombocitopenija, poškodba žil
- prirojene napake trombocitov; mladi psi-epistaksis, krvavitve iz sluznic
- spontani hematomi, hemarthrosis; motnje v koagulaciji

Telesne tekočine in njih spremembe

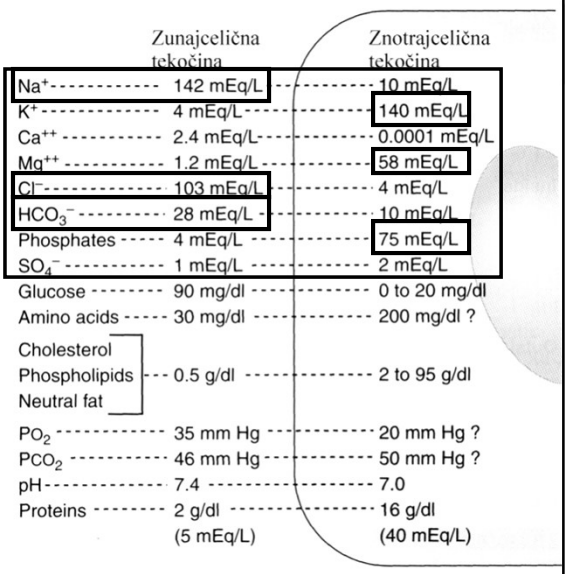
Namen

- razporeditev in volumen telesnih tekočin
- mehanizmi regulacije tekočin in motnje
- motnje v razporeditvi tekočin (edem)
- NaCl in bilanca vode
- Motnje v acidobaznem ravnotežju

Razporeditev vode v organizmu

- <u>Je odvisna od:</u>
  - vrste živali, starosti ↓, zamaščenosti ↓ ipd.
  - predstavlja: 60-70 % telesne mase
  - 2/3 (~ 40-50 %) znotrajcelična tekočina
  - 1/3 (~ 20 %)
    - 15 % intersticijska, limfatična tekočina
    - 5 % krvna plazma
- transcelularna: (1-2 %) cerebrospinalna, sekreti, intraperitonealna, plevralna, intraokularna, ipd.

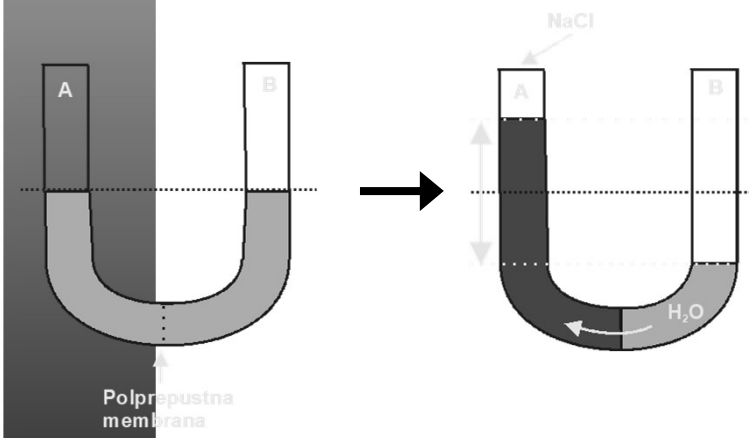
Najpomembnejši elektroliti in neelektroliti ter njihova razporeditev



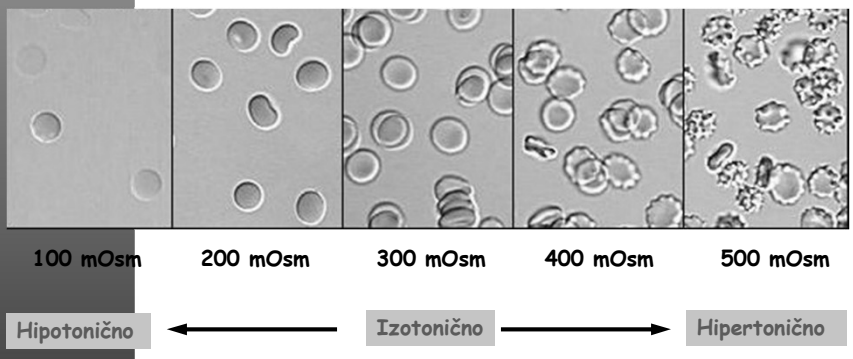
Gibanje vode med telesnimi oddelki

- Voda prosto prehaja prek vseh telesnih membran
- Razporeditev vode je kontrolirana z:
  - ozmotskim tlakom (odvisen samo od št. delcev in možnosti zadrževanja v telesnem oddelku); v zunajceličnih tekočinah je najpomembnejši Na^+ in Cl^- (predstavlja 90 % vseh delcev)
  - hidrostatskim tlakom (minutni volumen)

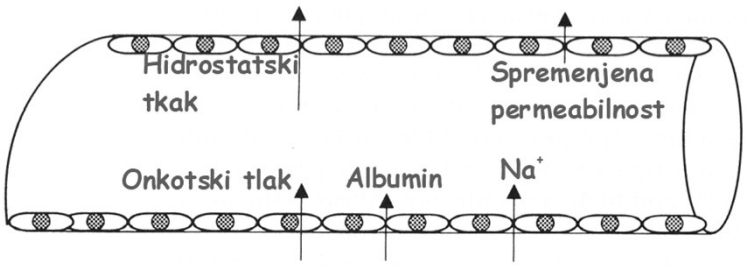
Ozmotski in hidrostatski tlak



Gibanje tekočine med intersticijskim in znotrajceličnim prostorom-ozmolarnost!

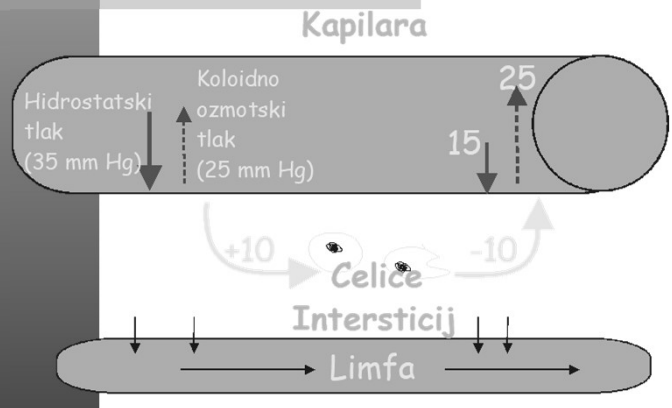


Gibanje tekočine med intravaskularnim in intersticijskim prostorom



Za volumen plazme:
- **najbolj pomemben je Na^+**
- **albumin-manj pomemben-padec do 50 % v plazmi-zmanjšanje onkotskega tlaka (klinična manifestacija kot edem**

Gibanje tekočine med intravaskularnim in intersticijskim prostorom



Starlingov zakon kapilar

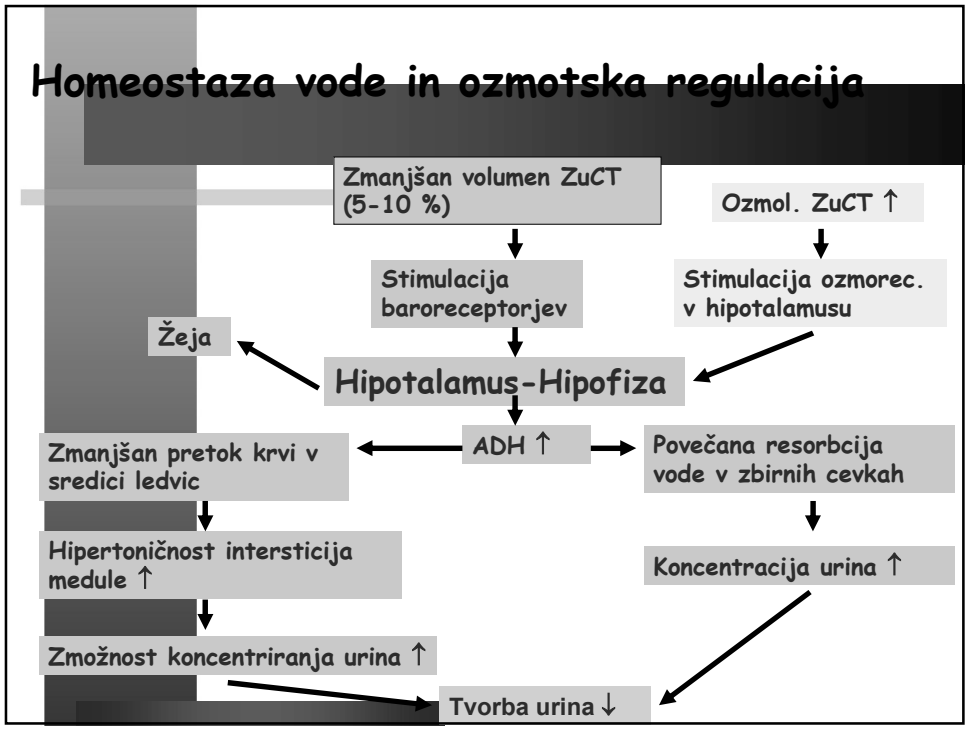
Regulacija (homeostaza) tekočin in elektrolitov

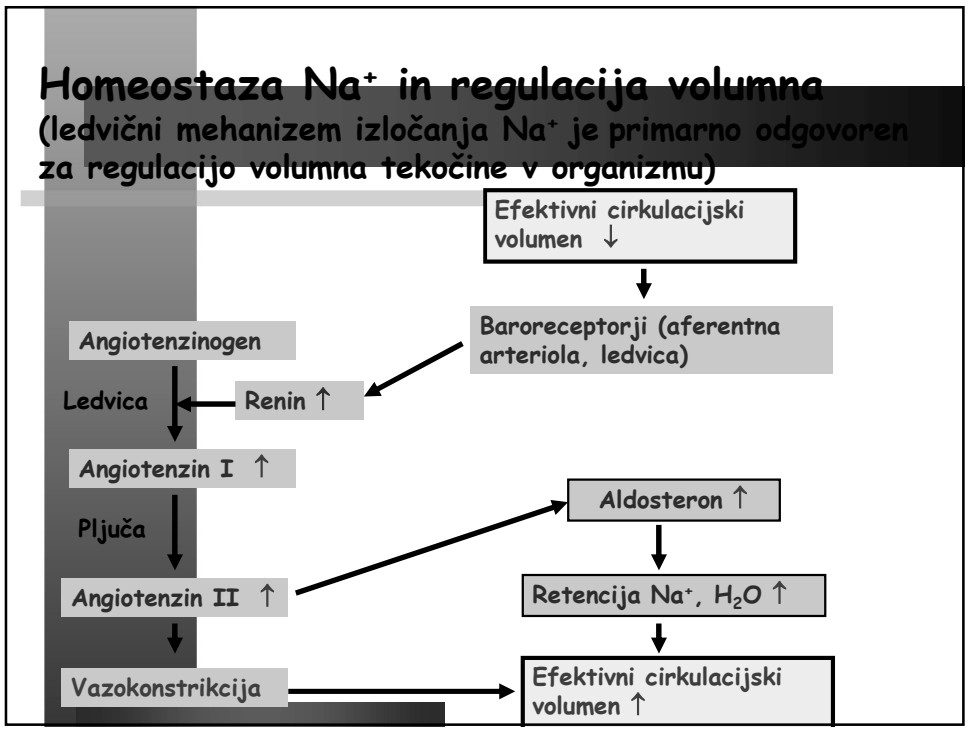
V regulacijo elektrolitov, ozmotsko koncentracijo in skupno količino vode v organizmu so vključeni:

- ledvica!
- kardiovaskularni sistem
- hipofiza
- obščitnice
- nadledvični žlezi
- pljuča

Na^+ in H_2O

- regulacija obeh je medsebojno povezana
- različni mehanizmi regulacije obeh, ki se prekrivajo
- Bilanca vode:
  - Primarno regulirana z (izoozmotska regulacija):
    - žejo
    - ADH
- Bilanca Na+:
  - Primarno regulirana z aldosteronom (volumenska regulacija):
    - vzdrževanje volumna zunajceličnih tekočin
    - perfuzija tkiv


Homeostaza vode in ozmotska regulacija
Zmanjšan volumen ZuCT (5-10 %)
Ozmol. ZuCT ↑
Stimulacija baroreceptorjev
Stimulacija ozmorec. v hipotalamusu
Žeja
Hipotalamus-Hipofiza
Zmanjšan pretok krvi v sredici ledvic
ADH ↑
Povečana resorbcija vode v zbirnih cevkah
Hipertoničnost intersticija medule ↑
Koncentracija urina ↑
Zmožnost koncentriranja urina ↑
Tvorba urina ↓


Homeostaza Na+ in regulacija volumna
(ledvični mehanizem izločanja Na+ je primarno odgovoren za regulacijo volumna tekočine v organizmu)
Efektivni cirkulacijski volumen ↓
Baroreceptorji (aferentna arteriola, ledvica)
Angiotenzinogen
Ledvica
Renin ↑
Angiotenzin I ↑
Pljuča
Aldosteron ↑
Angiotenzin II ↑
Retencija Na+, H2O ↑
Vazokonstrikcija
Efektivni cirkulacijski volumen ↑

Ozmoregulacija/volumenska regulacija

- mehanizmi, ki regulirajo ozmolarnost in volumen so različni
- ozmolarnost je določena z razmerjem med vodo in topljenci, zunajcelični volumen pa z absolutno količino Na^+ in H_2O
- spremembe v ozmolarnosti plazme → ozmoreceptorji → ADH, žeja (sprememba samo bilance vode; Na^+ nespremenjen)
- volumenska regulacija (primarno je regulirano izločanje Na^+)
- prekrivata se le v hipovolemičnem stimulusu sekrecije ADH

Razporeditev elektrolitov in tekočine

Telesne tekočine in njih spremembe

Motnje v kvalitativni in kvantitativni sestavi tekočin so prisotne pri vseh sistemskih obolenjih in celo pri manjših lokalnih motnjah (poškodbah)

Najpogostejši vzroki za motnje v elektrolitski sestavi in bilanci vode so:

- bruhanje
- diareja
- poliurija

Tri osnovne skupine motenj v spremembi telesnih tekočin

- Spremembe ozmolarnosti (prizadenejo znotrajcelično tekočino); nesorazmerna izguba/povečanje Na^+ in H_2O
- Spremembe volumna (prizadenejo zunajcelično tekočino)
- Spremembe v sestavi tekočin; koncentracija večine ostalih ionov se lahko spremeni ne da bi se bistveno spremenila ozmolarnost

Spremembe v Na^+, kloridih in bilanci vode

Spremembe so lahko:

- izotonične
- hipertonične
- hipotonične

Motnje ozmolarnosti

- **Hipoozmolarnost ZuTC- hiponatriemija**
- **Hiperozmolarnost ZuTC- hipernatriemija**
- **Hiperozmolarnost ZuTC- hiperglikemija**

Ozmotske spremembe:

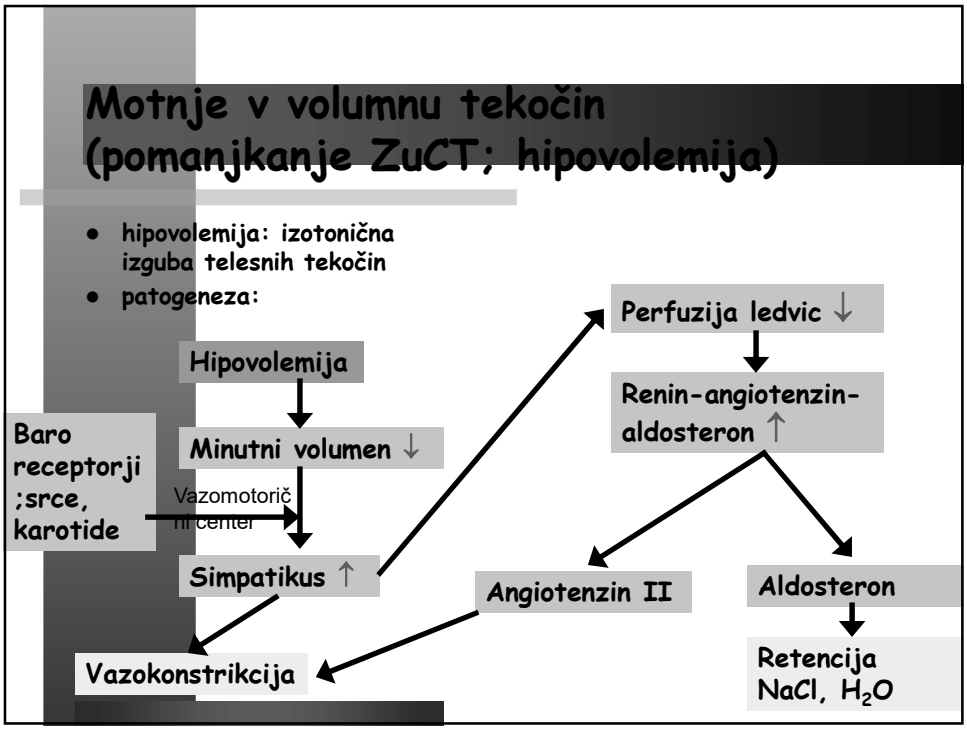
- **so primarno vezane na ZnCT**
- **hiponatriemija- prehod tekočine v celice**
- **hipernatriemija- prehod tekočine iz celic**

- **Motnje v ozmolarnosti: vplivajo na razporeditev tekočine med telesnimi oddelki**

Izotonične spremembe - izotonična izguba tekočine - hipovolemija

Število in tip elektrolitov ostane enak in tudi ozmolarnost

- **spremembe so vezane na ZuCT (npr. diareja-izoozmotske izgube-ni prehoda med ZnCT in ZuCT)**



Vzroki za izgube zunajcelične tekočine

1) Gastrointestinalne izgube:
   - Bruhanje
   - Diareja
   - Krvavitev
2) Izgube prek kože
   - Prekomerno znojenje
   - Obsežne opekline
3) Sekvestracija:
   - Peritonitis
   - Ascites
   - Pleuritis
   - Hipoalbuminemija
   - Intestinalna obstrukcija
   - Pankreatitis
   - Poškodbe
4) Ledvica:
   - Nefritis z večjo izgubo Na+
   - Predoziranje diuretikov
   - Ozmotska diureza: - diabetična glukozurija
     - mannitol
   - Pomanjkanje aldosterona: - Addisonovo obolenje
     - Hipoaldosteronizem

Izotoničen presežek tekočine

- prekomerna *i.v.* aplikacija raztopin
- hiperaldosteronizem
- kortikosteroidi

Posledica:

- hipervolemija
- povečan sistemski tlak
- relativna hipoproteinemija
- povečan hidrostatski tlak
- nastanek edemov
- odpoved srca

Motnje v volumnu tekočin (hipervolemija)

- Na^+ (↑), sekundarno H_2O (↑) → edem

EDEM (generalizirani intersticijski edem)

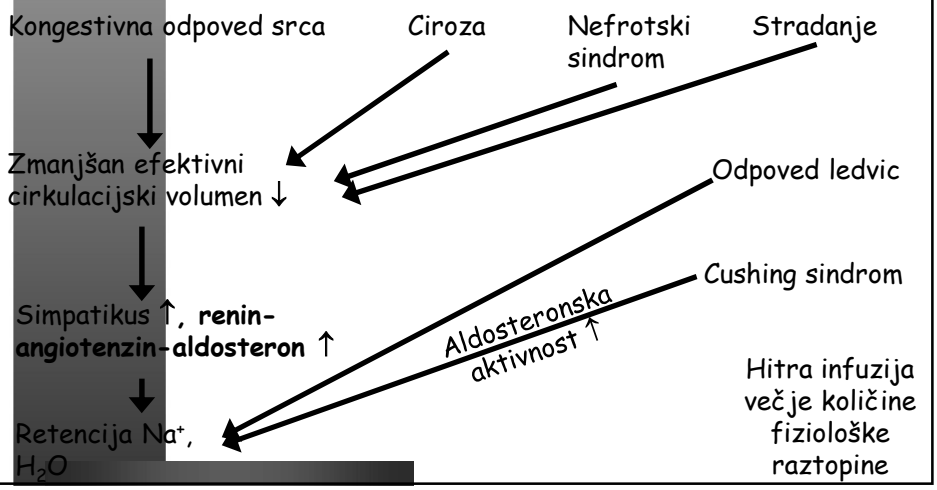
Najpogostejši vzroki:

- kongestivna odpoved srca
- nefrotski sindrom
- ciroza jeter

Edem-prekomerno nabiranje tekočine v intersticiju (štirje primarni vzroki za nastanek)

- povečan hidrostatski tlak v kapilarah (kongestivna odpoved srca; retencija vode in Na^+)
- zmanjšan onkotski tlak plazme (ciroza, nefrotski sindrom)
- povečana prepustnost kapilar (vnetje, poškodba); povečan onkotski tlak tekočine v intersticiju
- limfatična obstrukcija, povečan intersticijski onkotski tlak

Patogeneza edemov pri



Tretiranje

- popuščanje srca: digitalis, diuretiki, zmanjšan vnos soli
- ciroza: diuretiki, zmanjšan vnos soli
- nefrotski sindrom: kortikosteroidi-zmanjšanje izločanja albuminov-korekcija hipoalbuminemije
- stradanje-vnos beljakovin

Hipotonične spremembe

- ozmolarnost zunajcelične tekočine je manjša od normalne
- največkrat vzrok: pomanjkanje Na^+ (hiponatriemija)
- lahko tudi presežek vode

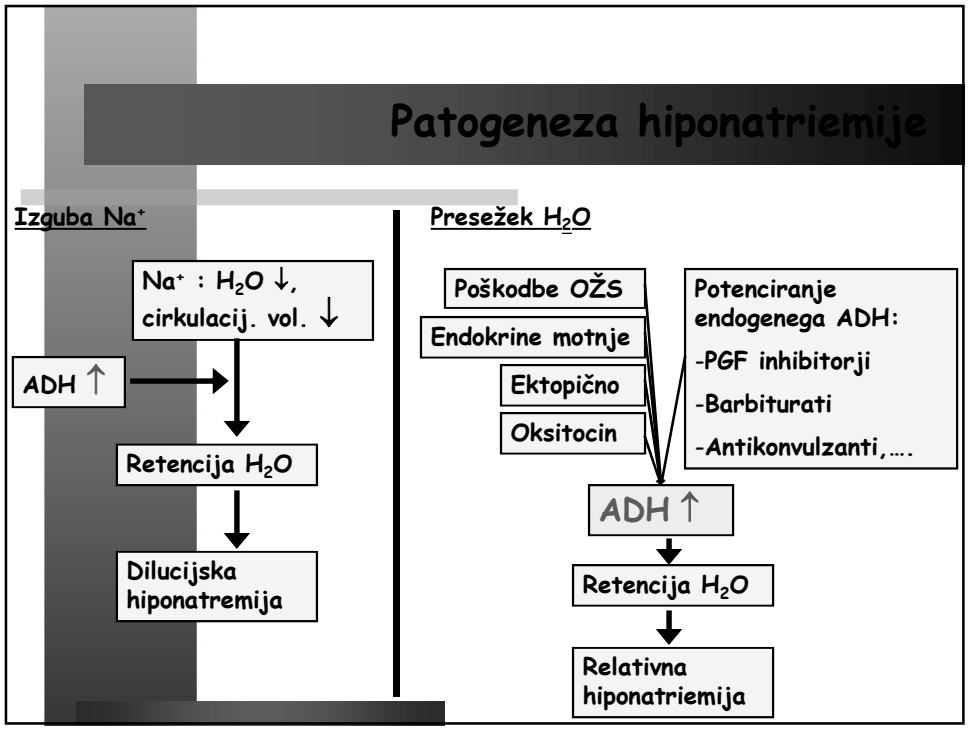
Hiponatriemija (motnje v ozmolarnosti tekočin)

- koncentracija serumskega Na^+ pod 135 mmol/L
- osnovna primarna mehanizma:
  - retencija vode (dilucijska hiponatriemija, 'intoksikacija z vodo')
  - izguba Na^+ (hipovolemija)
- Vzroki:

Vzroki za hiponatriemijo:

1) - Dolgotrajna terapija z diuretiki
   - Prekomerna izguba prek prebavil
   - Odpoved ledvic
   - Addisonovo obolenje
2) - Zmanjšano izločanje vode:
   - Kongestivna odpoved srca, ciroza, nefrotski sindrom, odpoved ledvic
   - Prekomerna infuzija hipotoničnih raztopin
   - Psihogena polidipsija
3) Hiponatriemija (brez hipoosmolarnosti)
   - Hiperglikemija
   - Manitol

Vrste hiponatremije:
- Z izgubo zunajcelične tekočine
- Normalni volumen zunajcelične tekočine
- Presežek zunajcelične tekočine- edemi



Presežek vode (relativna hiponatremija)

Vzroki:

- pomanjkanje tekočine; psihogena polidipsija (intoksikacija z vodo)
- infuzija raztopin glukoze-pri odpovedi ledvic, kongestivni odpovedi srca
- zmanjšana tvorba urina
- prekomerno izločanje ADH (bolečina, strah, analgetiki, anestetiki, akutne infekcije)

Tretji tip hiponatriemije

- izjema, ko hiperozmolarnost pomeni hiponatriemijo!
- akumulacija ozmotsko aktivnih snovi v krvi
- npr. hiperglikemija, manitol; Na+ se razredči →s premikom znotrajcelične tekočine ekstracelularno

Posledice

- prehod vode v celice (celični edem)
- hipovolemija (pomanjkanje Na^+)
- hipervolemija-dilucijska hiponatremija
- edem nevronov, ostale celice
- edemi, ascites (hipervolemija)
- motnje v depolarizaciji in repolarizaciji
- nevrološki znaki

Hiperosmolarne motnje (hipernatriemija)

- Koncentracija Na+ v serumu nad 145 mmol/L
- Vzroki:

Vzroki za hipernatriemijo:

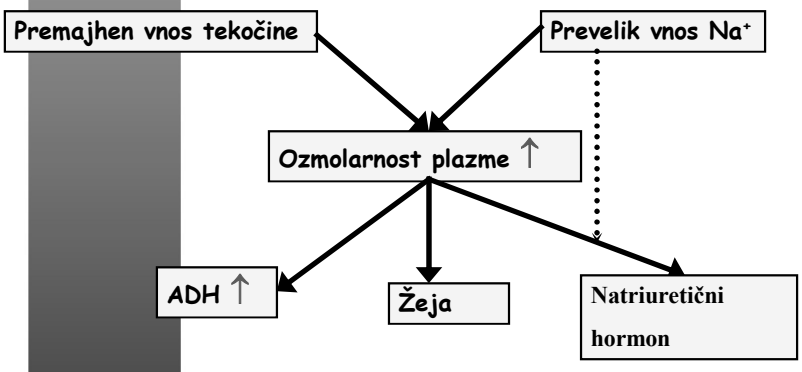
1) Nezadostno pitje tekočine
   - Nezmožnost zaznave občutka za žejo (komatozne živali)
   - Nezmožnost požiranja (centralni, periferni vzroki)
2) Prekomerna izguba H_2O
   - Ledvica: - Diabetes insipidus
     - Ozmotska diureza (glukozurija, povišana urea v plazmi)
   - Izven ledvic: - Vročina, prekomerno znojenje
     - Opekline
     - Hiperventilacija
     - Nekatere vrste diarej
3) Povečan vnos Na^+
   - Prekomerna uporaba i.v. raztopin Na^+
   - Prekomerno zaužitje
   - Utapljanje v morski vodi

Pomanjkanje vode - hipernatremija

- hipovolemija: deficit vode, pogosto izoozmolarna dehidracija (dehidracija-izguba samo vode → posledica hipernatriemija)
- hipertonična dehidracija (pomanjkanje pitne vode)
- komatozne živali
- hiperventilacija (povečana telesna T)
- pomanjkanje ADH

Znaki:
- žeja
- 'suha' koža
- koncentriran urin (pomanjkanje ADH?)
- elastičnost kože je zmanjšana

Patogeneza hipernatriemije



Posledice

- **znotrajcelična dehidracija**
- **hipervolemija (presežek Na^+)**
- **hipertonično stanje-ki je posledica izgube vode (dehidracija)-vodi v hipovolemijo**

Znaki:
- **žeja**
- **konvulzije**
- **pljučni edem (hipervolemija)**

Motnje v acido-baznem ravnotežju

Večina patofizioloških stanj povzroča motnje v acido-baznem ravnotežju, ki so lahko celo bolj škodljive, kot sam bolezenski proces; so pogost kliničen problem!

Pomen organov v regulaciji acidobaznega ravnotežja

Pljuča:

- presnova maščob, OH in beljakovin za energijo-tvorba velike količine CO_2
- (eritrocit: $CO_2+H_2O \Leftrightarrow H_2CO_3 \Leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$);
- pljuča obraten proces-izdiha se CO_2

Ledvica:

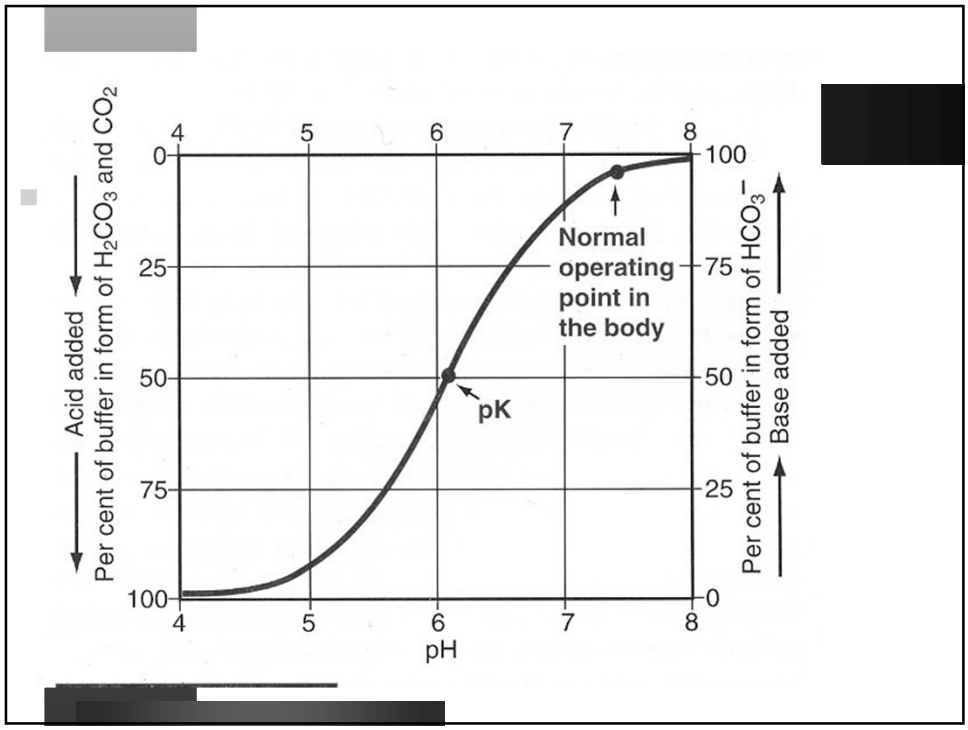
- nepopolna oksidacija: nastanek nehlapnih kislin-izločanje prek ledvic (fosforna, žveplena, klorovodikova in organske kisline); izločanje: izločanje H^+, resorbcija HCO_3^-, sinteza HCO_3^-

Pufri

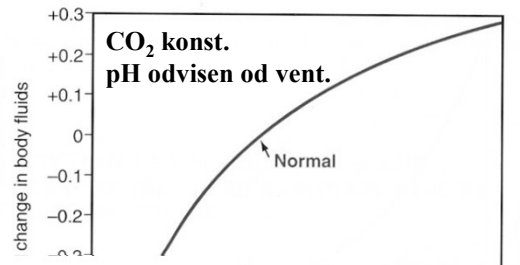
- Učinkovitost: koncentracija in pK
- Pufer + $H^+ \Leftrightarrow$ H Pufer

Štirje pufri so pomembni za ohranjanje ph:

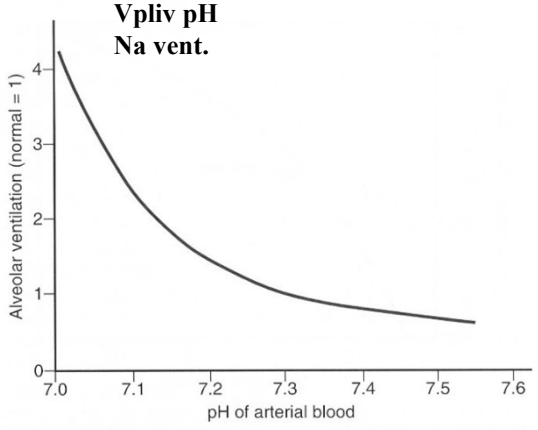
- Bikarbonatni (prispeva več kot 1/2)
- Fosfatni (Na_2HPO_4, NaH_2PO_4)
- Hb-Oksi-Hb
- Beljakovine (Pr^- in HPr)
- npr.
  - $HCO_3^- + H^+ \Leftrightarrow H_2CO_3$ (šibka kislina)

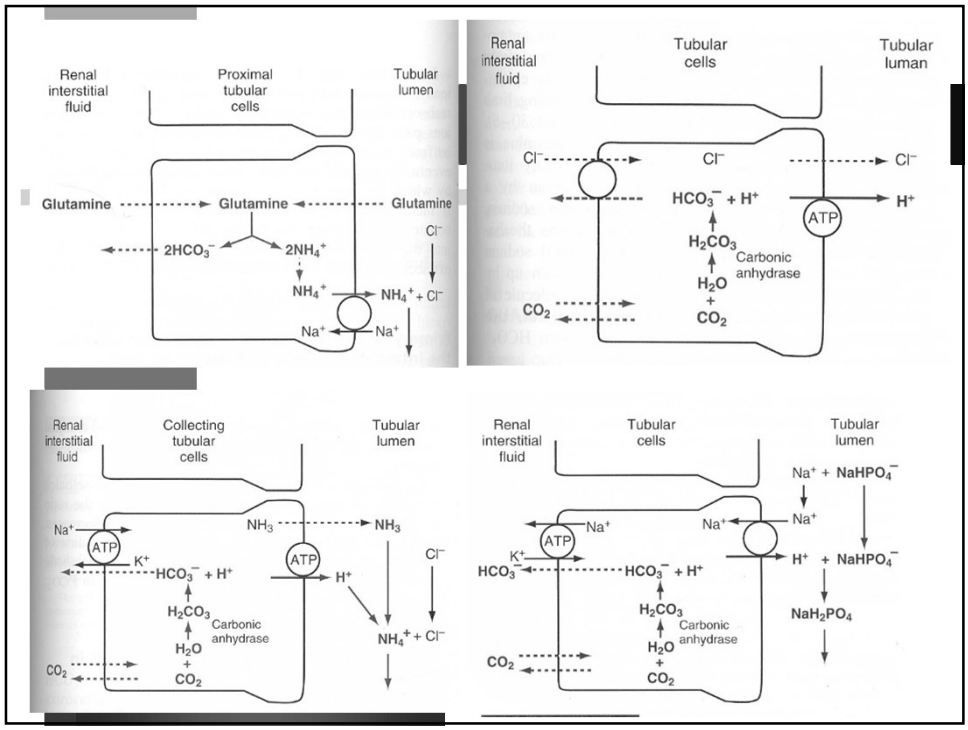


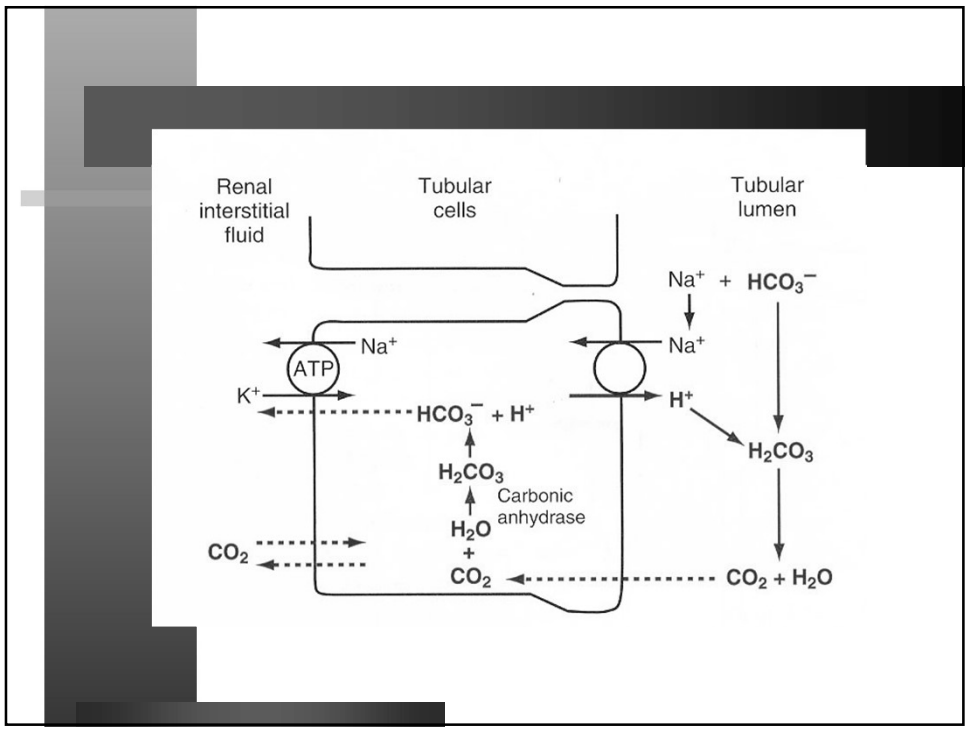
Pljuča



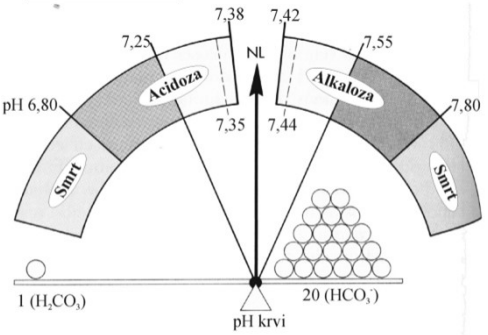
Vpliv pH
Na vent.




Renal interstitial fluid
Proximal tubular cells
Tubular lumen
Glutamine
Glutamine
Glutamine
2HCO3−
2NH4+
NH4+
NH4+ + Cl−
Cl−
Na+
Na+
Renal interstitial fluid
Tubular cells
Tubular luman
Cl−
Cl−
Cl−
HCO3− + H+
H+
ATP
H2CO3
Carbonic anhydrase
H2O + CO2
CO2
Renal interstitial fluid
Collecting tubular cells
Tubular lumen
Na+
ATP
K+
HCO3− + H+
NH3
NH3
ATP
H+
Cl−
NH4+ + Cl−
H2CO3
Carbonic anhydrase
H2O + CO2
CO2
Renal interstitial fluid
Tubular cells
Tubular lumen
Na+ + NaHPO4−
Na+
Na+
ATP
K+
HCO3−
HCO3− + H+
H+ + NaHPO4−
NaH2PO4
H2CO3
Carbonic anhydrase
H2O + CO2
CO2


Renal interstitial fluid
Tubular cells
Tubular lumen
Na+ + HCO3−
Na+
Na+
ATP
K+
HCO3− + H+
H+
H2CO3
H2CO3
Carbonic anhydrase
H2O + CO2
CO2
CO2 + H2O

Motnje v acido-baznem ravnotežju



- normalen pH= 7,40 +- 0,02 (1 SD) ali +- 0,05 (2 SD)
- pH pod 7,25 ali nad 7,55 ogroža osebek

- $[H^+]$=40 nM (pH=7,4); → 80 nM (pH=7,1)
  20 nM (pH=7,7)

Handerson-Hasselbach

$$pH = pK + \log \frac{HCO_3^-}{CO_2}$$

24 mEq/L

$$pH = 6{,}11 + \log \frac{20}{1{,}2} = 6{,}11 + 1{,}3 = 7{,}4$$

1,2 mEq/L

- motnje pH krvi, ko se razmerje med HCO_3^- (presnovno) / pCO_2 (respiratorno) spremeni
- pljuča: hitra kompenzacija motnje
- ledvica odgovorijo počasi v 12-24 urah (popolna kompenzacija v nekaj dnevih)
- meritve presežka baz (HCO_3^-): povečanje-presnovna alkaloza, zmanjšanje: presnovna acidoza
- meritve pCO_2: povečanje-respiratorna acidoza, zmanjšanje-respiratorna alkaloza

Acidoza

$pH = pK + \log \frac{HCO_3^-}{CO_2}$ Handerson-Hasselbach

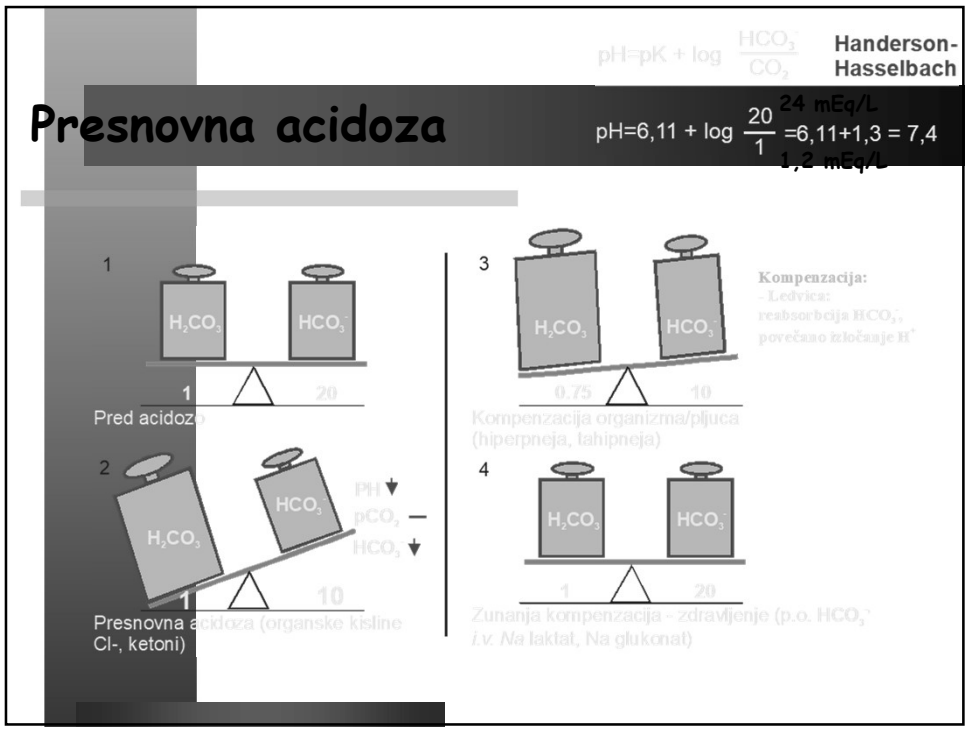
$pH = 6{,}11 + \log \frac{20}{1} = 6{,}11 + 1{,}3 = 7{,}4$ (24 mEq/L; 1,2 mEq/L)

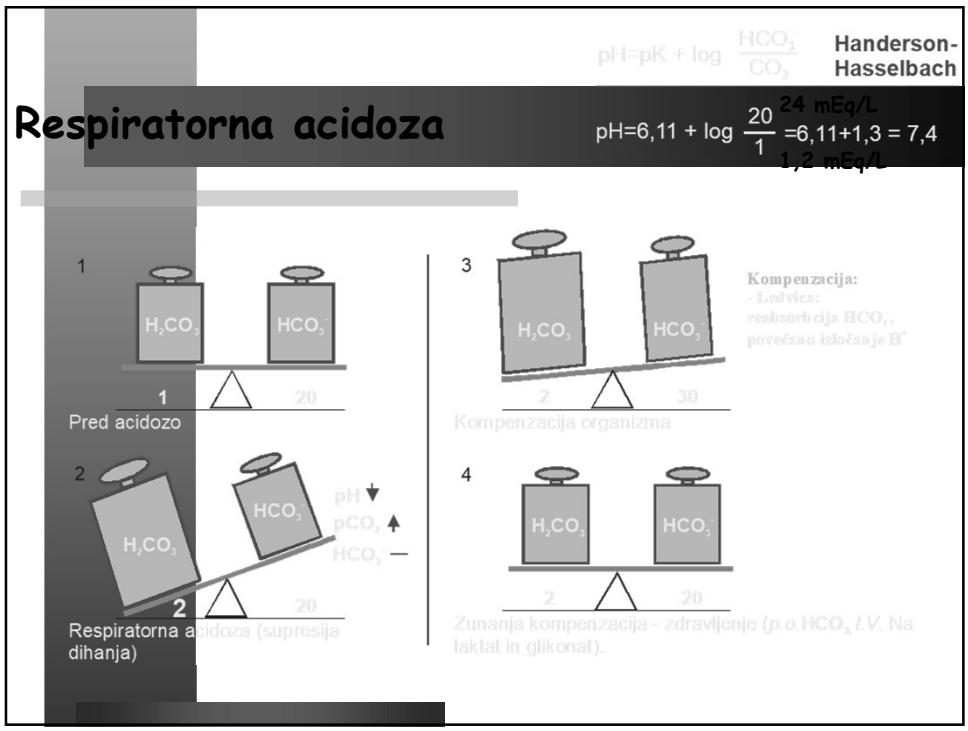
- **Kompenzirana (latentna; HCO_3^- : CO_2 = 20:1)**
- **Nekompenzirana (manifestna; HCO_3^- : CO_2 = < 20:1)**

- **Respiratorna acidoza (povišan pCO_2)**
- **Presnovna acidoza (HCO_3^- ↓)**

Vzroki:

- **Respiratorna acidoza (zmanjšana ventilacija):**
  - **Obstruktivna in restriktivna obolenja pljuč: npr. emfizem, edem, astma, pljučnica, ipd.**
  - **Zmanjšana vzdražnost centra za dihanje: morfin, eter, uremija, ipd.**
  - **Insuficienca srca: respiratorna in presnovna acidoza**
- **Presnovna acidoza:**
  - **Prekomerni fizični napori**
  - **Motnje presnove: npr. *diabetes mellitus*, stradanje, ketoza (npr. ketoacidoza pri govedu, ovce);** β-hidroksi maslena acetocetna kislina
  - **Hipoksija, anemije**
  - **Motnje v delovanju ledvic (zmanjšana resorbcija HCO_3^-)**
  - **Dolgotrajne diareje (izguba HCO_3^-)**
  - **Hiperkaliemija**
  - **Povečana proizvodnja ureje (p.o. NH_4Cl)**


Handerson-Hasselbach
pH=pK + log HCO3- / CO2
Presnovna acidoza
pH=6,11 + log 20/1 =6,11+1,3 = 7,4
24 mEq/L
1,2 mEq/L
1
H2CO3
HCO3-
1
20
Pred acidozo
2
pH ↓
pCO2 —
HCO3 ↓
1
10
Presnovna acidoza (organske kisline Cl-, ketoni)
3
H2CO3
HCO3-
0.75
10
Kompenzacija organizma/pljuca (hiperpneja, tahipneja)
Kompenzacija:
- Ledvica:
reabsorbcija HCO3-,
povečano izločanje H+
4
H2CO3
HCO3-
1
20
Zunanja kompenzacija - zdravljenje (p.o. HCO3- i.v. Na laktat, Na glukonat)


Handerson-Hasselbach
pH=pK + log HCO3- / CO2
Respiratorna acidoza
pH=6,11 + log 20/1 =6,11+1,3 = 7,4
24 mEq/L
1,2 mEq/L
1
H2CO3
HCO3-
1
20
Pred acidozo
2
pH ↓
pCO2 ↑
HCO3 —
2
20
Respiratorna acidoza (supresija dihanja)
3
H2CO3
HCO3-
2
30
Kompenzacija organizma
Kompenzacija:
- Ledvica:
reabsorbcija HCO3-,
povečano izločanje H+
4
H2CO3
HCO3-
2
20
Zunanja kompenzacija - zdravljenje (p.o.HCO3, I.V. Na laktat in glikonat).

Alkaloza

$pH = pK + \log \frac{HCO_3^-}{CO_2}$ Handerson-Hasselbach

$pH = 6{,}11 + \log \frac{20}{1} = 6{,}11 + 1{,}3 = 7{,}4$ (24 mEq/L; 1,2 mEq/L)

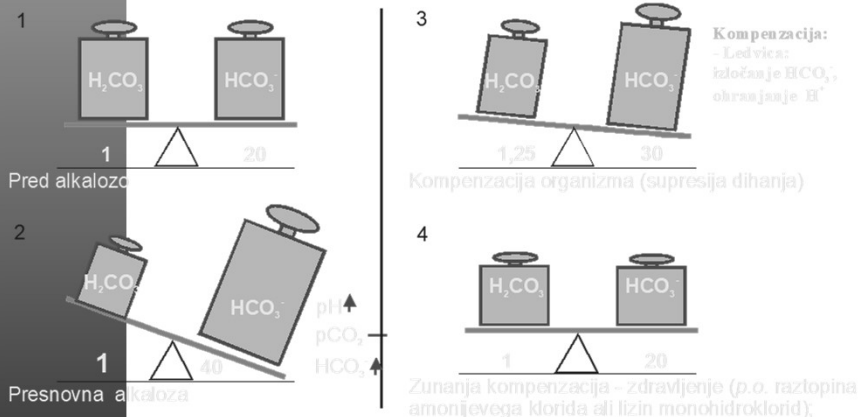
- Kompenzirana (latentna); HCO_3^- : CO_2 = 20:1)
- Nekompenzirana (manifestna) – (HCO_3^- : CO_2 => 20:1)

- Respiratorna alkaloza (znižan pCO_2)
- Presnovna alkaloza (HCO_3^- ↑)

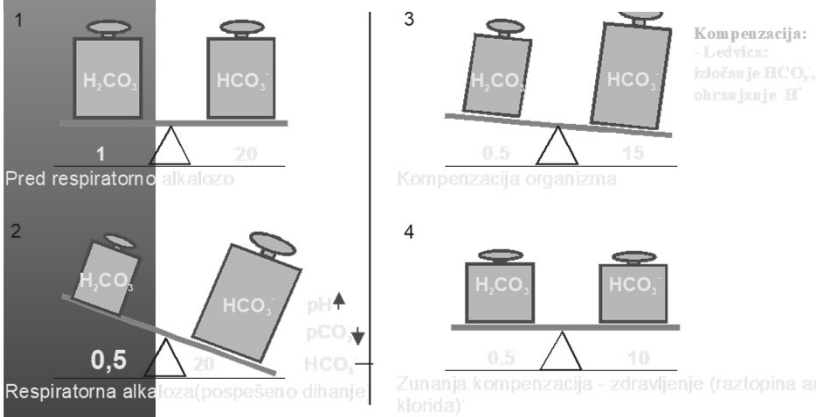
Vzroki:

- **Respiratorna alkaloza:**
  - Hiperventilacija:
    - zmanjšan minutni volumen srca
    - anemije, krvavitve
    - salicilati
    - strah
    - poškodbe respiratornih nevronov (vnetje, poškodbe, odpoved jeter)
- **Presnovna alkaloza:**
  - resorbcija večjih količin alkalnih snovi iz prebavil
  - hiperaldosteronizem
  - izgube večjih količin kislin (dolgotrajno bruhanje)
  - hipokaliemija

Presnovna alkaloza



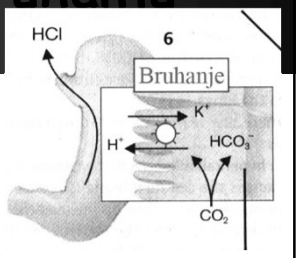
Respiratorna alkaloza



Hipokaliemija in presnovna alkaloza

- Kemični gradient za K^+ se poveča
- Hiperpolarizacija celic
- Stimulacija prehoda večje količine neg. nabitega HCO_3^-
- Npr. povečan prehod HCO_3^- iz tubolocitov prek $Na^+(HCO_3^-)_3$ kotransporta
- Posledična znotrajcelična acidoza stimulira luminalni Na^+/H^+: izločanje H^+ in sinteza HCO_3^- v proksimalnih ledvičnih cevkah
- Oba procesa vodita v zunajcelično sistemsko alkalozo

Presnovna alkaloza pri bruhanju



- Izguba H^+
- HCO_3- ostane v parietalnih celicah
- Hipovolemija:
  - Stimulacija Na^+/H^+ izmenjevalca (proksimalne ledvične cevke)
  - Aldosteron: povečana sekrecija H^+ v distalnih ledvičnih cevkah
  - Rezultat: 'hipovolemična' alkaloza

Analiza acido-baznih motenj

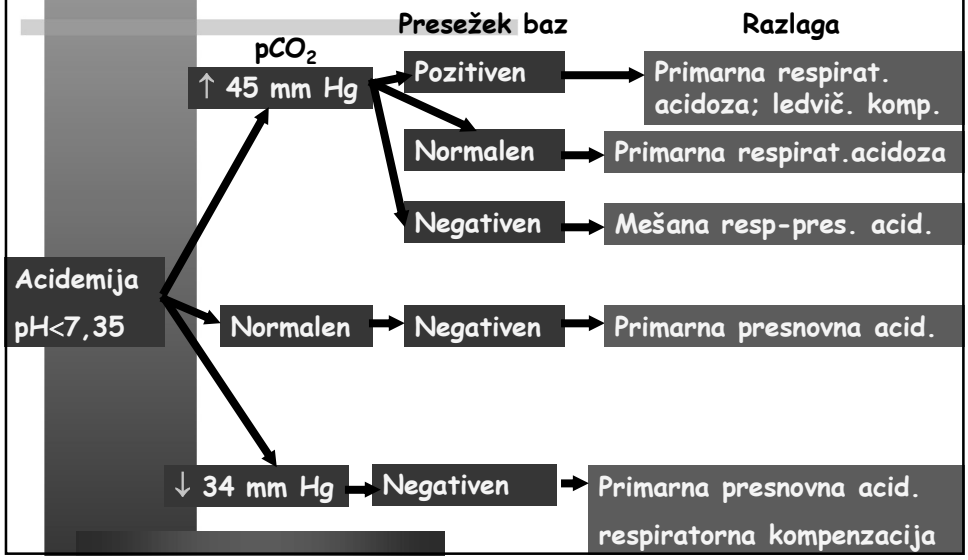
Presežek baz: definiran kot količina kisline (mmol) potrebne za vrnitev pH 1L krvi na normalen pH pri pCO_2 40 mmHg (5,3 KPa) (kakršnakoli sprememba pH zaradi pCO_2 je izločena); vrednost zrcali samo presnovno spremembo acidobaznega ravnotežja

- Presnovna alkaloza: dodatek kislin; pozitiven presežek baz
- Presnovna acidoza: odbitek kisline za vrnitev krvi na normalo; presežek baz je negativen

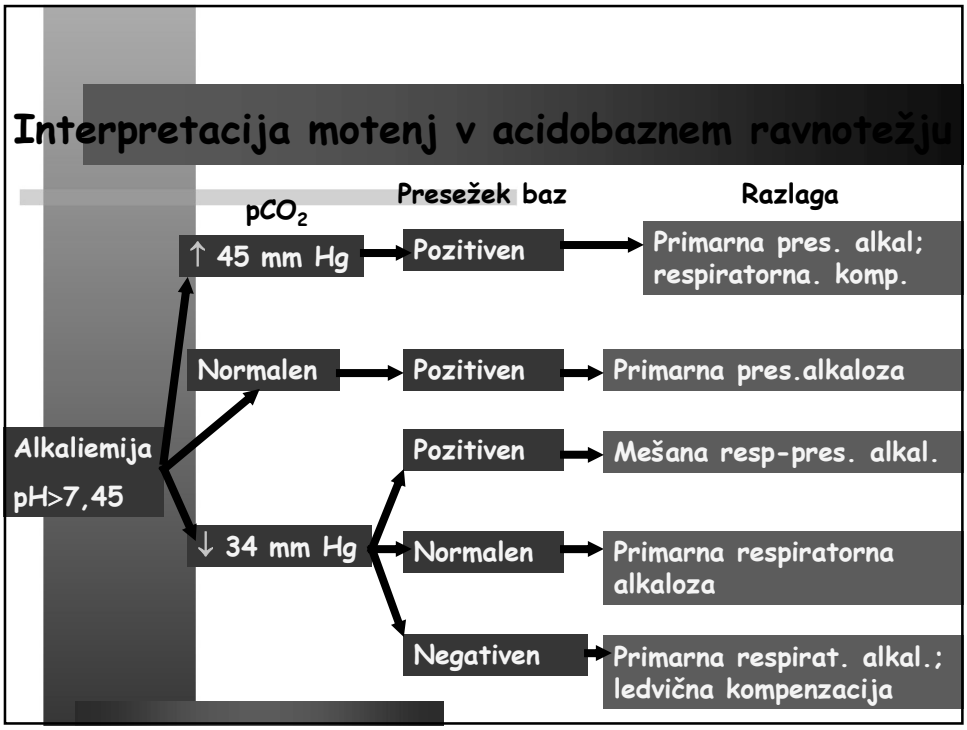
Bikarbonat: podobno presežku baz (izračunana koncentracija bikarbonata pri pCO_2 40 mmHg).

- povečan (presnovna alkaloza)
- znižan (presnovna acidoza)

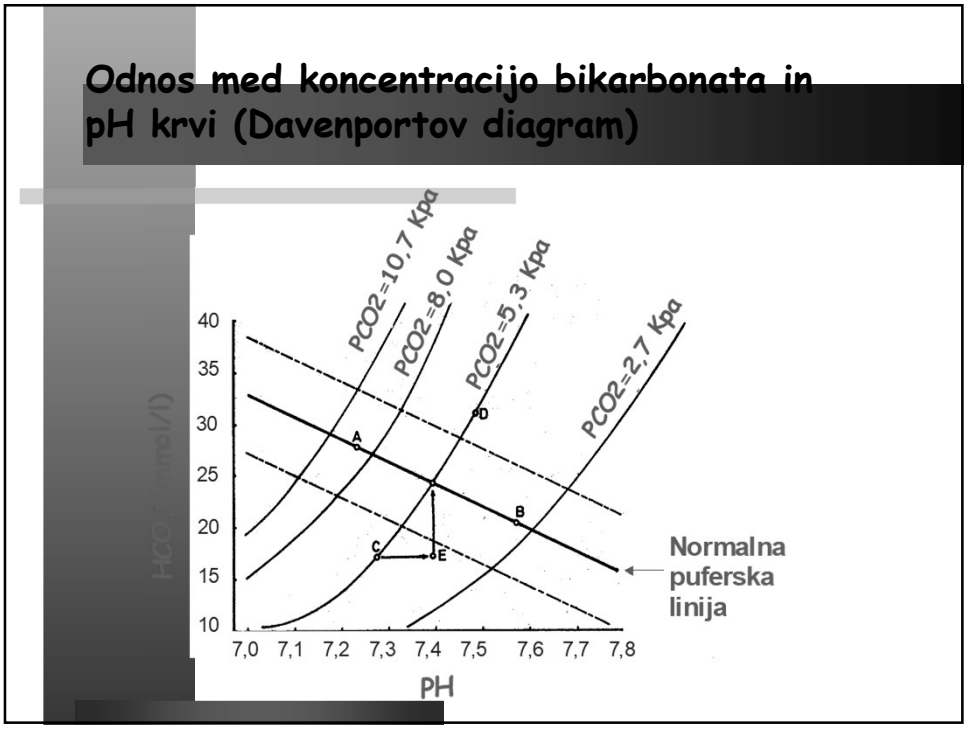
Interpretacija motenj v acidobaznem ravnotežju



Interpretacija motenj v acidobaznem ravnotežju



Odnos med koncentracijo bikarbonata in pH krvi (Davenportov diagram)



Primer 1

- Vzorec krvi:
  - pH= 7,2
  - pCO_2=24 mm Hg (norm. 40 mmHg)
  - PB= -17 (norm. ± 2 mEq/L)
- acidemija
- pCO_2-nizek (ne gre za primarno respiratorno acidozo
- presežek baz je negativen- presnovna acidoza
- nizek pCO_2 -respiratorna kompenzacija- hiperventilacija

Primer 2

- Vzorec krvi:
  - pH= 7,5
  - pCO_2=70 mm Hg
  - PB= +12
- alkaliemija (ni možno razložit s pCO_2)
- presežek baz je pozitiven-presnovna alkaloza
- visok pCO_2 -respiratorna kompenzacija- hipoventilacija

Anionska vrzel (anion gap)

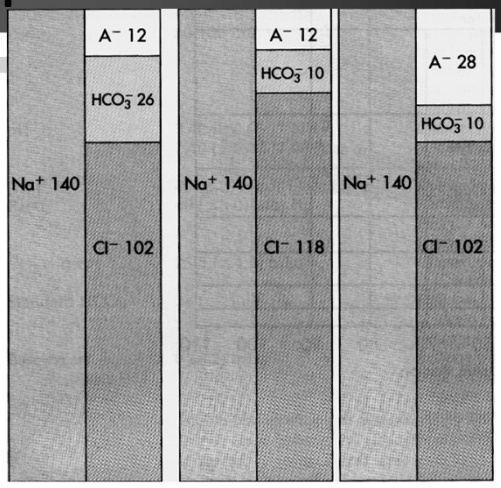
Anionska vrzel=

Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-);

140 mEq/L – (104 mEq/L + 24 mEq/L)= 12 mEq/L

- **normokloremična presnovna acidoza**
  - **anionska vrzel povečana; nabiranje organskih in anorganskih kislin (laktat, ketokisline)**
- **hiperkloremična presnovna acidoza**
  - **anionska vrzel normalna: izgube bikarbonata skozi ledvica ali prebavila (driske) – načelo elektro-nevtralnosti**

Razdelitev presnovne acidoze z uporabo anionske vrzeli



Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-);

140 mEq/L – (104mEq/L + 24 mEq/L)= 12 mEq/L

Posledice acidoze in alkaloze

- **Alkaloza vodi v:**
  - **Hipokaliemijo (sproščanje H^+ izven celic: Na^+/H^+ izmenjevalec; Na/K-ATP-aza prehod K^+ v celice- načelo elektronevtralnosti!);**
  - **Hipokalcemijo (povečana živčno-mišična razdražljivost, krči-tetanija)**
  - **Hipokapnijo (respiratorna): kontrakcija bronhialne mišičnine**
  - **hipoglikemijo (inhibicija glukoneogeneze)**

Splošna razdražljivost; slika tetanije

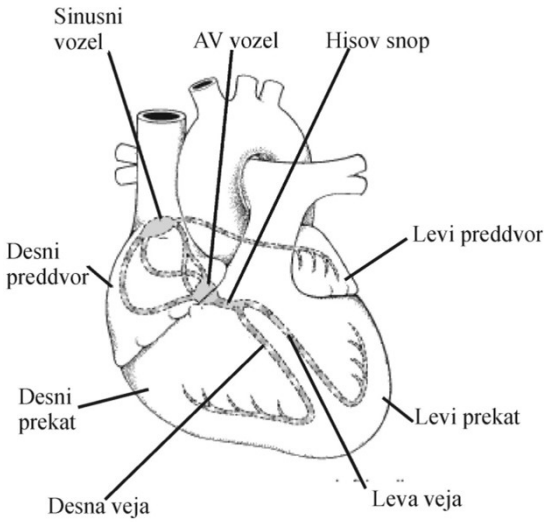
Posledice acidoze in alkaloze

- **Acidoza:**
  - **inhibicija Na-K-ATP-aze, prehod HCO_3^- iz celic v zunajcelično tekočino; razvoj hiperkaliemije (H^+- prehod v celice in pufranje-K^+ izhod)**
  - **acidoza: stimulacija Na^+/H^+ izmenjevalca; kopičenje Na^+ v celici- 'nabrekanje' celic (epitelijske celice ledvičnih cevk)**
  - **srce: znotrajcelična acidoza zavira K-kanalčke, negativni inotropni učinek (blokada koneksonov)**
  - **hiperkapnija: vazodilatacija-sistemska cirkulacija**

Depresija OŽS, razen dihalnega centra (nato pogin zaradi odpovedi)

PATOFIZIOLOGIJA KARDIOVASKULARNEGA SISTEMA

Prevodni sistem srca



Frekvenca ritmovnika: nastajanja impulzov v sinusnem vozlu pri domačih živalih

Vrsta	Frekvenca srca
Konj	28-44
Govedo	60-80
Drobnica	70-80
Prašič	70-100
Pes (vel. pasme)	70-100
Pes (majhne pasme)	100-130
Mačka	70-120
Kokoš	200-300

- Minutni volumen srca: **je produkt udarnega (pulznega) volumna srca in frekvence srca (pri srednje velikem psu v mirovanju 90/min x 0,03 l = 2,7 L/min).**
- Minutni volumen srca se razporeja k organom:
  - prioriteta so možgani (prib. 13 % v mirovanju)
  - srcu (prib. 4 % v mirovanju)
  - ledvicam, ki prejmejo prib. 20-25 %
  - prebavila velik del pri hranjenju
  - v primeru težkega dela sistemu mišic (do prib. $\frac{3}{4}$ minutnega volumna)
  - koži: prib. 10 % minutnega volumna
- **Upor v pljučni cirkulaciji je le 1/6 upora v sistemski cirkulaciji.**

Parametri potreb miokarda po O_2:

- **frekvenca srca**
- **moč kontrakcije**
- **mišična masa miokarda**
- **afterload (upor proti ejekciji krvi iz levega prekata; tlak v aorti)**
- **tenzija prekatne stene**

Napetost (tenzija) stene je funkcija spremenljivk v Laplaceovi enačbi: T=(P*R/D): P=T*D/R

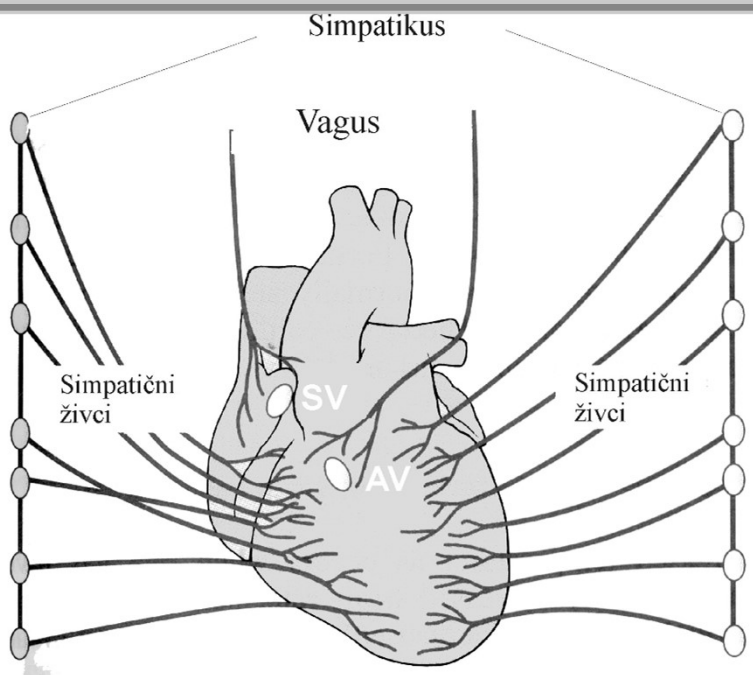
- **tlak znotraj prekata x notranji premer prekata (radius)/debelina stene prekata**

Povečano delo srčne mišice in povečana potreba po O_2 sta prisotni pri: dilatacijski kardiomiopatiji, povečani kontrakciji, hipertrofiji, hipertenziji, prekatni dilataciji

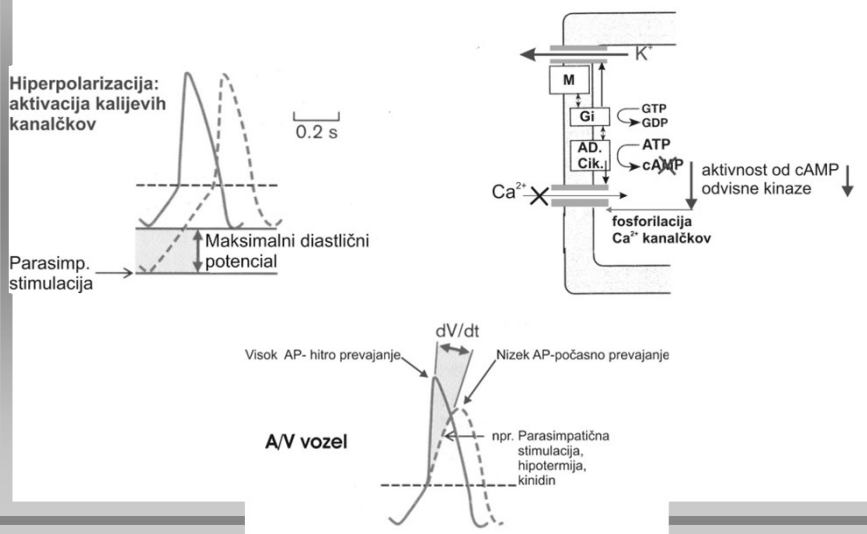
- Srednji tlak, ki je potreben:
  - desni prekat približno 15 mm Hg (2 kPa)
  - levi prekat 100 mm Hg (13,3 kPa).
- Za normalno delovanje srca je potrebno:
  - normalen in stabilen potencial miokarda (-80-(-90) mV)
  - sprememba potenciala pri nastanku AP 200-1000 V/s
  - primerno dolgo trajanje AP

Avtonomnost srca

- Na srčno aktivnost lahko različni dejavniki vplivajo:
  - kronotropno (hitrost nastajanja impulzov in s tem hitrost delovanja srca)
  - dromotropno (hitrost prevajanja impulza po prevodnem delu srca)
  - inotropno (moč mišične kontrakcije)
  - batmotropno (sprememba ekscitabilnosti-praga ekscitacije-hipokalcemia, hiperkaliemija, ipd.)
  - lusitropno (motnje v relaksaciji miokarda)



Mehanizmi parasimpatične stimulacije na delovanje srca



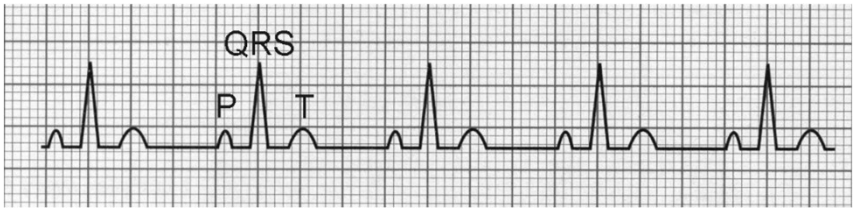
Motnje v funkciji srca

- **motnje v nastajanju AP (impulzov)**
- **motnje v prevajanju impulzov**
- **motnje v funkciji srca kot posledica sprememb na miokardu**
- **motnje v funkciji srca kot posledica sprememb na endokardu (*vitia cordis*)**
- **motnje v funkciji srca kot posledica sprememb na perikardu**
- **motnje v funkciji srca kot posledica sprememb v koronarnem pretoku**

MOTNJE V ELEKTRIČNI AKTIVNOSTI SRCA (INTERPRETACIJA EKG)

Vzroki za večjo amplitudo QRS kompleksov

- **Amplituda QRS kompleksa (mV) se lahko poveča tudi za 100 %.**



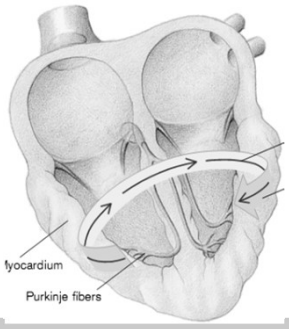
- **Vzrok:**
  - **hipertrofiji srčne mišice (npr. stenoze, hipertenzija)**

Vzroki za manjšo amplitudo QRS kompleksa

- **neterminalni zaporedni infarkti (zmanjševanje mase)**
- **hidroperikard**
- **hidrotoraks**
- **emfizem pljuč (deluje kot izolator)**

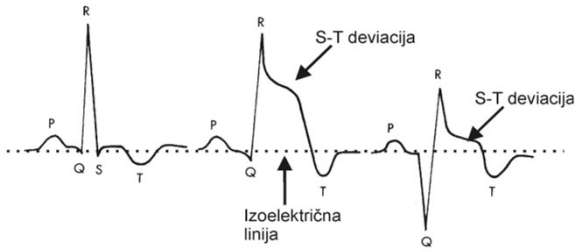
Nenavadne oblike in podaljšanje QRS kompleksa

- **razširjen QRS kompleks (trajanje ↑)**
- **mehanizem:**
  - **(podaljšano prevajanje AP skozi prekate)**
- **Vzroki:**
  - **hipertrofija srca ali dilatacija (podaljšana pot)**
  - **blok Purkinjejevih vlaken- blok prevajanja**

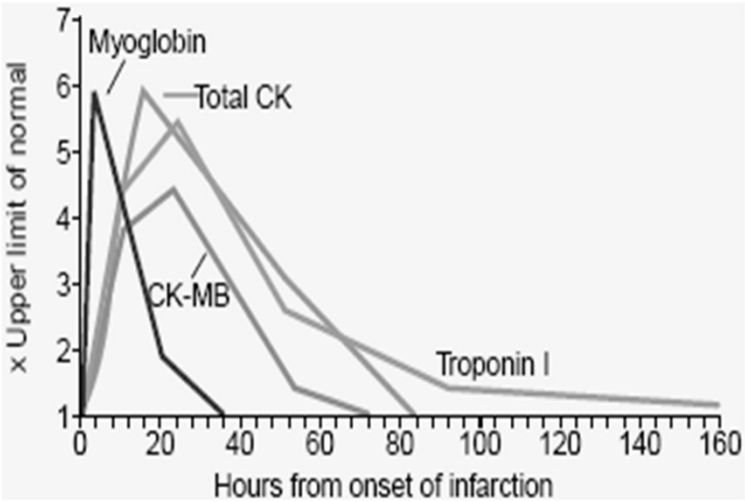


Infarkt

Povzroči, da je prizadeti del mišice stalno depolariziran (tok zaradi poškodbe)



- **Vzrok so še lahko:**
  - **mehanske poškodbe**
  - **infekcije-toksini**
  - **koronarna ishemija**



Spremembe v T-valu (repolarizacija prekatov)

Negativen (obrnjen) T-val; dolga depolarizacija – podaljšan AP konice srca (*apex cordis*), zato začetek repolarizacije prekatov na bazi srca, tako, da je vektor repolarizacije obrnjen (negativen T-val)

- **ishemija miokarda: pri blagih ishemijah je depolarizacija podaljšana**
- **digitalis: digitalis podaljša čas depolarizacije. Spremembe v T valu (bifazni T-val, inverzija T-vala). V primeru večjega predoziranja se pojavi močan tok poškodbe.**

MOTNJE V RITMU SRCA (aritmije)

- Motnje v ritmu (aritmije) so:
  - spremembe v tvorbi in/ali motnji prevajanja vzdraženja, katere rezultat je spremenjeno zaporedje vzdraženja preddvorov, prekatov ali atrioventrikularnega prenosa impulza.

Klinično ovrednotenje: na osnovi EKG

Potenciali celic v srcu

TISSUE	A.P. CONTOUR	TYPE OF RESPONSE	T.O.P (mV)	CONDUCTION VELOCITY	V_{max} (V/sec)	DURATION (msec)
SAN		SLOW	- 40 to - 60	< 0.05	1 - 2	100 - 300
ATRIUM		FAST	- 90	~ 1	100 - 200	100 - 300
AVN		SLOW	- 40 to - 60	< 0.05	5	100 - 300
HIS-PURKINJE		FAST	- 95	3	500 - 1000	300 - 500
VENTRICLE		FAST	- 90	1	100 - 500	100 - 200

Srčne aritmije so posledica:

- **motene ritmičnosti (ritmovnik SV)**
- **premika aktivnosti ritmovnika iz sinusnega vozla na drug del srca (ektopično)**
- **bloka prevajanja AP na različnih mestih prevodnega sistema srca**
- **nepravilne poti prevajanja impulza skozi srce**
- **spontanega nastajanje impulzov vzdraženja kjerkoli v srcu**

MOTNJE SINUSNEGA RITMA; aritmije- 1

Aritmije

- **(SV) (nomotopne motnje)**
- **Aritmije zaradi spremenjene aktivnosti sinusnega vozla:**
- **sinusna tahikardija**
- **sinusna bradikardija**
- **sinusna aritmija**
- **sinusni blok (I, II, III)**

MOTNJE SINUSNEGA RITMA; aritmije-2

- **(Motnje v tvorbi impulzov, 're-entry', ekstrasistole) (heterotopne motnje v tvorbi impulzov)**
- **Ekstrasistole**
- **sinusna ekstrasistola**
- **AV ekstrasistola**
- **prekatna ekstrasistola**
- **preekscitacija (Wolff-Parkinson-White sindrom)**
- **Tahikardija**
- **- tahikardija preddvorov (ektopična)**
- **- supraventrikularna tahikardija (klinično paroksizmalna)**
- **- prekatna tahikardija**
- **Trepetanje (flutter)**
- **- preddvorno**
- **- prekatno**
- **Drhtenje (fibrilacija)**
- **- preddvorno**
- **- prekatno**

Aritmije zaradi spremenjene aktivnosti sinusnega vozla (nomotopne motnje v tvorbi impulzov)

- Tahikardija: pomeni povečanje frekvence delovanja srca nad zgornjo normalno mejo za določeno vrsto živali

Vrsta	Srčna frekvenca
Konj	28-44
Govedo	60-80
Drobnica	70-80
Prašič	70-100
Pes (vel. pasme)	70-100
Pes (sred. in majhne pasme)	100-130
Mačka	70-120
Kokoš	200-300

Frekvenca delovanja srca pri različnih živalih

Sinusna tahikardija (1)

Frekvenca srca je primarna determinanta minutnega volumna pri obremenitvi (MV = ν x utripni volumen)

Sinusne tahikardija:

- ***ekstrakardialna***
- ***intrakardialna (spremembe v sinusnem vozlu- redka pojavnost)***

Fiziološka ekstrakardialna tahikardija:

- **napori, vznemirjenost, pri hranjenju, gravidnost**

Patološke tahikardije:

- **povišana telesna T (18 udarcev/minuto /°C; do ~ 40,6 °C)**
- **stimulacija srca prek simpatikusa in toksična stanja**

Sinusna tahikardija-ekstrakardialna (2)

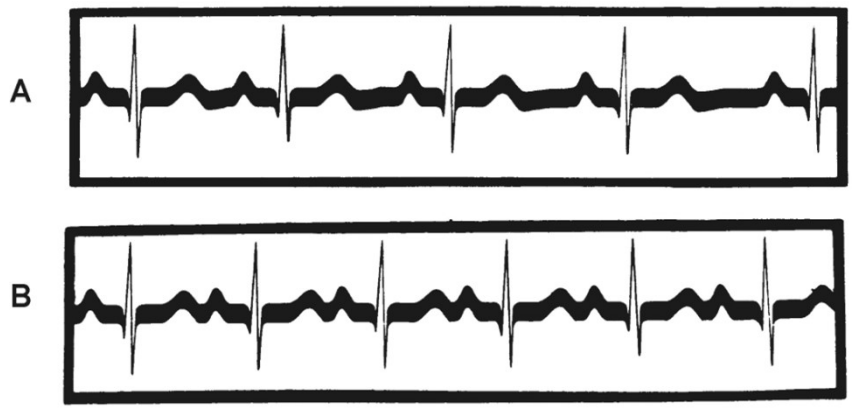
- **Patološke tahikardije:**
  - **povečana aktivnost simpatičnega živčnega sistema**
  - **hipovolemija**
  - **insuficienca srca**
  - **ekstremni delovni napori**
  - **strah**
  - **hipertiroidizem**
  - **hipoksemija (patološki procesi v pljučih, anemije, methemoglobin ↑)**

V vseh primerih je ritem pravilen, frekvenca utripov pa je lahko različna.

Sinusna tahikardija-intrakardialna

- **Patološka pri:**
  - **endo, mio in perikarditisu**
  - **ishemiji miokarda (+oskrba miokarda s O_2 se zmanjša-manjša premor (diastola)-perfuzija miokarda?)**
  - **srčnih napakah (insuficienca trikuspidalne zaklopke)-vračanje krvi v desni preddvor in do povečanja tlaka v preddvoru in venskem sistemu**
  - **Bainbridge refleks; frekvenca srca ↑**
- **Pulz:** **- pospešen (*pulsus frequens*)**
  - poudarjeni srčni toni
- **EKG: skrajšan T-P interval in drugi intervali. V primeru ishemije srca je lahko T val inverzen (negativen)**

Sinusne intrakardialna tahikardija

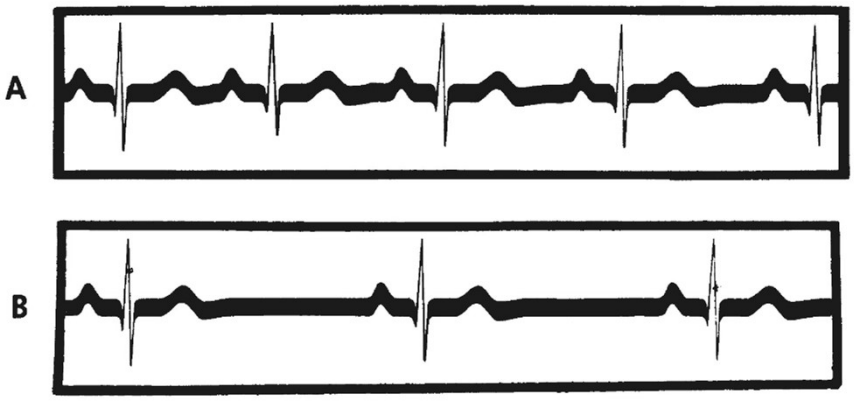


Sinusna bradikardija

Sinusna ekstrakardialna bradikardija:

- **<u>Fiziološka bradikardija</u>**
  - **mirovanje (spanje - vagotonija)**
  - **športniki: (fiziološka hipertrofija srca - povečan udarni in minutni volumen srca)**
- **<u>Patološka bradikardija</u>**
  - **sindrom karotidnega sinusa (aterosklerotične spremembe-ljudje, psi: šnaucer, koker španjel): nezavest: EKG izpadejo kompleksi)**
  - **nevrovegetativna disfunkcija (poudarjena parasimpatikotonija) pri meningitisu, encefalitisu, nevroblastomih**
- **Pulz: - zmanjšan (*pulsus rarus*),**
- **EKG: - podaljšan T-P interval**

Sinusna bradikardija

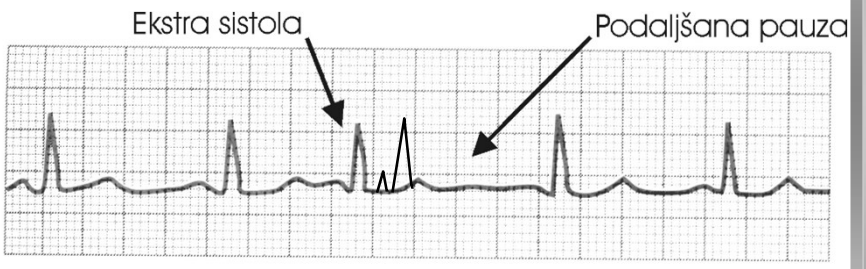


Sinusna aritmija

- **Fiziološka aritmija (respiratorna)**
  - **globoko dihanje (respiratorni tip sinusne aritmije) pri človeku**
  - **pri psu, konju, manj izražena pa je pri drugih domačih živalih. Pri vdihu je nastajanje impulzov v SV hitrejše (cirkulatorni refleksi: spreminjanje aktivnosti parasimpatikusa med dihanjem)**
- **Patološka aritmija**
  - **nevrovegetativne distonije (tonus simpatikusa in parasimpatikusa)**
- ***Sinusna aritmija intrakardialnega izvora:***
  - **poškodbe sinusnega vozla različne etiologije**
  - **organske sinusne aritmije so posledica poškodbe sinusnega vozla in so običajno nepravilne**

Sinusna aritmija

Ekstrasistole (*predstavljajo predčasno vzdraženje in kontrakcijo srca (srčni utrip)*)



Najpogostejši vzroki za nastanek ekstrasistol so:

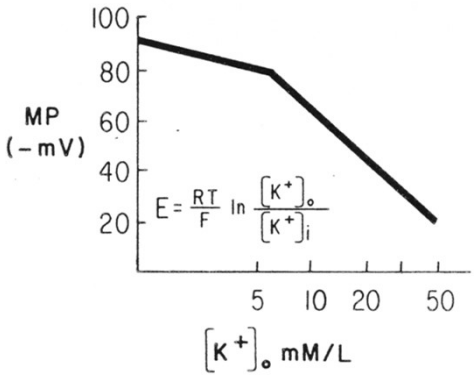
- **lokalizirana ishemična področja v srcu**
- **manjši kalcificirani plaki, kalcinacije, ipd., ki iritirajo mišična ali živčna vlakna**
- **toksična iritacija A-V vozla, Purkinjejevih vlaken in miokarda z zdravili (pri ljudeh tudi kofein in nikotin)**
- **nevrovegetativne disfunkcije**

Patogeneza ekstrasistol

- **MP kardiomiocita nižji kot – 55 mV se Na^+-kanalčki ne morejo aktivirati;**

Vzroki:

- **hiperkaliemija**
- **hipoksija**
- **acidoza**
- **digitalis, ipd.**



Depolarizacija v teh pogojih je odvisna

- **od Ca^{2+} toka skozi L - tip kalcijevih kanalčkov**
- **prag za aktivacijo Ca^{2+} toka je pri MP kardiomiocita –40-(-30) mV - AP, ki je podoben ritmovniku SV (naraščajoči gradient je samo 1-10 V/s). Amplituda je manjša, plato pa izgine.**

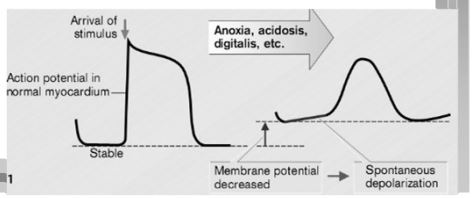
AP, ki nastanejo s Ca^{2+} tokom:

- **se pojačajo z adrenalinom**
- **nastajajo predvsem v poškodovanem miokardu zaradi hiperkaliemije in v dilatiranem preddvoru ali prekatu**
- **če impulz pade v relativno refraktarno fazo, ko repolarizacija še ni dokončana (v naraščajočem delu T vala na EKG-občutljivo področje).**

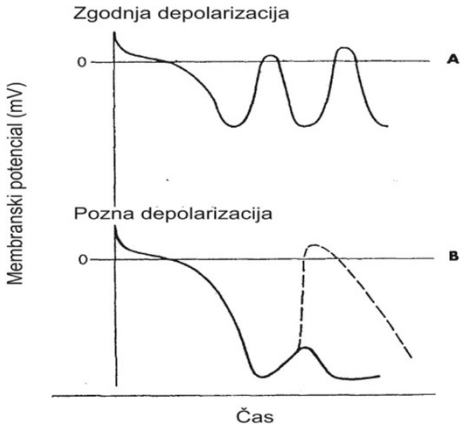
- **zmanjšan (manj negativen) diastolični membranski potencial prevodnega sistema in/ali miokarda (spontana depolarizacija)-nenormalna avtomacija**

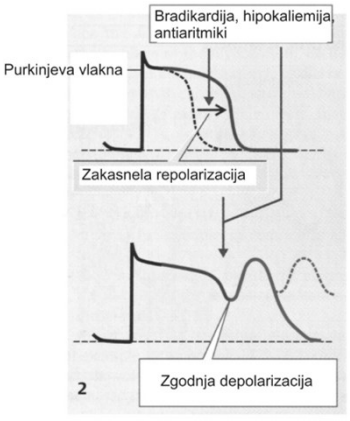
<u>Vzroki za nastanek ekstrasistol so tudi:</u>

- **depolarizacija po AP (DAP); v tem primeru pride do ekstrasistole (v času repolarizacije-zgodnja ali po končani repolarizacije-pozna)- prožena aktivnost**
- **zgodnja DAP se zgodi v primeru znatnega podaljšanja AP (EKG zapis-podaljšan interval Q-T); najpogosteje v Purkinjejevih vlaknih**



Mehanizem prožene aktivnosti

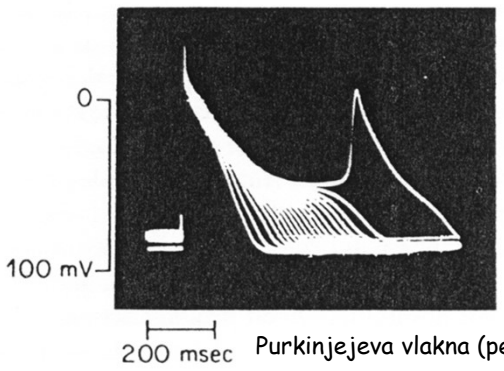




<u>Mesto nastanka:</u> kardiomiociti, Purkinjeva vlakna, vlakna M

Vzroki za zgodnjo DAP so lahko (**kadar je podaljšan AP**):

- **bradikardija (hipotiroidizem, AV blok I. in II. stopnje)**
- **hipokaliemija**
- **hipomagneziemija (diuretiki)**
- **blokatorji Na^+ kanalčkov npr. quinidin, prokainamid**
- **blokatorji Ca^{2+} kanalčkov (diltiazem, verapamil)**
- **nekatere genetske okvare Na^+ ali K^+ kanalčkov privedejo do zgodnjih DAP zaradi podaljšanja Q-T intervala (podaljšan Q-T sindrom)**
- **Npr. prekatna tahikardija pri nemškem ovčarju (genetsko pogojena zmanjšana simpatična inervacija miokarda prekatov; zmanjšano število kanalčkov $I_{to;}$ upočasnjena repolarizacija-podaljšan AP)**



Purkinjejeva vlakna (pes)

Pozna DAP:

- **Se pojavi, ko hiperpolarizacija preide v hiperdepolarizacijo: dosežen prag za AP: nastane nov spontan AP (vloga oscilacij Ca^{2+}).**
- **Pozne DAP po AP nastanejo pri:**
  - **visoki frekvenci delovanja srca**
  - **intoksikaciji z digitalisom**
  - **hiperkalcemiji**

VRSTE EKSTRASISTOL

***Nomotopne*: zaradi izrednih vzdraženj v sinusnem vozlu.**

- **Sinusne ekstrasistole**
- **Vzroki:**
  - **organski; spremembe v sinusnem vozlu**
  - **funkcionalne; nevrovegetativna disfunkcija**
- ***Pojavljajo se zelo redko.***

- *Heterotopne*: **premik aktivnosti ritmovnika iz SV – ektopično**

- **Glede na ohranjenost aktivnosti SV:**
  - **aktivna heterotopija (dejavnost SV je ohranjena)**
  - **pasivna heterotopija (SV okvarjen)**

- **Aktivna heterotopija:**
  - ***ekstrasistole***
  - ***paroksizmalna tahikardija***
  - ***fibrilacija preddvorov***
  - ***fibrilacija prekatov***
- **Glede na fokus:**
  - ***monotopne ekstrasistole***
  - ***politopne ekstrasistole (so polimorfne)***

Pojavljanje ekstrasistol:

- *posamično*
- *v določenih časovnih zamikih*
- *po vsaki drugi sistoli (ritem bigeminus, pulsus bigeminus, ipd.)*
- *po vsaki tretji sistoli (ritem trigeminus, pulsus trigeminus, ipd.)*

Glede na mesto nastanka so lahko ekstrasistole:

- *supraventrikularna*
- *atrioventrikularna*
- *ventrikularna*

Supraventrikularna (atrijska) ekstrasistola

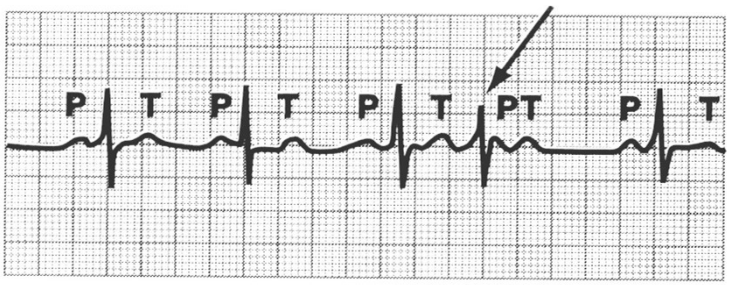
- ektopični fokus je v preddvoru
- nodalna ekstrasistola – ekstrasistola, ki nastane v AV vozlu se prevede na prekate in moti normalen sinusni ritem (supraventrikularna aritmija)

EKG zapis (supraventrikularna ekstrasistola)

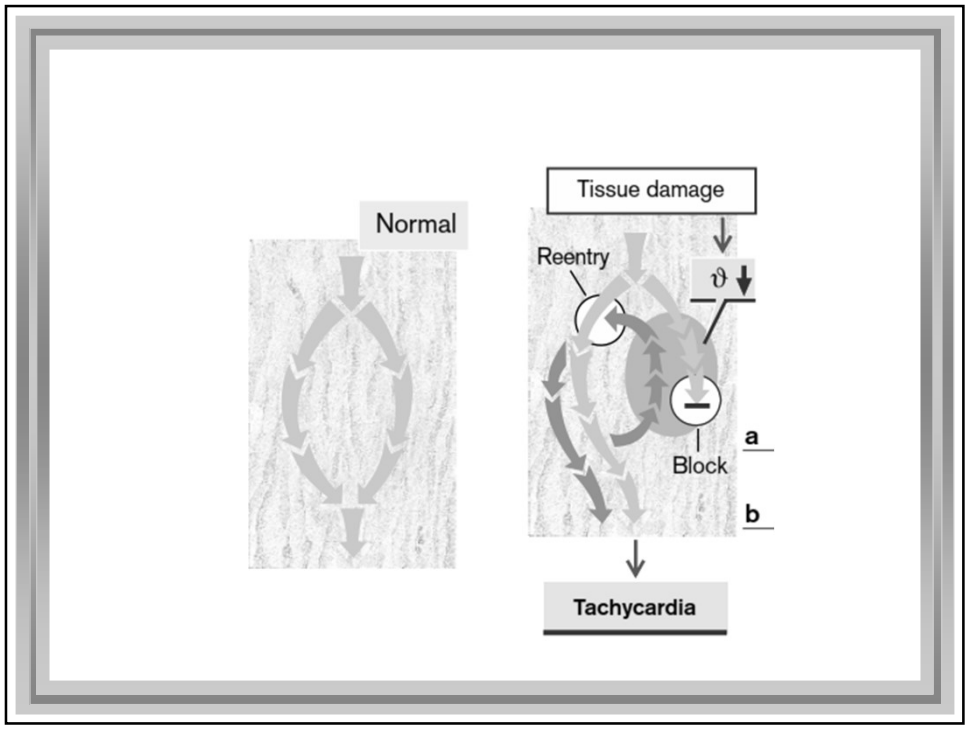
- **P-R (dolžina-oddaljenosti ektopičnega imp. od prekata)**
- **kompenzatorna pauza**
- **QRS kompleks je normalen**
- **oblika P-vala je odvisna od mesta nastanka ektopičnega AP**
- **AP, ki nastane v SV doseže preddvora v času absolutne refraktarne faze (ali se dep. s predvoroma)**

- **Pulz:**
  - **pulz v primeru ekstrasistole je lahko šibek (zmanjšan udarni volumen srca)**
  - **pulz pri naslednji sistoli je zelo poudarjen**
  - ***pulsus alternans***

Atrio-ventrikularna (nodalna) ekstrasistola (*predčasen AP, ki izvira iz AV vozla*)



EKG zapis:
- lahko manjka P val (superponira se na QRS-T)



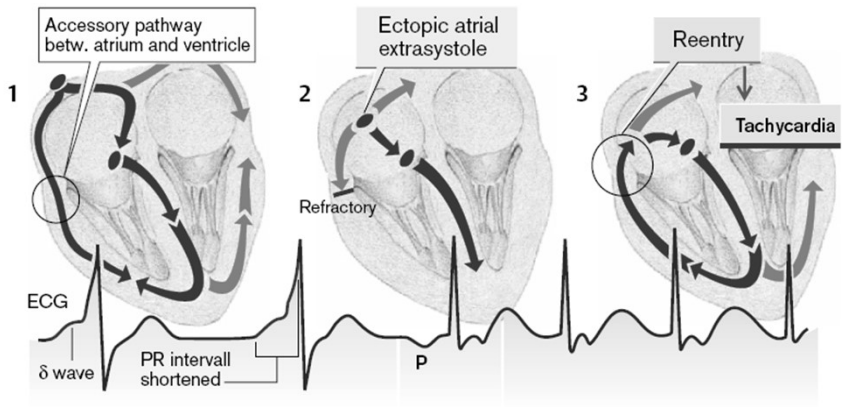
Prekatna ekstrasistola (lahko izvira iz AP, ki nastane v prekatnem delu prevodnega dela srca (po razcepitvi Hisovega snopa, Purkinjejeva vlakna) ali pa v samem miokardu prekatov)

EKG zapis:

- QRS kompleks je ponavadi precej razširjen-ektopična depolarizacija
- QRS kompleks ima ponavadi večjo amplitudo
- T-val je pogosto negativen
- P-val se lahko pojavi kjerkoli, odvisno od tega kje doseže depolarizacijo prekatov

- **Izgled EKG pri ekstrasistoliji ventriklov je lahko zelo različen odvisno ali gre za en prekatni ektopični fokus ali več (potujoči ektopični fokus).**
- **<u>Pulz:</u>**
  - **pulzni volumen je zmanjšan in zato je tudi neenakomeren pulz (*pulsus inaequalis*)**
  - **v primeru, da je polnjenje prekata zelo slabo lahko pride do kontrakcije, kjer slišimo prvi srčni ton, drugega pa ne**

Wolff-Parkinson-White sindrom



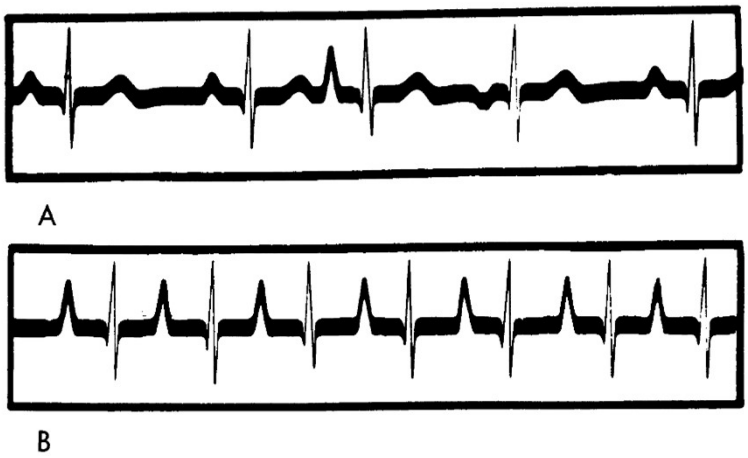
Posledice ekstrasistol

- **občasne posamezne prekatne ekstrasistole nimajo težjih posledic (razen, če gre za večjo poškodbo miokarda)**
- **pri večji frekvenci ekstrasistol: minutni volumen srca ↓, perfuzija tkiv ↓ - Adams-Stokesov sindrom; sinkopa, dispnoa, cianoza in epileptiformni krči (konvulzije)**
- **če so Purkinjejeva vlakna delno depolarizirana (anoksija, hiperkaliemija), se močno zmanjša hitrost prevodnosti AP (zmanjšan dV/dt-kroženje eksitacije), kar lahko vodi do fibrilacije zaradi pojava cirkularne ekscitacije; angl. 'reentry'**

Paroksizmalna tahikardija (*Tahikardija, ki se pojavlja v napadih (hitro nastane in tudi preneha))*

- **Je lahko:**
  - **nadprekatna**
  - **prekatna**
- **Vzroki:**
  - **nevrovegetativna disfunkcija**
  - **poškodbe miokarda z različnimi snovmi (digitalis, nikotin, pesticidi, ipd.)**

Supraventrikularna paroksizmalna tahikardija (Nastane zaradi hitrega zaporedja serije AP, ki nastanejo nekje v steni preddvorov)



A

B

EKG zapis (nadprekatna paroksizmalna tahikardija):

- oblika P-vala je različna; odvisna je od ektopičnega fokusa
- frekvenca pulzov je lahko tako velika, da se P val in T val prekrijeta

Visoka frekvenca depolarizacij preddvorov povzroči preddvorno tahikardijo

- npr. pri človeku lahko prekati sledijo frekvenci atrijev do 200 udarcev/min, in npr. pri psu do 229

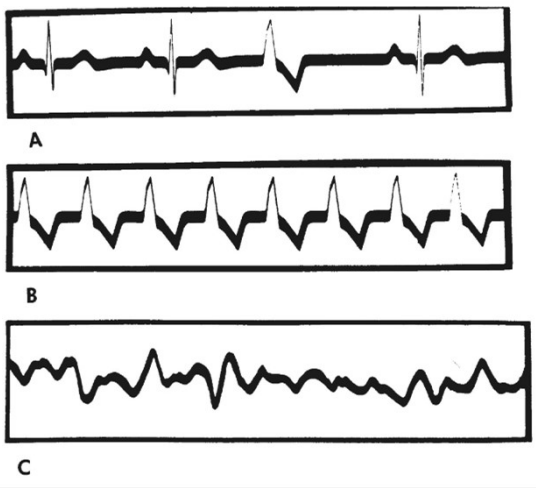
EKG zapis (nadprekatna paroksizmalna tahikardija)

- Purkinjejeva vlakna - frekvenčni filter (pri psu 212-229 /min.). Trepetanje npr. do 350/min in fibrilacija (do 500/min.) se AP prenaša v presledkih
- supraventikularna paroksizmalna tahikardija je običajno funkcionalnega izvora z dobro prognozo
- s pritiskom na *sinus caroticus* ali na očesne bulbuse (vagotonija) lahko večinoma prekinemo ta tip tahikardije (parasimpatikomimetiki)

Prekatna paroksizmalna tahikardija (1)

Hitro zaporedja AP (serije), ki imajo izvor nekje v prekatih.

Aktivnost preddvorov ostane nespremenjena in depolarizacija poteka pod vplivom SV



Prekatna paroksizmalna tahikardija (2)

- **Pogosto se začne z ekstrasistolo**
- **V primeru paroksizmalne tahikardije je frekvenca impulzov srca močno povečana:**
  - **konj: 100-150 sistol /min.**
  - **pes: 200-300 /min.**
  - **človek: 150-200 /min.**
- **Če traja dalj časa:**
  - **dalj časa - zmanjšanega polnjenja srca s krvjo**
  - **MV↓**
  - **insuficienca krvnega obtoka**
  - **Adams-Stokes sindrom**
- **prekatna tahikardija je po navadi organskega izvora**

Fibrilacija preddvorov (*arhythmia perpetua*)

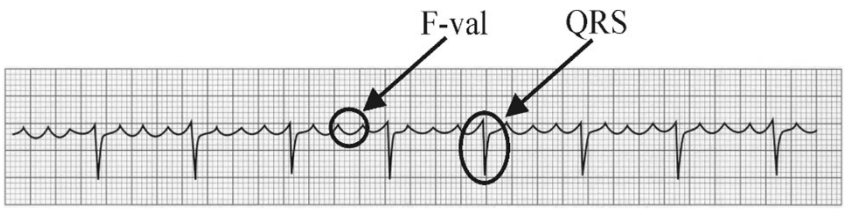
Je heterotopna (ektopična) motnja v nastajanju AP (depolarizacij)-veliko število depolarizacij v miokardu preddvorov-več ektopičnih centrov!!!

Patogeneza:

- **le nekateri impulzi uspevajo priti skozi AV (frekvenčni filter- Purkinjejeva vlakna)**
- **delovanje prekatov je popolnoma nepravilno (*delirium cordis*), tahikardija**
- **v primeru popolnega AV bloka, se lahko prekati krčijo samostojno s frekvenco (AV, vent. ritem)**
- **pulz je večinoma zelo različen (*pulsus inequalis*)**
- **čas polnjenja prekatov je kratek, pulzni volumen pa zelo majhen zato se včasih frekvenca pulza ne ujema s frekvenco *ictus cordis* (prav tako ne slišimo drugega srčnega tona)**

Število depolarizacij (kontrakcij) preddvorov pri fibrilaciji

- **Konj: 300-350**
- **Pes: 350-650**
- **Male živali do 1000**
- **Človek: 400-550**

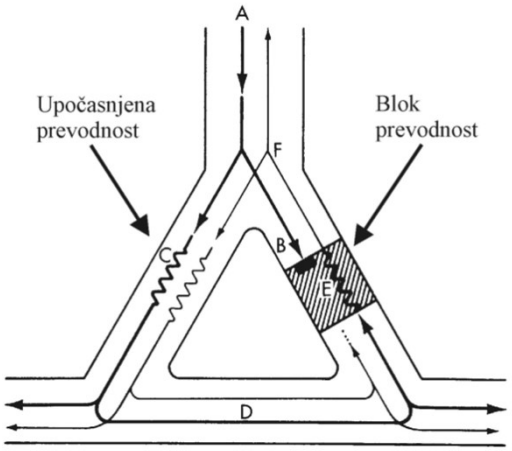


<u>EKG zapis:</u>
- Namesto P valov vidimo majhne neenakomerne valove (F valovi)
- QRS in T val so lahko normalni. R-R interval pa je različne dolžine in je odvisen od prevodnosti AP skozi AV vozel.

Vzroki za nastanek fibrilacije so:

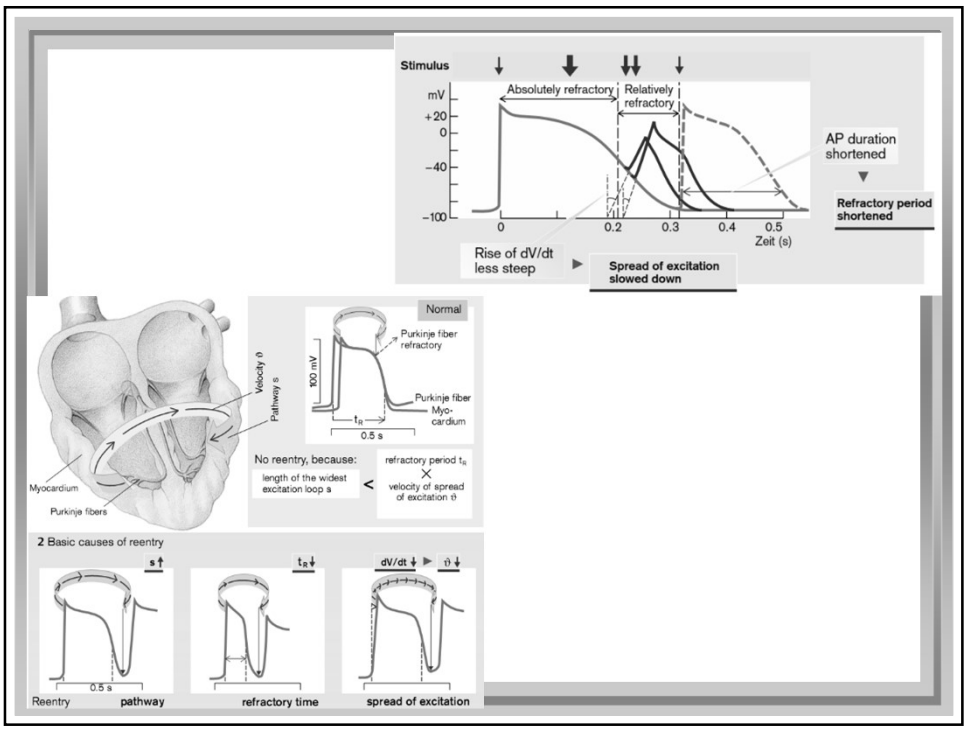
- **miokarditis**
- **degenerativne spremembe (insekticidi, digitalis, adrenalin, nikotin, ipd.)**
- **tireotoksikoza**
- **spremembe v miokardu zaradi insuficience koronarnega obtoka**
- **srčne napake (mitralna regurgitacija-dilatacija preddvora)**

Patogeneza fibrilacije-mehanizem nastanka



Fibrilacija preddvorov (patogeneza)

- Impulzi stalno potujejo po miokardu in izzivajo majhna krčenja v primeru če je (osnovni vzroki za reentry):
  - krožna pot (več krožnih poti) potovanja impulza daljša (hipertrofija)
  - AP in s tem tudi doba refrakternosti krajša
  - zmanjšana hitrost prevajanja AP zaradi kakršnih koli razlogov
- <u>Posledice:</u>
  - v primeru, da ni sprememb na miokardu in ni bistveno povečana frekvenca prekatov in če je oskrba srca s krvjo zadovoljiva, potem fibrilacija preddvorov ne povzroči hujših hemodinamskih motenj v organizmu
- Najpogosteje nastane fibrilacija preddvorov zaradi miokarditisa ali degeneracije kardiomiocitov



Fibrilacija (drhtenje) preddvorov

- **Konji:**
  - **frekvenca delovanja prekatov je večinoma počasna**
  - **miokard je večinoma ohranjen**
  - **živali so kljub temu sposobne delati več let**
- **Govedo:** **podobno**
- **Pes:** **fibrilacija atrijev je bolj problematična (pomen funkcije preddvorov pri zagotavljanju minutnega volumna srca pri višjih frekvencah)**
- **povečana količina krvi v preddvorih in povečan tlak privede hitro do dilatacije in do insuficience AV zaklopk**

Trepetanje preddvorov (*tachysystolia auricularis*)

- ***ektopična motnja tvorbe AP***
- **od fibrilacije se razlikuje:**
  - **število impulzov, ki nastajajo v ektopičnem centru je manjše**
  - **AP se bolj pravilno prevajajo na prekat (prenos vsake drugega impulza na prekat: govorimo o blokadi 2:1, vsaki tretji 3:1...**

ta motnja se pojavlja redko

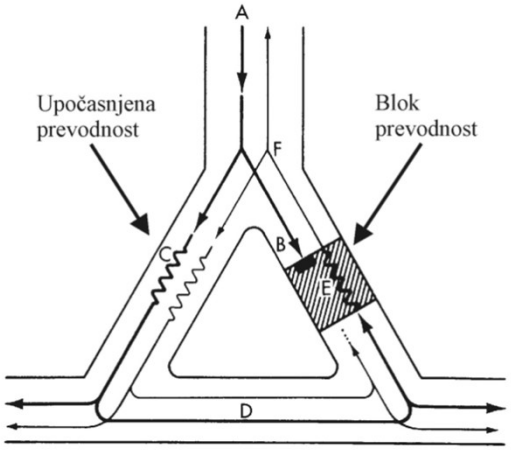
DRHTENJE PREKATOV (*angl. fibrillation*)

- **Vzroki:**
  - **poškodbe z el. tokom**
  - **ektopična ekstrasistola (v relativni refraktarni fazi)**
  - **srčni infarkt**
  - **poškodbe miokarda s snovmi (npr. insekticidi)**
  - **intoksikacija z digitalisom, narkotiki**

Patogeneza drhtenja prekatov

- **pojav fenomena cirkulatorne ekscitacije (reentry)**
- **AP, ki nastane je položen, zožen in počasen (manjša refraktorna faza)**
- **ektopični impulzi v miokardu prekatov izzovejo nekoordinirano krčenje**
- **zaradi nekoordiniranih krčenj preneha pretok krvi**
- **izguba zavesti s pojavi epileptiformnih krčev**
- **če se normalno delovanje prekatov ne vzpostavi v nekaj minutah nastopi pogin**

Patogeneza fibrilacije



Prekatna fibrilacija

- **prekatno fibrilacijo je možno prekiniti z uporabo kratkih pulzov visokonapetostnega enosmernega toka (defibrilator)**
- **SV nato praviloma ponovno prevzame vlogo ritmovnika**

Trepetanje prekatov

- **tahikardija prekatov**
- **minutni volumen je zmanjšan (Adams-Stokesov sindrom)**
- **normalno delovanje srca ali pa fibrilacija in smrt če intervencija ni pravočasna**
- **na EKG zapisu vidimo dvofazne zobce brez pauze**

MOTNJE V PREVAJANJU IMPULZA **(AP)**

Prevajanje impulza je lahko:

- **upočasnjeno (blok prevajanja I. stopnje)**
- **prekinjeno prevajanje občasnih posameznih impulzov (blok prevajanja II. stopnje)**
- **popolna blokada prevajanja impulzov (blok prevajanja III. stopnje)**

Glede na mesto, kjer je prevajanje moteno govorimo o:

- sinu-atrialnem
- intraatrialnem
- atrioventrikularnem
- intraventrikularnem

Sinu-aurikularna blokada (*Je motnja v prenosu impulza s SV na miokard preddvora*)

- **EKG zapis**
  - **I. stopnja: ni opaziti sprememb na EKG**
  - **II. stopnja izpade eden ali več P,QRS,T valov in pojavijo se daljše izoelektrične pauze na zapisu EKG**
  - **III. stopnja: pojavi se zastoj srca in Adam-Stokes sindrom (izguba zavesti, dispnoa, cianoza, epileptiformni krči) (vzpostavijo se nižji ektopični centri)**

Intra atrialna blokada (***Je motnja, ki najpogosteje nastane zaradi organskih sprememb v miokardu***)

- EKG zapis:
  - **Različno deformiran P-val**

Atrio-ventrikularna blokada *(Je motnja v prevajanju impulza s preddvorov na prekate)*

- **Lahko je I.,II. ali III. stopnje**
- **<u>Vzroki:</u>**
  - **vnetni procesi**
  - **degenerativni procesi**
  - **zelo izražena vagotonija (parasimpatikotonija)**
  - **atrioventrikularna blokada III stopnje je večinoma izzvana z organskimi spremembami v miokardu**

A/V blokada I. stopnje

<u>EKG zapis</u>
- podaljšanje P-Q intervala
- če je prisotna tahikardija se lahko T in P val zelo zbližata ali celo prekrijeta

A/V blokada II. stopnje

- **posamezni QRS,T kompleksi na zapisu EKG izpadejo**
- **izpade tudi pulz - *pulsus iregularis*.**
- **Wenckebach (Mobitz I): progresivno podaljševanje A-V časa prevajanja: izpad QRS, T**
- **Mobitz II: konstanten čas A-V prevajanja: izpad posameznega QRS, T**

A/V blokada III. stopnje

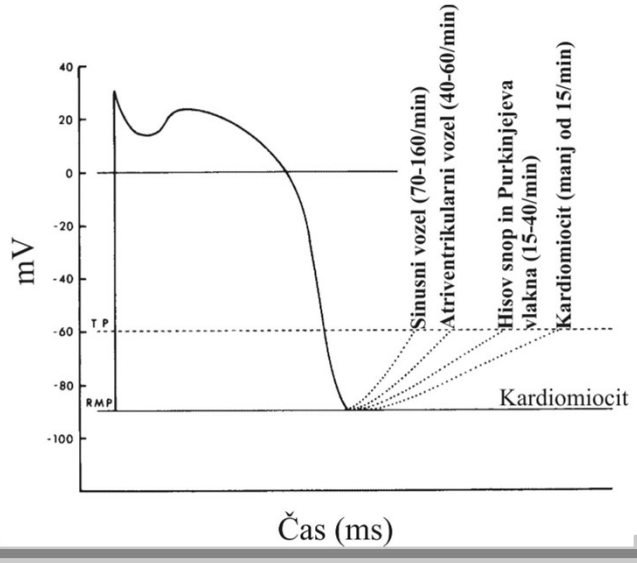
<u>EKG zapis</u>

- **P-valovi so neenakomerno razporejeni glede na QRS kompleks**
- **QRS kompleks je lahko normalen (če izvira iz Hisovega snopa)**
- **spremenjen QRS, če je ritmovnik nekje v Tawarinih vejah torej v eni od vej Hisovega snopa**

Patogeneza

- **blok prevajanja impulza skozi AV vozel**
- **vzpostavi se ritmovnik v terciarnem ektopičnem centru z nižjo intrinzično frekvenco**
- **popolna AV disociacije ritma, saj preddvora delujeta popolnoma neodvisno od prekatov**

Frekvenca proženja AP prevodnega dela srca in kardiomiocitov



- ***Atrioventrikularna blokada I.*** **stopnje je pri konjih pogosta zaradi izražene vagotonije (20 % treniranih konj ima AV blokado I. ali II. stopnje**
- ***AV blok III stopnje*** **je skoraj vedno posledica degenerativnih in vnetnih procesov v steni miokarda**
- **motnje, ki se pojavijo v hemodinamiki, močno zmanjšajo delovno sposobnost živali**

MOTNJE V DELOVANJU SRCA ZARADI SPREMEMB V MIOKARDU (MIOKARDIOPATIJE)

Bolezni, ki prizadanejo miokard!

Primarne (idiopatske)-vzrok neznan

Sekundarne-vzrok poznan (kardiovaskularna ali sistemska bolezen)

Vzroki (akutni ali kronični) so (miokardiopatije 1):

- **kronična difuzna miokardna ishemija**
- **infekcije (akutne in kronične)**
- **nespecifični miokarditisi: avtoimunost, hipersenzitivnost, revmatična obolenja, ipd.**

MOTNJE V DELOVANJU SRCA ZARADI SPREMEMB V MIOKARDU (MIOKARDIOPATIJE 2)

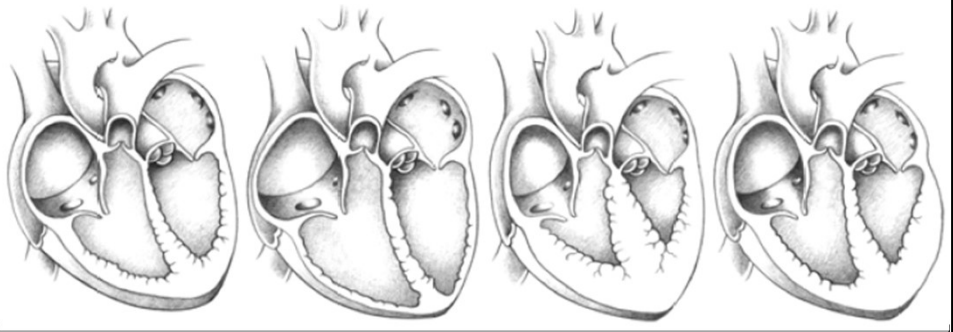
- **presnovne motnje: (beri beri, pomanjkanje selena, uremija, hipokaliemija, hipomagneziemija, amiloidoza, hemokromatoza**
- **endokrinopatije: *diabetes mellitus*, hipertireoidizem, hipotireoidizem, ipd.**
- **kemične snovi (Hg, Cu, P, Ar, Co), etanol, kateholamini**
- **toksini**
- **sevanje**
- **novotvorbe**
- **električni tok**

Pridobljene kardiomiopatije- primarne-vzrok neznan

- **Kronične bolezni**

Glede na klinične in hemodinamske kazalce kardiomiopatije razvrstimo v:

- **Hipertrofična**
- **Dilatacijska**
- **Restriktivna**



Normalno srce	Dilatacijska kardiomiopatija	Hipertrofična kardiomiopatija	Restriktivna kardiomiopatija
Prekat	**votlina ↑, stena ↓**	**votlina ↓, stena ↑**	**votlina ↓, stena ↑**
Preddvor	**votlina ↑**	**votlina ↑**	**votlina ↑**
Masa	↑	↑	-
Upor proti prilivu v prekat	**norm.**	↑	↑
Krčljivost	↓	↑, ↓	**norm, ↓**

Dilatacijska kardiomiopatija

- **Pogosta pri psu, redka pri mački (taurinska kardiomiopatija)**
- **Vzrok: neznan; mutacije genov za distrofin, aktin, titin, ipd.**
- **Značilnosti:**
- **napredujoča izguba krčljive sposobnosti srčne mišice (poškodba kardiomiocitov)**
- **močno povečana votlina levega prekata**
- **stena prekata ostaja nespremenjena ali se celo stanjša**
- **desnostransko in levostransko popuščanje srca**
- **povzroči pljučno ali sistemsko tromboembolijo, aritmije**

Hipertrofična kardiomiopatija

- **Dinamična zapora ob ejekciji krvi (subaortna stenoza)**
- **Diastolična disfunkcija**
- **Ishemija miokarda**
- **Popuščanje mitralne zaklopke**
- **Aritmije**

Restriktivna kardiomiopatija

- bolezen se pojavlja pri mačkah

Patogeneza:

- difuzno razraščanje vezivnega tkiva
- zmanjšana raztegljivosti enega ali obeh prekatov sistolična funkcija ohranjena
- polnjenje prekata v diastoli je zmanjšano
- zmanjšan končni diastoličen volumen
- pogosta je prisotna obsežna dilatacija obeh preddvorov in prisotnost trombov; sistemska tromboembolija

Razširitev srca (*Dilatatio cordis*)

Lahko nastane zaradi:

- povečanja lumna srčnih votlin
- povečane mase miokarda, ne da bi se povečal lumen srčnih votlin
- fiziološka kompenzatorna dilatacija: veliki napori
- patološka kompenzatorna dilatacija (obolenja srčnih zaklopk)

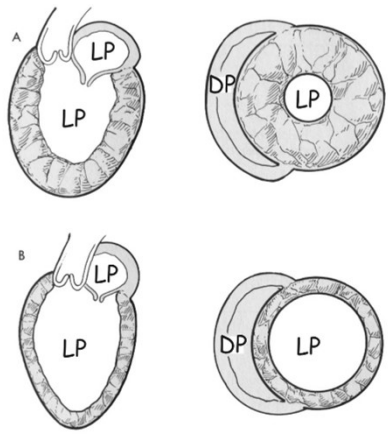
Hipertrofija srca (*Hypertrophia cordis*)

- ***Je povečanje mase srca zaradi:***
  - **hipertrofije kardiomiocitov**
    - **povečanje števila sarkomer v zaporedju**
    - **povečanja št. sarkomer paralelno**
  - **hiperplazije kardiomiocitov?**

Najbolj pogosta je hipertrofija prekatov.

- **Hipertrofija srca je lahko:**
  - **fiziološka**
  - **patološka**

Tip hipertrofije



Ventrikularna hipertrofija
A-koncentrična hipertrofija (npr. povečan sistemski tlak)
B- ekscentrična hipertrofija (povečan volumen)

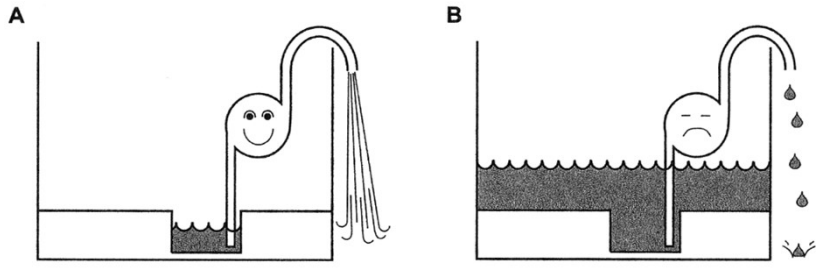
Fiziološka hipertrofija

- **kompenzatorna (delovni, tekmovalni konji, lovski psi, športniki)**
- **kot posledica patoloških sprememb na zaklopkah?**

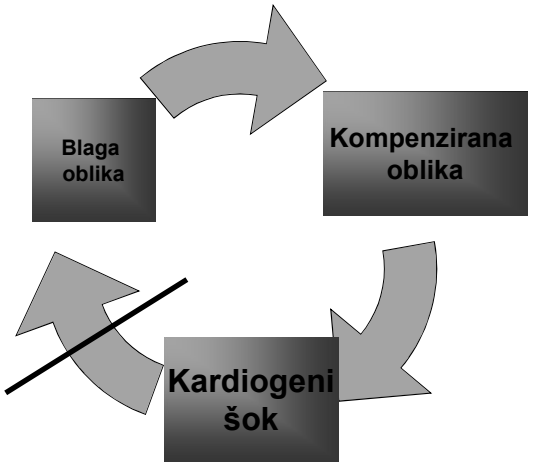
Hipertrofija prekata (zaradi patol. sprememb)

- **povečan volumen v prekatu – ekscentrična hipertrofija (motnje v delovanju zaklopk); povečanje števila sarkomer v zaporedju**
- **isti volumen v prekatu-koncentrična hipertrofija (arterijska hipertenzija, zoženje ustja AV zaklopk); povečanja št. sarkomer paralelno**

Popuščanje srca (*Insufficientia cordis*)



Mehanska disfunkcija miokarda



Definicija popuščanja srca

Je patofiziološko stanje, pri katerem srce kot črpalka ne zadosti presnovnim potrebam tkiv po pretoku krvi; ni bolezen-je kliničen sindrom

Osnovne značilnosti definicije so:

- **odpoved je definirana na relativne presnovne potrebe organizma**
- **poudarjena je odpoved črpalne funkcije srca (ne kompletne cirkulacije!)**

Miokardno popuščanje: se nanaša specifično na miokard-pogosto preide v srčno popuščanje

Kongestivna odpoved srca

- **Je stanje cirkulatorne kongestije, ki je posledica popuščanja srca in kompenzatornih mehanizmov!**
- **Cirkulatorna kongestija:**
  - **cirkulatorna preobremenitev zaradi povečanega volumna krvi zaradi odpovedi srca**
  - **izvensrčni mehanizmi: prekomerna transfuzija ali anurija**

Popuščanje srca (*Insufficientia cordis*)

Insuficienca je lahko:

- **relativna**
- **absolutna (se pokaže že v mirovanju)**

Glede na potek je lahko:

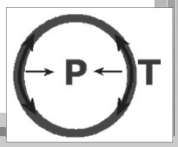
- **akutna**
- **kronična**

Glede na mehanizem (klinično):

- sistolično ali diastolično popuščanje (glede na fazo delovanja srca)- merilo konfiguracija prekatov
- popuščanje proti toku krvi - 'backward' failure-low output failure (zastoj pred dekompenziranim srcem) in popuščanje 's tokom krvi – 'forward failure- high output failure' (premajhen pretok krvi od dekompenziranega dela srca; glede na mehanizem nastanka)- merilo hemodinamsko stanje srca
- levostransko/desnostransko popuščanje- merilo je dve neodvisni črpalki (?)

Funkcija miokarda je odvisna od:

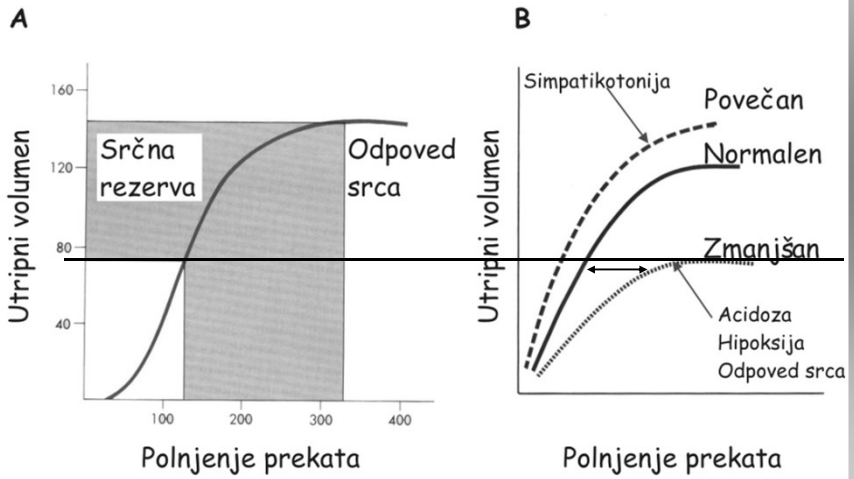
- krčljivosti miokarda: spremembe ne glede na spremembe v dolžini vlaken (negativni inotropni učinek: hipoksija, acidoza)
- preload (predobremenitev, priliv v srce); raztegljivost miokarda je pri popuščanju zmanjšana- nastanek pljučnega ali sistemskega edema
- afterload (obremenitev prekata, upor proti iztisu): Tlak, ki ga razvije prekat (Laplaceov zakon) in se odraža z napetostjo v prekatni steni določajo 3 spremenljivke= sistolni tlak znotraj prekata x notranji premer prekata (radius)/debelina stene prekata; $T=PxR/d \rightarrow P=Txd/R$



V patogenezi popuščanja srca so pomembni štirje dejavniki:

- preobremenitev prekata med sistolo
- motnje v krčljivosti srca
- moteno polnjenje srca
- motnje srčnega ritma

Frank-Starlingov zakon in funkcijska krivulja levega prekata



Akutna insuficienca

Se pojavlja:

- **težki telesni napori (tekmovalni konji, lovski psi)**

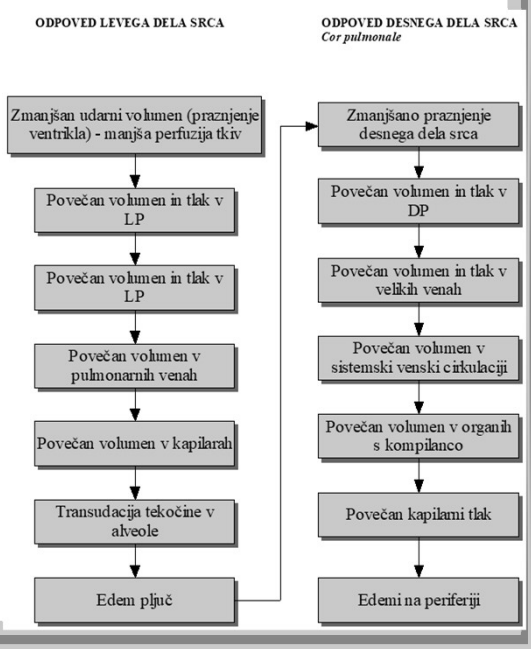
Znaki (*so odvisni od stopnje*):

- **lažji primeri: pospešen pulz, cianoza vidnih sluznic in otežkočeno dihanje (v mirovanju znaki hitro izginejo)**
- **težji primeri: pride do zmanjšanega udarnega in minutnega volumna, hiter težko otipljiv pulz, izrazita dispnoa in slabost mišic**

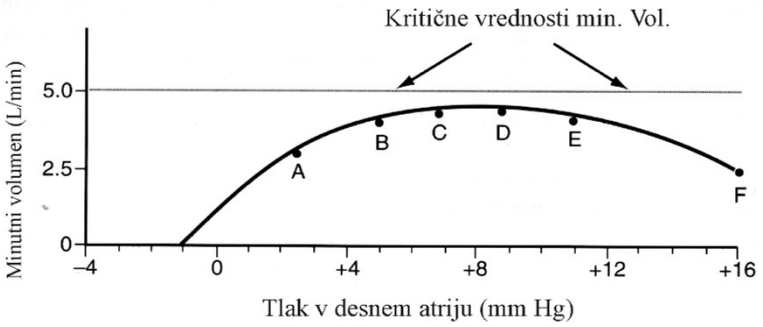
Insuficienca levega prekata: povečan tlak v levem prekatu in zastoj krvi v pljučni cirkulaciji

Insuficienca desnega prekata: povečan tlak v desnem preddvoru in zastoj krvi v venskem delu sistemske cirkulacije

Patogeneza



Kompenzacija-akutna insuficienca



Kronična insuficienca srca

Je nezmožnost srca kot črpalke, da zagotovi črpanje zadostne količine krvi in adekvatne perfuzije tkiv

Vzroki :

- **dolgotrajna prekomerna naprezanja**
- **poškodbe miokarda in srčne napake**
- **katerikoli razlog za zmanjšano delovno sposobnost srca (ishemija)**
- **infarkt, tamponada, B_1 hipovitaminoza**
- **Pomanjkanje Se: bolezen murvastega srca**

Primarna insuficienca: spremembe v miokardu

Sekundarna insuficienca: je posledica npr. zoženja srčnih odprtin, insufincience zaklopk ali arterijske hipertenzije

Vloga kompenzacijskih mehanizmov v patogenezi odpovedi srca: korist ali škoda?

- Vloga nevro-enokrinega odgovora organizma;
  - simpatična stimulacija
  - aktivacija renin-angiotenzin-aldosteron sistema
  - ADH (hujša odpoved)
  - ANF, BNP
- Biokemične in biofizikalne motnje srca v popuščanju;
  - zmanjšana količina ATP: negativni inotropni in lusitropni učinek

Vloga kompenzacijskih mehanizmov v patogenezi odpovedi srca!

- Hipertrofija: končni kompenzatorni odgovor
- Motnje v proliferaciji in spremembe v ekspresiji genov; preoblikovanje (remodeliranje) miokarda: povečana koncentracija Ca^{2+} v citosolu, kateholamini, ADH, angiotenzina II in lokalni rastni dejavniki npr. endotelin, FGF, TNF-α
- Najpomembnejša posledica preoblikovanja: programirana celična smrt (apoptoza) in nekroza.
- *Proliferacija vezivnega tkiva in fibroza (primarna ali sek. po nekrozi kardiomiocitov); pojav aritmij*

Znaki srčnega popuščanja

Levostransko popuščanje

- Dispnoa: (po naporu ali v mirovanju)
- Ortopnoa: dispnoa v ležečem položaju
- Neproduktiven kašelj: sekundarno po kongestiji

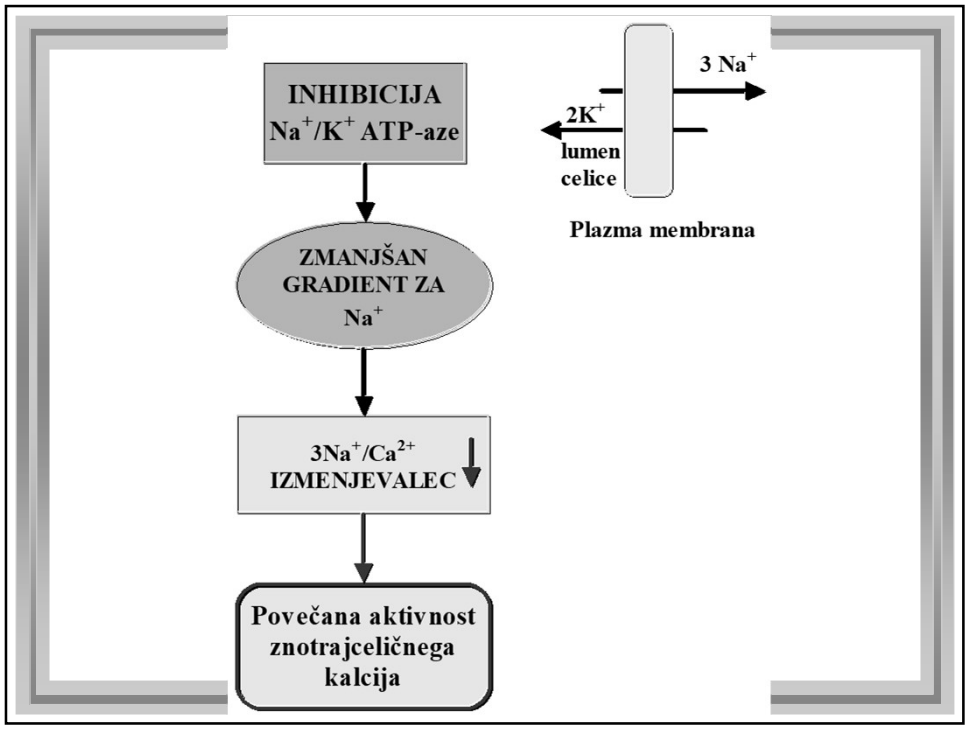
Desnostransko popuščanje:

- povečana polnjenost npr. vratnih ven
- gastrointestinalni znaki: anorexia
- periferni edemi
- nocturia: reabsorbcija, redistribucija, zmanjšana ledvična vazokonstrikcija v mirovanju
- ascites
- zmanjšana delovna sposobnost

Proces dekompenzacije

- lahko delno zaustavimo s kardiotoničnimi glikozidi (digoksin, digitoksin) (povečana krčljivost)
- diuretiki, omejitev soli in vode; odstranitev edema, boljša oksigenacija (zmanjšan preload)
- inhibitorji encima ACE, aldosteron ↓ (zmanjšan afterload in preload)
- hitrost delovanja srca (β-blokatorji, blokatorji Ca^{2+} kanalčkov); ATP, boljši pretok skozi koronarne žile (O_2) (zmanjšan afterload)
- vazodilatatorji

Nadaljnja dekompenzacija - kardiogen šok



MOTNJE DELOVANJA SRCA ZARADI PATOLOŠKIH SPREMEMB NA ENDOKARDU

Vzroki patoloških sprememb na endokardu:

- predvsem različne infekcije (endokarditis), npr. rdečica
- Endokardioza; miksomatozna degeneracija zaklopk (kronična degeneracija zaklopk)
- mehanske poškodbe npr. po kateterizaciji

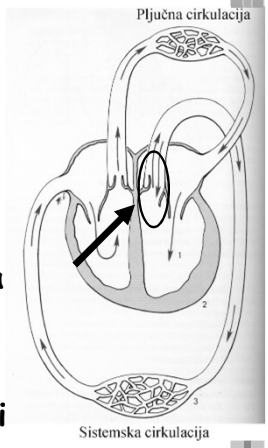
Najpomembnejše so spremembe na ustjih in zaklopkah: zadebelitev, zraščanje, atrofija in poškodbe zaklopk, ruptura *hordae tendinae* ter stenoze srčnih odprtin

- insuficienco srčnih zaklopk in stenoze srčnih odprtin imenujemo skupaj srčne napake (*vitia cordis*).

Insuficienca aortnih zaklopk (*Insufficientia valvularum semilunarum aortae*)

Se najpogosteje pojavlja pri konjih, pri ostalih domačih živalih se redko pojavlja.

- **Patogeneza:**
  - slabo tesnjenje aortne zaklopke
  - v diastoli se vrača del iztisnjene krvi nazaj v levi prekat (do 50 %)
  - dilatacija levega prekata
  - zaradi kompenzacije srca, se poveča udarni volumen (Starlingov zakon)
  - hipertrofija levega prekata
  - kompenzacija ali odpoved srca (znaki dekompenzacije levega dela srca)



EKG zapis (*nespecifičen*):

- povečana voltaža
- razširjen QRS zaradi hipertrofije miokarda

Pulz

- povečan udarni volumen, hitro padanje tlaka v aorti - pojav *pulsus altus (povečan)* in *pulsus celer (hiter-strm)*.

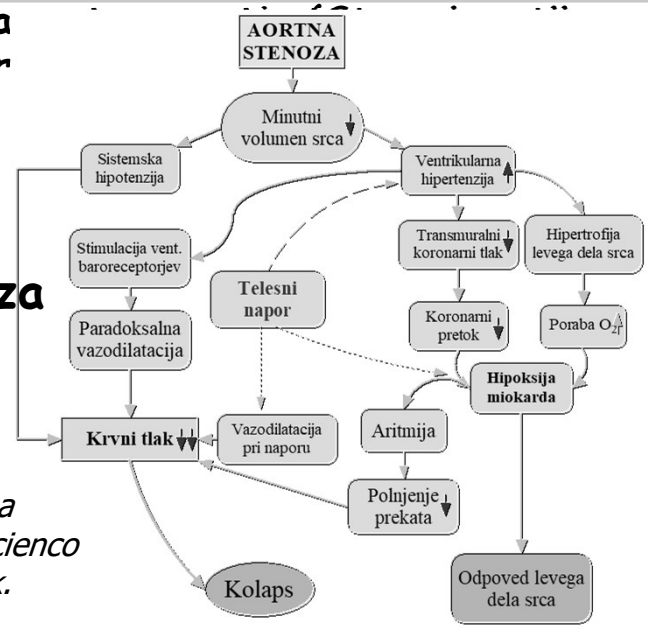
Srčni toni in šumi

- diastolni šum, ki ga lahko slišimo pri avskultaciji
- sistolični šum zaradi povečanega udarnega volumna
- drugi srčni ton je oslabljen zaradi manjše elastičnosti aortnih zaklopk in vračanja krvi v prekate
- dilatacija in hipertrofija je opazna na rentgenskem posnetku ali pri pregledu z UZ

Stenoza aor

Patogeneza

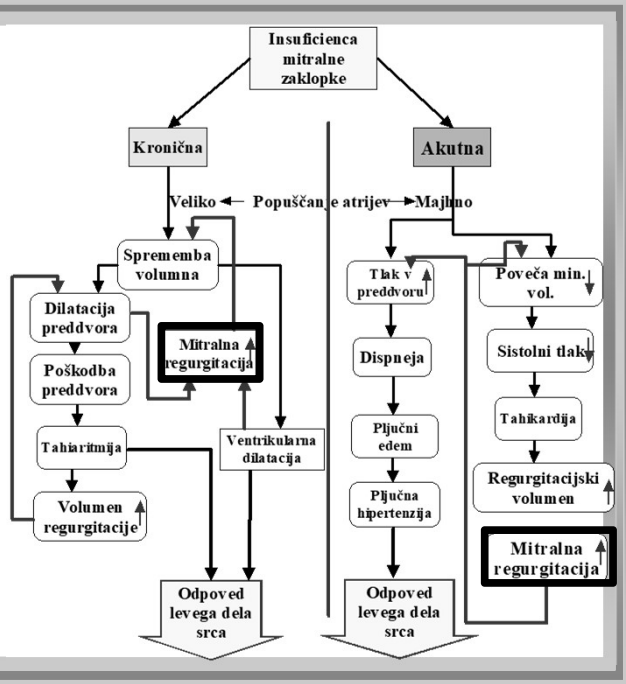
Se pojavlja samostojno, najpogosteje pa skupaj z insuficienco aortnih zaklopk.



Znaki aortne stenoze

- **sistolični šum: prisoten več let pred dekompenzacijo levega dela srca**
- **drugi srčni ton nad aorto je skoraj neslišen**
- **če je prisotna insuficienca zaklopk potem je slišen diastolični šum**
- **zaradi zmanjšanega pulznega volumna krvi so pulzne oscilacije stene arterij majhne (*pulsus parvus*)**

Insuficienca AV zaklopk (ang. mitral regurgitation)



Insuficienca AV zaklopk (ang. mitral regurgitation)

Se pojavlja pogosto pri starejših konjih, prašiču in psu redko pa pri človeku in govedu

Vzroki:

- **miksomatozna degeneracija (pes, človek), bakterijska vnetja in kalcifikacije ter trombi, manj pogosto tumorji, revmatski endokarditis**

Posledice retencije krvi v levem preddvoru:

- **dilatacija in hipertrofija**
- **dekompenzacija tanke stene preddvorov, katere posledica so:**
  - **staza krvi v pljučih**
  - **motnje v difuziji plinov v pljučih**
  - **dispnoa, cianoza, zastojni bronhitis**
  - **intersticijski pljučni edem**

- **Če se proces nadaljuje:**
  - **povečan upor v pulmonalni cirkulaciji**
  - **dilatacija desnega prekata**
  - **hipertrofija desnega prekata**
  - **insuficienca desnega srca (insuficienca zaklopk)**
  - **arterijski pulz je zmanjšan (*pulsus parvus*) zaradi zmanjšanega minutnega volumna srca**

Insuficienca semilunarne zaklopke pljučne arterije (*Insuffcientia valvularum semilunarum arteriae pulmonalis*)

Najpogosteje nastane zaradi hipertenzije v pljučni cirkulaciji (redko spremembe na zaklopkah)

Patogeneza:

- **vračanje krvi nazaj v desni prekat**
- **dilatacija desnega prekata**
- **hipertrofija desnega prekata**
- **v terminalni fazi dekompenzacija z znaki insuficience desnega prekata**

Avskultacija: diastolični šum

Stenoza ustja pljučne arterije (*Stenosis ostii arteriae pulmonalis*)

Se zelo redko pojavlja (večinoma kot prirojena napaka)

Patogeneza:

- hipertrofija desnega prekata (tlačna obremenitev!)
- dekompenzacija z znaki insuficience desnega dela srca

Pulz:

- zmanjšan diastoličen volumen LP - *pulsus parvus.*
- pri avskultaciji slišimo sistolični šum nad *a. pulmonalis.*

Insuficienca desne atrioventrikularne zaklopke (*Insufficientia valvulae tricuspidalis*)

Govedo: na nadmorski višini 3000 m in več (kronična hipoksija in arterijska hipertenzija)

Se pojavlja kot:

- najpogostejša pridobljena napaka pri govedu, prašiču in ovci (zaradi endokarditisa)
- primarna motnja zaradi sprememb na zaklopki (redko)
- pogosto, kot posledica dilatacije desnega prekata
- najpogosteje pa kot posledica napak na levem delu srca predvsem v fazi dekompenzacije

Avskultacija:

- sistolni šum na *punctum maximum* trikuspidalnih zaklopk

Pojavi se:

- pozitivni venski pulz v času sistole
- zmanjšana amplituda pulza (*pulsus parvus*)

Stenoza desnega AV ustja (*Stenosis ostii venosi seu atrioventrikularis dextri*)

- *se pojavlja zelo redko (prirojene napake)*
- diastolični šum zaradi oteženega dotoka krvi v desni prekat
- hitro se lahko pojavijo znaki dekompenzacije: staza krvi v venskem delu (slaba kompenzacija in komplianca desnega preddvora)
- zmanjšan minutni volumen (*pulsus parvus*)
- delovna sposobnost živali je zmanjšana

PRIROJENE NAPAKE SRCA IN KRVNIH ŽIL

Pri psu so najpogostejše prirojene napake v srcu:

- *ductus arteriosus Botalli persistent,*
- *nato pa pulmonalna in aortna stenoza*

Ostale napake na srcu se kot prirojene redkeje pojavljajo.

Ductus arteriosus Botalli persistens

Kongenitalna motnja (žilna povezava med aorto in pljučno arterijo po rojstvu ostane prehodna)

Patogeneza:

- **v času fetalnega življenja velik del krvi preide v sistemsko cirkulacijo mimo pljuč-vloga PGE_2**
- **po porodu pride do obliteracije omenjene povezave (vloga $pO_2\uparrow$ - posrednik so verjetno prostaglandini-vazokonstrikcija)**
- **če ne pride do obliteracije povezave zaradi večjega pritiska v aorti, en del krvi prehaja v pljučno arterijo (prirojena zmanjšana reaktivnost *GMC* v *Duc. arteriosusu)***

Ductus arteriosus Botalli persistens

Patogeneza (2)

- **volumenska preobremenitev levega preddvora in prekata**
- **dilatacija in hipertrofija levega prekata ter hipertrofija desnega prekata (kompenzacija); aritmije?**
- **Velik DABP-sproži pljučno vazokonstrikcijo: tlak v pljučni arteriji ↑ - kri teče tudi v nasprotni smeri iz pljučne arterije v aorto; pretok krvi skozi pljuča ↓: cianoza in otežkočeno dihanje, popuščanje levega prekata; kongestija in/ali edem pljuč**

Avskultacija:

- karakterističen je sistolično-diastolični šum (delež krvi, ki teče iz aorte v pljučno arterijo je lahko tudi do 70 %)

Pulz:

- zaradi velike diastolične in sistolične razlike se pojavlja *pulsus altus* in 'ozek' pulz; *pulsus celer*

Znaki: so odvisni od velikosti povezave med žilama

- če je pretok skozi žilno povezavo majhen (pod 30 %) potem ni večjih težav
- v nasprotnem primeru kirurška prekinitev povezave preden nastopi dekompenzacija srca

Defekt septuma preddvora srca (*Defectus septi atriorum*)

Nepopolno nezaprt foramen ovale večinoma ni hemodinamičnih motenj. Motnja se redko pojavlja. Večina krvi teče skozi foramen ovale i.u.

- **Patogeneza:**
  - če je odprtina večja pride do motenj v hemodinamiki
  - kri v tem primeru priteka v desni preddvor in pojavi se večja količina krvi v desnem preddvoru
  - posledica je povečana količina krvi v desnem prekatu
  - dilatacija in hipertrofija desnega dela srca

Klinično se manifestira šele, ko pride do insuficience desnega dela srca z njenimi znaki

Defekt septuma prekatov (*Defectus septi ventriculorum*)

Pogosto se pojavlja kot prirojena motnja pri psih, konju in govedu.

Patogeneza:

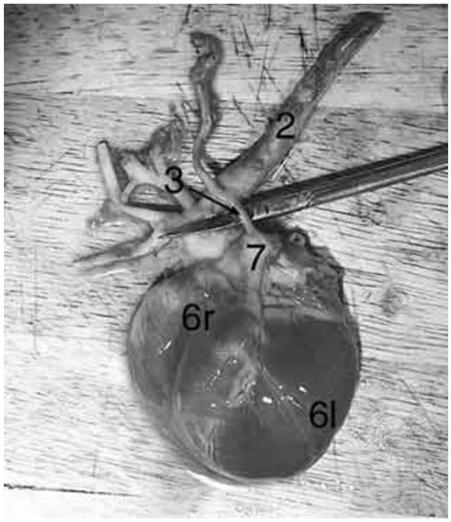
- povečan pritok krvi v desni prekat
- dilatacija desnega prekata
- hipertrofija desnega prekata
- kongestija pljuč

Defekt septuma prekatov (*Defectus septi ventriculorum*)

- <u>Avskultacija:</u>
  - značilen je holosistolični šum, na različnih mestih
  - poudarjen drugi pljučni ton zaradi povečanega tlaka v pulmonalni cirkulaciji
- EKG:
  - je nespremenjen razen v primeru motnje v področju Hisovega snopa. Delovna sposobnost je zmanjšana, ni pa manifestnih kliničnih znakov.

Vztrajanje aortnih lokov

- **<u>Pojavljanje: govedo, konj, mačka, pes (pogosto pri nemškem ovčarju in irskem setru)</u>**
- **<u>pri psu</u>: perzistenca 4. desnega loka aorte, ki običajno atrezira; sapnik in požiralnik ujeta med aorto in *T. pulmonalis, ki ju povezuje Ligamentum arteriosum***
- **mladiči –groba hrana - motnje pri požiranju hrane zaradi zožitve-obstrukcije požiralnika - dilatacija požiralnika (megaezofagus); aspiracijska pljučnica-pogin**



MOTNJE V DELOVANJU SRCA ZARADI SPREMEMB V KORONARNEM KRVNEM OBTOKU

Ishemija miokarda

Delo srca je v korelaciji s porabo kisika v miokardu.

Ishemija je lahko:

- **absolutna ishemija miokarda (že v mirovanju)**
- **relativna (pri večjih obremenitvah organizma)**

Osnovni vzroki za ishemijo miokarda so:

- **povečana potreba miokarda po kisiku**
- **padec krvnega tlaka**
- **motnje v pretoku skozi koronarno žilje zaradi delnega zaprtja lumna arterij**
- **močne anemije**

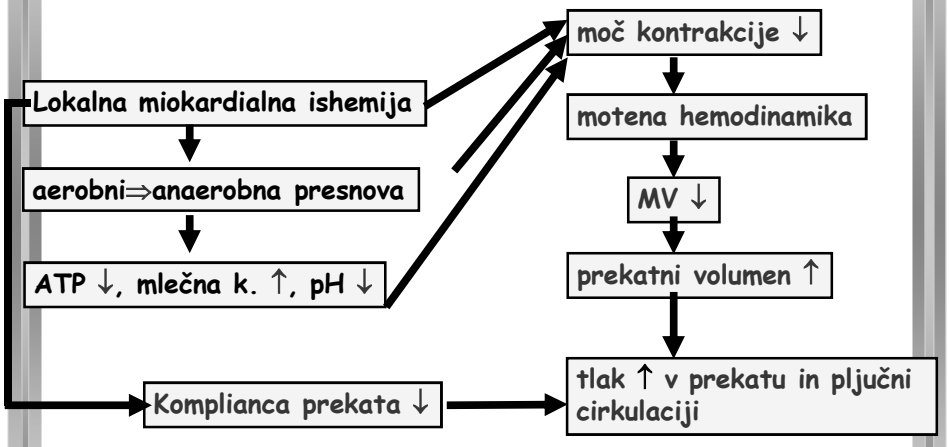
Vzrok za hipoksijo:

- povečana poraba O_2 (ekstremni napori)
- redkeje zaradi motenega pretoka v koronarni cirkulaciji
- pri ljudeh so pogost vzrok za hipoksijo spremembe na koronarnem žilju (ateroskleroza)

Motnje v perfuziji miokarda se lahko pojavijo tudi pri:

- dilataciji in hipertrofiji
- stenozah
- insuficienci zaklopk aorte in pri stenozi aortnega ustja

Patogeneza ishemije-posledice



Koronarna ateroskleroza

- *kronično vnetno obolenje*
- *Vzroki: poškodba endotelijskih celic: kajenje, hipertenzija, sladkorna bolezen, hiperdislipidemije, avtoimun mehanizem in nekatere infekcije*
- *zoženje lumna in zmanjšanje elastičnosti arterij sta osnova za povečan upor*
- **aterosklerotične spremembe so najpogostejše v steni aorte, možganskih in koronarnih arterijah**
- **doberman pinscher, pudli, miniaturni šnaucer, labradorc**
- **ateroskleroza**

Koronarna ateroskleroza

Patogeneza:

- **difuzna prizadetost koronarnega žilja: razvoj relativne insuficienca srca**
- **spremembe v posameznih vejah koronarnega žilja - motnja lahko kompenzira z kolateralnim pretokom krvi**

Pogost pojav aritmij pri koronarni aterosklerozi je posledica:

- tkivne ishemije; hipoksije miokarda
- vpliva avtonomnega živ. sistema (parasimpatikus)
- presnovne motnje-laktatna acidoza
- hemodinamskih sprememb-zmanjšana perfuzija venčnih žil
- zdravil (digitalis)
- motenj v elektrolitskem ravnovesju (npr. hipo/hiperkaliemija)

Infarkt miokarda

Nekroza tkiva večinoma zaradi zamašitve koronarne krvne žile ali ene od njenih vej s trombom (tromboembolija).

Vzroki:

- večinoma tromboza veje koronarne žile
- embolizem
- močan koronarni vazospazem
- vnetje (vaskulitis)
- povečana viskoznost krvi

Patogeneza:

- ishemija (prehodno, reverzibilna motnja pomanjkanja O_2)
- lokalna hipoksija
- podaljšana ishemija-nekroza kardiomiocitov
- nekrotično tkivo v 2-3 tednih popolnoma zamenja vezno tkivo
- popuščanje srca: vpliv vnetnih citokinov in zmanjšana masa miokarda

Zapleti in posledice infarkta

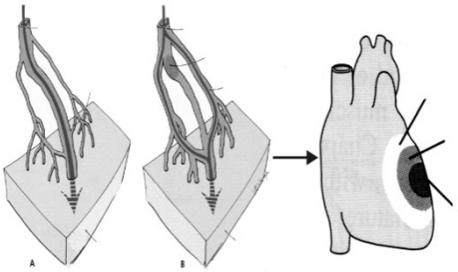
- levostranski: pljučna kongestija
- desnostranski: sistemska venska kongestija
- povečan tlak v prekatu-povečan hidrostaski tlak v pljučni ali sistemski cirkulaciji (pljučni, sistemski edem)

Kompenzatorni mehanizmi (+ povratna zveza!):

- simpatikus ↑ (periferna vazokonstrikcija, + inotropni učinek)-venski povratek ↑-obremenitev miokarda ↑
- renin-angitenzin-aldosteron: aktivacija-venski povratek ↑

Posledice infarkta so odvisne od:

- velikost prizadetega področja miokarda
- lokalizacija motnje
- tip prizadetosti: samo krčljivost ali tudi prevodni sistem srca



<u>Simptomi in znaki miokardnega</u> infarkta:

- akutno; bledica, znojenje, bruhanje, bradikardija, tahikardija, v težjih primerih pa tudi pogin zaradi kardiogenega šoka

<u>Infarkt levega miokarda:</u>

- omejena krčljivost miokarda levega prekata (znaki akutnega srčnega popuščanja)

<u>Znaki:</u>

- dispnoa, kašelj, oslabljeni srčni toni, *pulsus alternans*, dilatacija levega prekata

Infarkta desnega prekata:

- venska staza, edemi, cianoza

Angina pectoris

- pri večjih potrebah srca po O_2 pride zaradi spazma ali zaprtja lumna koronarne žile do ishemične anoksije
- pojav pri ljudeh povzroči bolečino v področju levega dela prsnega koša, levi roki in vratu. Pojav imenujemo *angina pectoris*.
- <u>Koronarna rezerva</u>
  - upor koron. žilja se lahko zmanjša na prib. 20 % tiste v mirovanju (do 5 x večjo perfuzijska kapaciteta)
  - lahko je močno zmanjšana v zaradi sprememb na koronarnem žilju (aterosklerozne spremembe)

MOTNJE V DELOVANJU SRCA PRI SPREMEMBAH V PERIKARDU

<u>Najpogostejše spremembe so:</u>

- perikarditis različne etiologije (infekcijski, revmatski, toksični, neoplastični, travmatski)
- tamponada srca

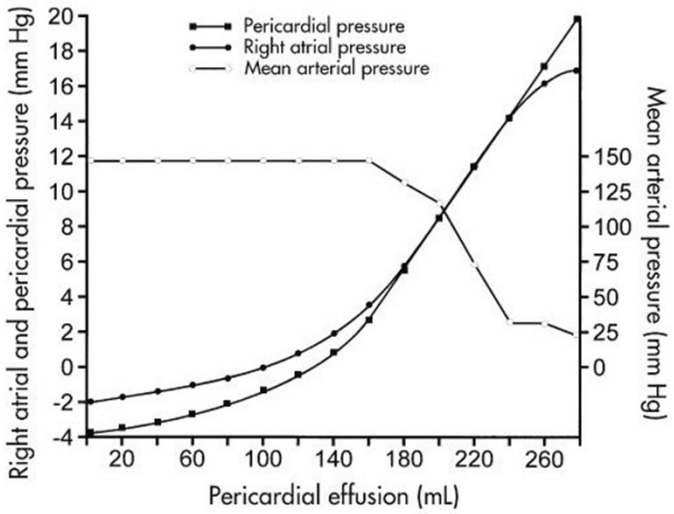
Patogeneza:

- naslage fibrina kot posledica vnetja (fibrinozni eksudat)
- trenje ↑
- zraščanje obeh listov
- oteženo gibanje in krčenje srca
- motnje v hemodinamiki (pri eksudativnem perikarditisu)
- intraperikardialni pritisk je povečan
- zmanjšana relaksacija srca v diastoli in normalno polnjenje srca s krvjo
- minutni volumen ↓
- arterijska hipotenzija
- zastoj krvi v velikih venah in pljučni cirkulaciji
- tamponada

Drugi znaki, ki se pojavijo so:

- povišana telesna T, tahikardija, slabo otipljiv pulz in včasih karakteristični šumi, ki nastanejo pri trenju obeh listov perikarda v primeru fibrinoznega karakterja vnetja (frikcija)
- možna je tudi krvavitev v perikard (začetni del aorte, krvne žile perikarda, ipd.) in nastanek akutne tamponade in pogin

Patofiziologija tamponade



SRČNI TONI IN SRČNI ŠUMI

Spremembe jakosti srčnih tonov:

- **oslabljeni**
- **poudarjeni**

Prvi srčni ton (sistolni) je lahko poudarjen pri:

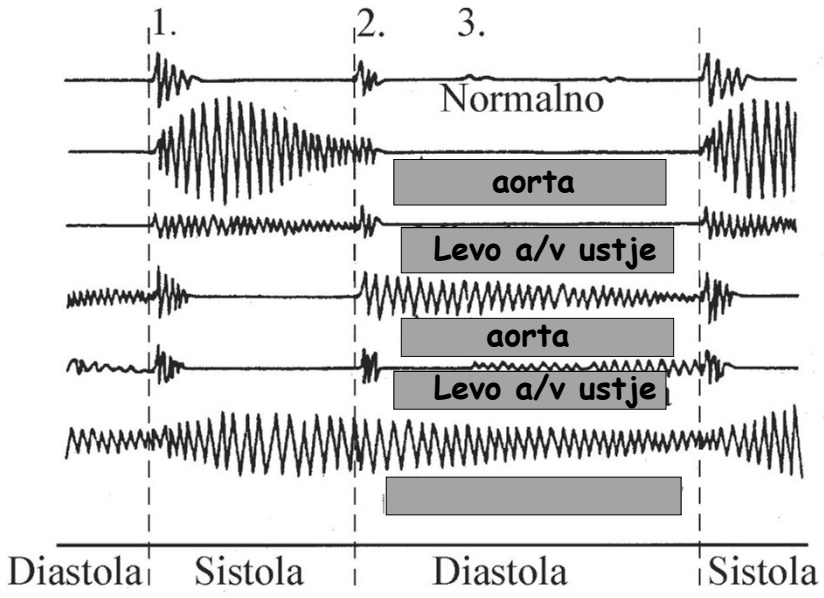
- **povečanem fizičnem naporu**
- **razburjenju**
- **pri tahikardiji (povečana telesna T, anemija, hipovolemija, simpatikotonija, hipertireoidizem, ipd.)**

Drugi srčni ton (diastolni) je lahko poudarjen zaradi:

- **arterijske hipertenzije (povečan minutni volumen)**
- **povečanega upora (tlaka) v pulmonalni cirkulaciji**

Oslabljen 1. in 2. srčni ton srečamo pri:

- **insuficienci srca**
- **nabiranju plevralnega eksudata**
- **pljučnem emfizemu**
- **eksudatu v perikardu**



PATOFIZIOLOGIJA DIHAL

Funkcija dihalnega sistema

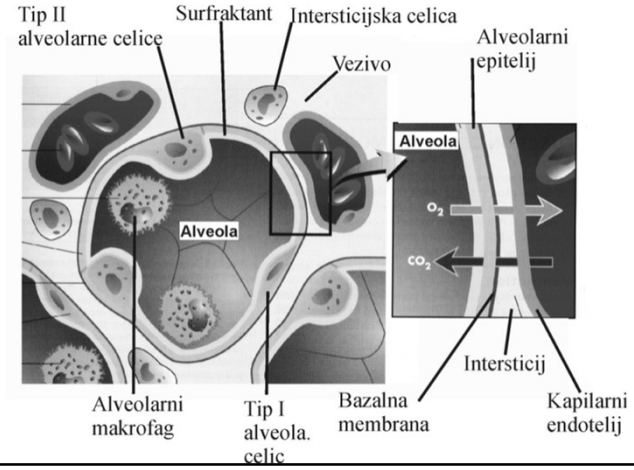
- dihanje-izmenjava plinov
- regulacija acido-baznega ravnotežja
- presnova: sprememba angiotenzin I v angiotenzin II
- odstranjevanje določenih snovi iz obtoka (npr. serotonin, prostaglandini, kortikosteroidi, levkotrieni)
- rezervoar za kri in filter za krvne strdke

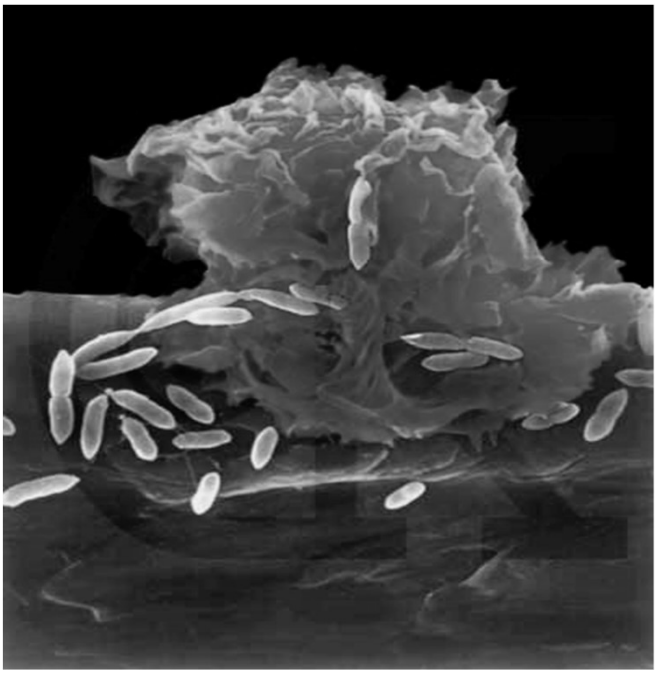
Zunanje dihanje: izmenjava plinov v pljučih

Notranje dihanje: oksidacija hranljivih snovi v tkivih, celicah

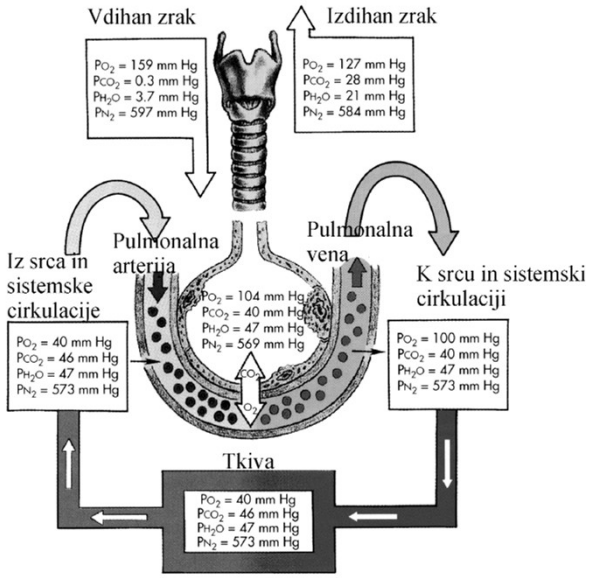
Proces dihanja

- **difuzija O_2 in CO_2 in vezava na Hb $\rightarrow$ tkiva- difuzija O_2 v mitohondrije celic. CO_2 se izloča iz organizma v nasprotni smeri.**

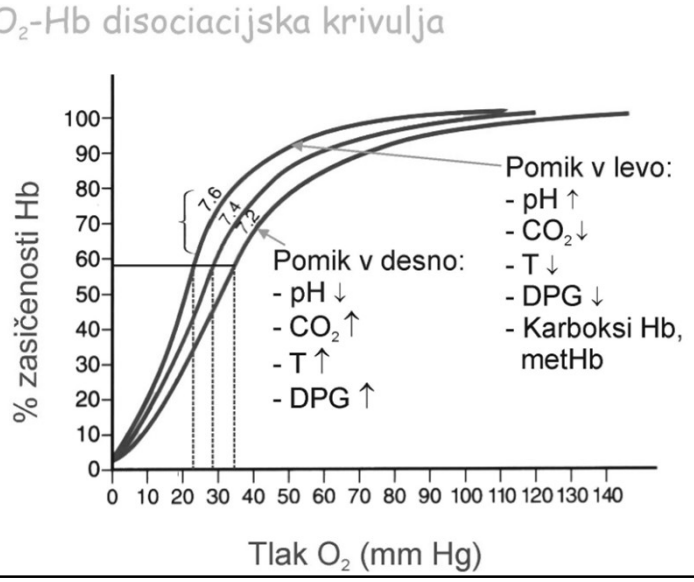




Parcialni tlaki dihalnih plinov pri normalnem dihanju



Disociacijska krivulja (Bohr učinek)

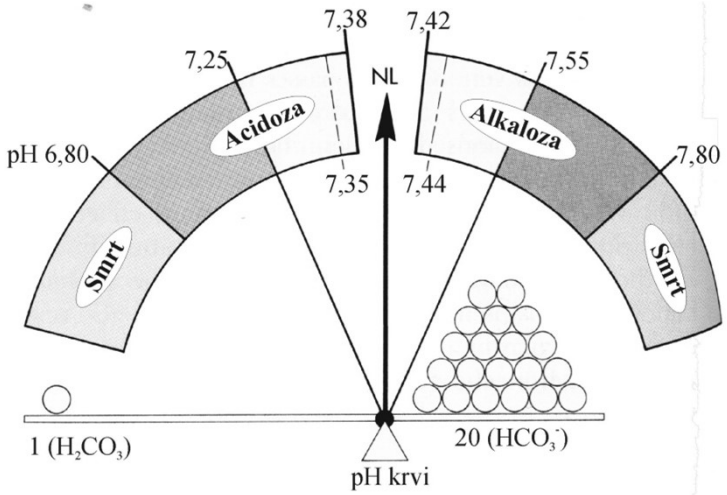


- **na morski gladini je tlak zraka 760 mm Hg – 101,3 kP**
- **ventilacijo omogoča respiratorni tlačni gradient – razlike med atmosferskim in intraalveolarnim tlakom**
- **vdih je aktiven proces**
- **izdih je normalno pasiven proces**
- **trebušna prepona prispeva približno 75 % spremembe volumna pri dihanju**

Fiziološki tipi dihanja:

- **Prsni (kostalni) tip dihanja je značilen za psa in konja**
- **Trebušni (abdominalni) tip dihanja je značilen za govedo**

Patofiziologija respiratornega sistema



Respiratorna insuficienca *dihala ne omogočajo oksigenacije glede na potrebe tkiv v organizmu in odstranjevanje CO_2*

Rezultat je hipoksemija, hiperkapnija in posledična respiratorna acidoza.

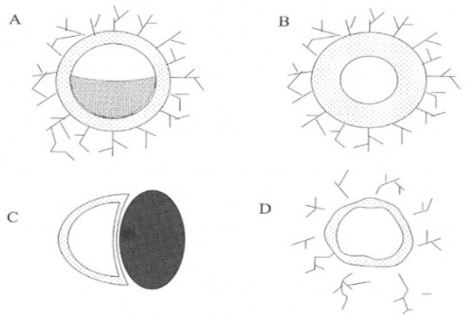
Vzroki:

- **stenoza ali obstrukcija dihalnih poti**
- **zmanjšana gibljivosti prsnega koša**
- **ovirano gibanje trebušne prepone**
- **spremembe v plevralni votlini (vnetje, eksudat, transudat)**
- **spremembe v pljučnih alveolah (restriktivna obolenja pljuč)**
- **motnje v pljučni cirkulaciji**

Obstruktivne oblike obolenj pljuč *(so motnje, ko je ventilacija v alveolah zmanjšana zaradi povečanega upora v dihalnih poteh)*

Stenoza in/ali obstrukcija dihalnih poti-različni tipi

$$R = 8l/r^4$$



Intraluminalni: eksudat, edem, aspiracija
Intramuralni: hipertrofija pri astmi, edem
Ekstraluminalni (kompresija): neoplazija, ipd.
Ekstaluminalni (zmanjšana retrakcija): emfizem

Stenoza in/ali obstrukcija dihalnih poti

Vzroki:

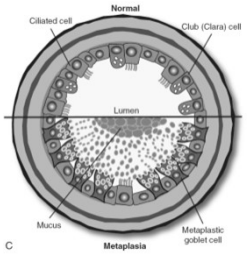
- **1. Vnetje dihalnih poti**
  - **patogeneza:**
    - vnetje dihalnih poti
    - edem sluznice dihal
    - nabiranje sluzi in celic
    - zoženje dihalnih poti
    - motnja se pogosto potencira še s spazmom gladkih mišic v steni dihalnih poti

2. Astma (RAO)

Astma (naduha) je posledica preobčutljivosti; zožitev spodnjih dihalnih poti in posledična ekspiratorna dispnoa

Patogeneza:

- **antigeni (alergeni) povzročijo kronično vnetje sluznice bronhijev (*Aspergilus, Thermo-actinomicete*, ipd.)**
- **sproščanje histamina, PG in levkotrienov (SRS-A)**
- **kontrakcija gladke mišičnine bronhijev**
- **poveča se prepustnost žil (histamin)**
- **edem sluznice in ↑ izločanje sluzi**
- **remodeliranje dihalnih poti**



- **Ni jasne meje med bronhitisom in astmo; mikroorganizmi prav tako delujejo kot antigeni (infekcijska alergična astma)**

3. Edem sluznic

Vzroki:

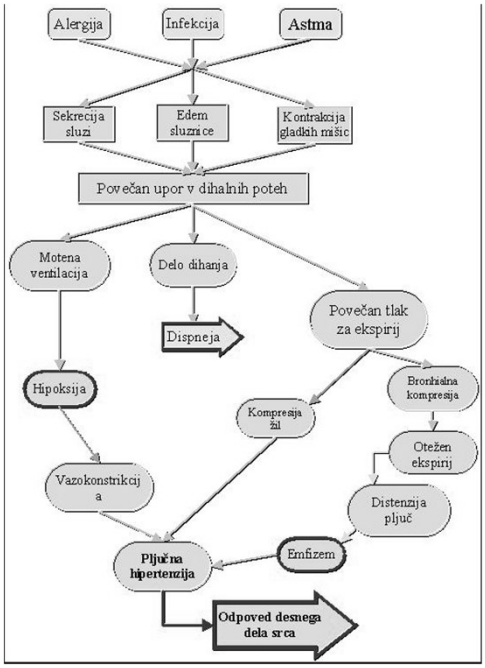
- **vroča vodna para, plini, vroč zrak**
- **pik žuželk – čebela (npr. edem epiglotisa, ipd.)**
- **pri tem nastane največkrat inspiratorna dispnoa**

4. Ostali vzroki za zoženje dihalnih poti

<u>V dihalnih poteh</u>: tumorji, tujki, hrana, kri, paraziti (*Syngamus tracheae*)

<u>Spremembe v neposredni okolici</u> (ekstratorakalni dejavniki): tumorji, abscesi, povečani limfni vozli, paraliza glasilk, traheomalacija, ipd.

Patogeneza obstruktivnih obolenj pljuč



Znaki obstrukcije (So odvisni od stopnje in mesta zožitve)

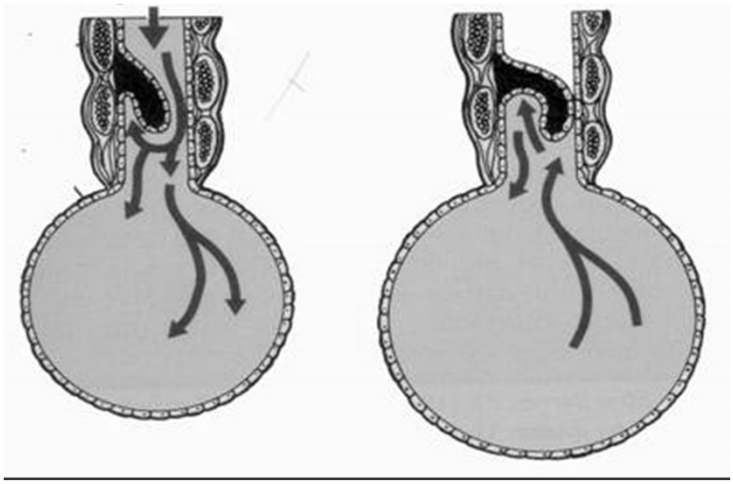
Popolna obstrukcija:

- **pogin živali (asfiksija)**

Delna obstrukcija:

- **zgornje dihalne poti (ekstratorakalno) – otežkočeno dihanje, predvsem v fazi vdiha**
- **spodnje dihalne poti (intratorakalni dejavniki) - otežkočeno dihanje v fazi izdiha; poveča tudi razmerje trajanja vdih/izdih**

- **delna obstrukcija-kompenzacija drugega dela pljuč**
- **če je proces razširjen na vse tkivo potem so znaki dispnoe močneje izraženi (bronhitis)**



Znaki so: otežkočeno dihanje, kašelj, povečana respiracija, cianoza, abdominalni tip dihanja

Restriktivne oblike obolenj pljuč

So motnje v delovanju pljuč, ki so posledica anatomske ali funkcionalne izgube difuzijske površine pljuč (zmanjšana komplianca pljuč)

- *anatomska izguba površine pljuč*: **npr. rast tumorja v pljučih (tumor nadomesti pljučno tkivo), atelektaza**
- *funkcijska izguba difuzijske površine pljuč*: **npr. pljučni edem, pri pljučnici, ipd.**

Anatomsko lahko razdelimo obolenja v dve skupini

- **obolenja pljuč in plevre**
- **ekstrapulmonalna obolenja (nevrološka, živčno-mišična obolenja in obolenja prsnega koša)**

Obolenja pljuč in plevre

- Vzroki za nastanek restriktivnih obolenj pljuč:

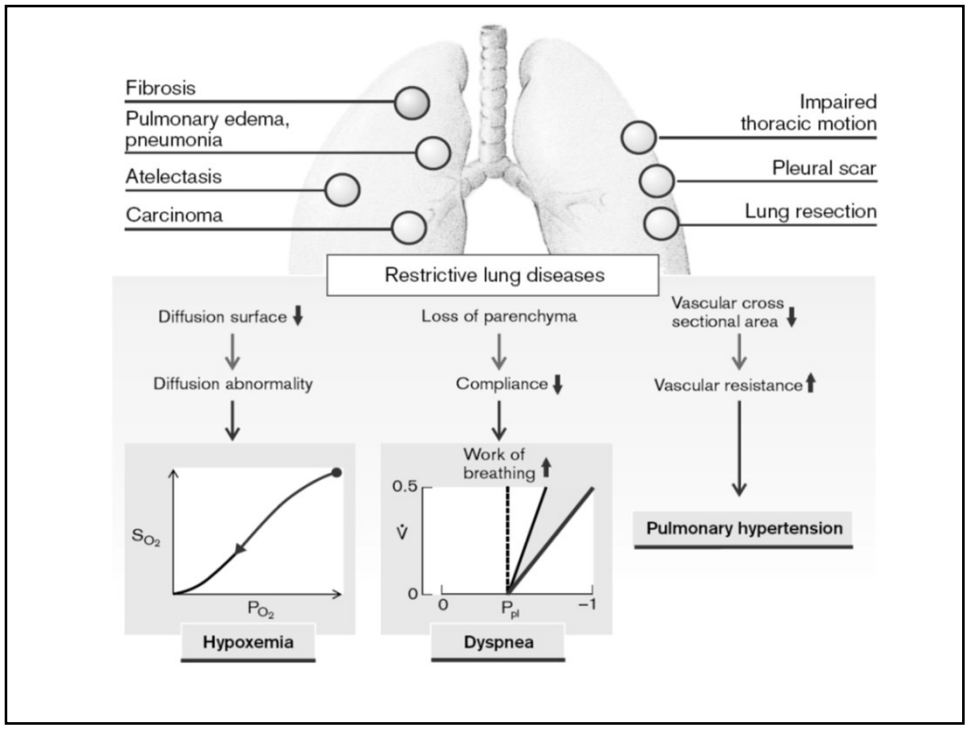
1) Spremembe v pljučnih alveolah

Najpogosteje se spremembe pojavljajo v primeru vnetja, atelektaze, emfizema in edema pljuč

- a) Vnetje pljuč (pljučnica)
  - je lahko glede na razširjen vnetni proces lobusna, lobarna, ali difuzna
  - glede na spremembe je lahko pljučnica eksudativna, nekrotična, intersticijska, ipd.
  - etiološko je pljučnica ponavadi infekcijskega izvora (vzrok: aspiracija, inhalacija, hematogeno, translokacija toksinov v črevesju; najpogosteje virusi)

Patogeneza

- zmanjšana podajnost pljuč
- zmanjšana vitalna kapaciteta pljuč
- zmanjšana difuzijska kapaciteta pljuč-motnje v difuziji (primarno prizadet transport O_2); hipoksemija
- povečano delo dihanja



Razraščanje vezivnega tkiva v intersticiju pljuč

- **Kronične intersticijske pljučnice:**
  - **Maedi-Visna (lentivirus)**
  - **PRRS (arteriviridae)**
- **Posledica; zmanjšana podajnost pljuč, zmanjšana difuzijska kapaciteta za pline, povečano delo dihalnih mišic, ipd.**

- **Stopnja respiratorne insuficience je odvisna:**
  - **od razširjenosti procesa**
  - **od sprememb v mikrocirkulaciji prizadetega področja**
- **Če proces zajame večino tkiva potem se pojavi:**
  - **hipoksemija**
  - **hiperkapnija**
  - **respiratorna acidoza**

Klinični znaki, ki spremljajo takšno vnetje so

- **zmanjšana ješčnost**
- **povišana telesna temperatura**
- **cianoza**
- **tahipnoa**
- **dispnoa**
- **tahikardija**
- **kašelj**

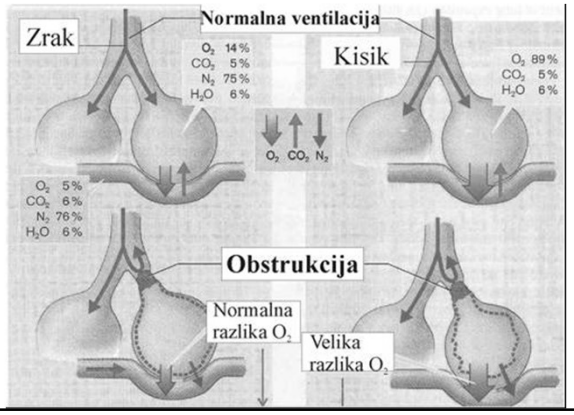
2) Atelektaza pljuč

Je stanje, ko v pljučih ali delu pljuč zaradi prekinjene komunikacije tega dela dihalnih poti z atmosferskim zrakom ni prisotnega zraka.

- **Vrste atelektaz:**
  - **obstrukcijska ali resorbcijska atelektaza: nastane po zamašitvi bronhusa in resorpciji zraka iz tega dela pljuč (sekret, eksudat, paraziti)**
  - **kompresijska, kolapsna atelektaza: nastane zaradi kompresije-pritisk na bronhus zaradi vraščanja veziva, tumorji, povečani limfni vozli, ipd.)**

Klinični znaki so odvisni:

- **od hitrosti nastanka in obsega atelektaz**
- **če nastane hitro in je širšega obsega je:**
  - **otežena ventilacija pljuč**
  - **dispnoa**
  - **cianoza**



3) Emfizem pljuč

Je stanje povečane rezidualne količine zraka v pljučih distalno od bronhiolov. **Nastane vedno sekundarno!**

- **Lahko je:**
  - **alveolarni emfizem (vse vrste)**
  - **intersticijski emfizem (v tkivu pljuč-intersticiju; se pojavlja pri govedu)**
- **Emfizem je lahko glede na potek:**
  - **akuten**
  - **kroničen**

Vzroki za nastanek emfizema pljuč

- **Akutni alveolarni emfizem:**
  - **bronhitis povezan z močnim kašljem**
  - **polipnoja pri transportu**
  - **parazitarna obolenja pljuč (*Dictiocaulus, ipd.*)**
  - **kronična obstruktivna obolenja pljuč?**
  - **anafilaktični šok?**
- **Patogeneza:**
  - **povečan volumen zraka v alveolah**
  - **raztezanje sten alveol**
  - **zmanjšana elastičnost stene alveol**
  - **rezidualna kapaciteta se vse bolj povečuje**
  - **motnje v mikrocirkulaciji (iztegnjene in zožene kapilare)**

Kronični alveolarni emfizem (*emphysema pulmonum alveolare chronicum*)

Se najpogosteje razvije iz akutnega alveolarnega emfizema in pogosto poteka sočasno s kroničnim bronhitisom in bronhiolitisom.

- **Patogeneza:**
  - **kronično povečan alveolarni pritisk**
  - **zmanjšana elastičnost stene alveol**
  - **stanjšanje sten in poškodbe stene alveol (združevanje posameznih alveol)**
  - **zmanjšana difuzijska kapaciteta pljuč**
  - **spremembe v pljučni mikrocirkulaciji (*cor pulmonale*)**
  - **poškodbe kapilarnega žilja**
  - **zmanjšana perfuzijska kapaciteta**

  - **povečan upor v žilah**
  - **kompenzatorna hipertrofija desnega dela srca (*cor pulmonale*)**
  - **dilatacija in dekompenzacija desnega dela srca**

- **pomanjkanje α-1 proteinaznega inhibitorja: (α1 - antitripsin) varuje pljuča pred naravno prisotnimi proteazami, ki razgrajujejo elastin (npr. levkocitna, bakterijska elastaza); jetra-mutacija**

- **pri ljudeh obstaja 70-80 % verjetnost nastanka primarnega emfizema (homozigoti-avtosomalno prirojeno napako-vrednost α1-antitripsina je manjša od 10 % normalne vrednosti)**
- **kajenje - oksidira in inhibira α1-antitripsin, kar še pospeši potek obolenja**

Klinični znaki

- **izdih je ponavadi otežkočen in podaljšan, vitalna kapaciteta pljuč pa zmanjšana (zmanjšan izdih)**
- **kronični alveolarni emfizem je najpogostejši pri konjih zaradi konstitucijskih lastnosti in izpostavljenosti velikim naporom (tekmovanja, težko delo)**

4) Edem pljuč

Edem pljuč nastane s povečanim prehodom serozne tekočine iz pljučnih kapilar v intersticijsko tkivo pljuč, v alveole in bronhiole.

- **nabiranje tekočine v alveolah - otežena izmenjava plinov - pogosto konča s poginom živali**

<u>Vrste edema pljuč:</u>

- **intersticijski pljučni edem (prva faza)**
- **alveolarni pljučni edem (druga faza)**

Vzroki:

- najpogosteje zaradi povečanega hidrostatskega tlaka v pljučnih kapilarah (npr. insuficienca levega prekata srca, mitralna stenoza, regurgitacija): kardiogeni edem
- zmanjšan koloidno-ozmotski tlak (npr. nefritis, nefrotski sindrom, hipoproteinemija, insuficienca jeter (manj pogost vzrok)
- poškodbe stene pljučnih kapilar
- povečane prepustnosti pljučnih kapilar in prehod tekočine in proteinov (endotoksini, bakterijski toksini, ipd.)
- zmanjšana limfna drenaža pljuč (npr. insuficienca levega in desnega dela srca – povečan tlak v sistemskih venah in tudi v limfatičnem sistemu, kompresija limfatičnih žil, ipd.)

Patogeneza:

- <u>Kongestija pljuč:</u>
  - je vzrok za manjšo perfuzijo in maksimalno prejem in oskrba s O_2
  - zaradi razširjenih žil se zmanjša podajnost pljuč, komprimirani pa so tudi bronhiji in upor v dihalnih poteh se poveča
- <u>Intersticijski pljučni edem:</u>
  - intersticijska razdalja med alveolo in krvno žilo se zaradi edema poveča (15-20%), nad 50%-alveolarni edem
  - zmanjšana difuzija plinov
  - količina O_2 v krvi ↓ (hipoksemija, cianoza)
- <u>Alveolarni edem</u>:
  - povečan tlak in poškodba stene alveol povzročijo prehod tekočine v alveole
  - v alveolah napolnjenih s tekočino ni izmenjave plinov
  - tekočina vstopi tudi v dihalne poti – povečan upor
  - povečana filtracija v plevralno votlino (moti dihanje)

Zelo se zmanjša respiratorna površina pljuč - dispnoa, hipoksija, centralna cianoza, hiperkapnija in respiratorna acidoza.

Znaki

- stopnja dispnoe je odvisna od obsega edema
- največkrat živali zavzamejo sedeč položaj; nekoliko lažje dihanje
- z zmanjšanim pretokom krvi se zmanjša tudi tlak v pulmonalni cirkulaciji (zmanjša se hidrostatski tlak v kapilarah)
- izboljša se limfna drenaža zaradi nekoliko bolj negativnega tlaka v venskem delu cirkulacije

Kardiovaskularne motnje

Motnje v cirkulaciji pljuč

- slab pretok pomeni šlabšo oksigenacijo krvi (povečan upor v cirkulaciji); vazokonstrikcija: endotoksemija, septikemija (histamin, serotonin, endotelini)
- refleksna hipoksična vazokonstrikcija
  - kompenzacija ostalega dela pljuč (kri se seli v ventilirano področje pljuč)
- insuficienca levega dela srca - edem pljuč
- embolija pljučnih arterij (npr. tromb, zrak, maščoba ipd.)
- zamašitev glavne veje pljučne arterije ali večjega števila manjših krvnih žil lahko zaradi asfiksije privede do pogina živali (tromboembolija, zračna ali maščobna embolija)

Spremembe v gibljivosti prsnega koša

- <u>Zmanjšana gibljivost</u>
  - staranje in razni patološki procesi na kosteh (ankilozni spondilitis, kyphoscoliosis)
  - živčno mišična obolenja, kot so *myastenia gravis*, miozitis, motnje v elektrolitski homeostazi (hipokalcemija, hiperkaliemija), tetanus itd.
  - bolečina lahko poleg sprememb na okostju refleksno zmanjša gibanje prsnega koša

Znaki

- tahipnoa
- hipoventilacija pljuč
- hipoksemija
- hiperkapnija (težji primeri)
- refleksno zadrževanje kašlja zaradi bolečine, nabiranje sluzi in slabše perfuzije plinov

Spremembe v gibljivosti položaju trebušne prepone

Fiziološko: gravidnost

Patološko:
- **diafragmatska hernija**
- **razširitev želodca**
- **timpanija**
- **splenomegalija**
- **hepatomegalija**
- **tumorji**
- **ascites**

Enostranska ali obojestranska paraliza ali pareza različne etiologije privede do slabšega dihanja

Obolenja v plevralni votlini

Najpogostejše spremembe v prsni votlini, ki ovirajo dihanje so: nabiranje eksudata ali transudata, tumorji in pnevmotoraks

Patogeneza:

- **povečan intraplevralni tlak**
- **kolabiranje pljuč (obseg je odvisen od velikosti procesa)**
- **zraščanje parietalnega z visceralnim listom plevre – močna bolečina – refleksno še dodatno zmanjšuje ventilacijo**

Hidrotoraks

Nabiranje transudata, eksudata, krvi (hemotoraks) v prsni votlini nastane pri venski stazi, pri vnetjih različne etiologije in poškodbah.

Količina eksudata - transudata:

- **veliki prežvekovalci, konj 15-20 litrov**
- **prašič 2-10 l,**
- **psi 0,5-5 l.**

Znaki respiratorne insuficience se pojavljajo - zaradi nastalih komplikacij;

- **pritisk na pljučne vene**
- **refleksni spazem bronhijev**
- **premik mediastinuma**

Pnevmotoraks

Nabiranje atmosferskega zraka v prsni votlini in redkeje drugih plinov se imenuje pnevmotoraks (pogost pri psu in mački).

Glede na nastanek je lahko:

- **spontan**
- **travmatski**

Glede na obseg je lahko:

- **enostranski (delni): konj?**
- **obojestranski (popolni)**

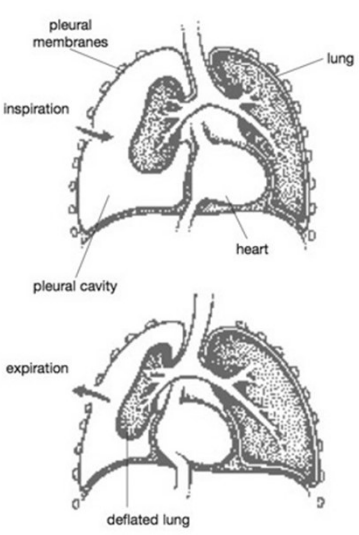
- ***Spontani pnevmotoraks:***
  - **pri poškodbah pljuč (npr. pri prelomu reber)**
  - **prekinitev spremenjene ali poškodovane stene (vnetje, emfizem, ruptura ciste)**
- ***Travmatski pnevmotoraks:***
  - **topa ali ostra poškodba prsnega koša**
  - **zunanje poškodbe z ostrimi predmeti (nož, količki ipd.)**
  - **ostri tujki, ki lahko prodrejo iz retikuluma ali želodca**
  - **iatrogeno: biopsija, torakocinteza**

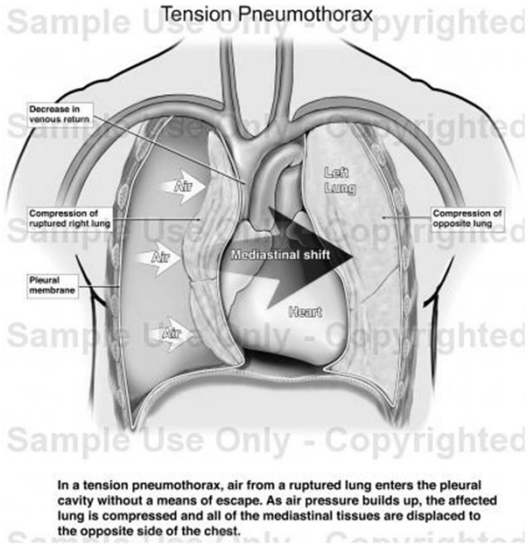
Potek: ***Je odvisen od količine nabranega zraka, hitrosti nabiranja, obsega (delen, popoln), ali je odprt ali zaprt.***

Zaprt pnevmotoraks: ima najugodnejši potek, ker se volumen zraka zmanjšuje z resorbcijo

Odprt pnevmotoraks: neugoden potek, ker se volumen zraka v prsni votlini počasi veča in s tem tudi stopnja kompresije pljuč

Ventilni pnevmotoraks: je najnevarnejša oblika motnje, saj se pri inspiriju zrak nabira v prsni votlini (ventilna poškodba je odprta), pri ekspiriju (ventilna poškodba je zaprta) pa ne izhaja iz prsne votline





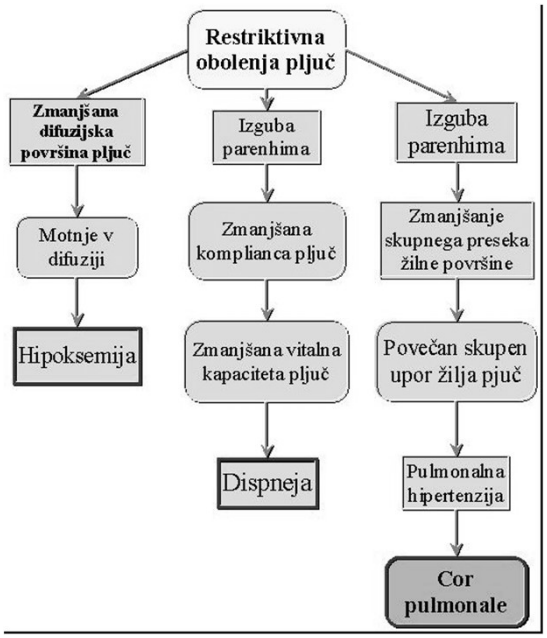
Patogeneza pnevmotoraksa

- **pljučna ventilacija se zaradi kompresije nabranega zraka zmanjša**
- **zmanjšana difuzijska površina pljuč**
- **pritisk na mikrocirkulacijo pljuč in spremembe položaja mediastinuma in srca**

<u>Znaki:</u>

- **plitko pospešeno dihanje**
- **dispnoa**
- **bolečina**
- **kašelj**
- **venska staza**
- **šok zaradi pljučne in srčne insuficience**

Patogeneza restriktivnih obolenj



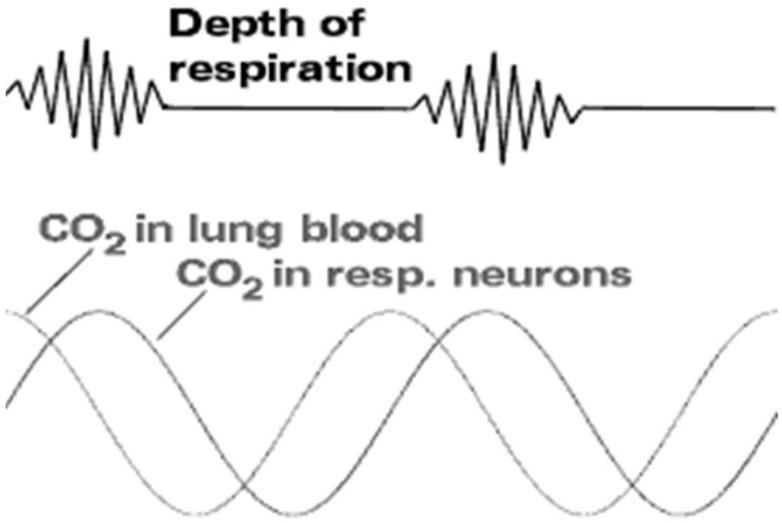
Spremembe v ritmu dihanja

Patološke spremembe ritma:

- **poškodbe nevronov v podaljšani hrbtenjači po delovanju toksinov ali motenj v cirkulaciji možganov.**

Cheyne-Stokesovo dihanje: (*Je karakteristično nepravilno, periodično dihanje*)

- **apnoji sledijo vedno globlji vdihi nato pa globina dihanja zopet pada vse do apnoje**
- **presledki brez dihanja se periodično ponavljajo in trajajo od 20-90 s, sledi pa jim od 20-30 vdihov**
- **povzroča ga zapoznel odgovor respiratornih nevronov glede na spremembe parcialnih tlakov plinov v krvi**
- **pojavlja se v primeru hipoperfuzije možganov**
- **takšno dihanje se pojavlja pri *morbus maculosus; purpura haemorrhagica (krvavitev v OZS)*, meningitisu, zastrupitvijo z morfinom, uremiji in insuficienci levega srca**



Biotovo dihanje: ***je periodično dihanje brez pomembne spremembe amplitude vdiha.***

Pojavlja se pri:

- **meningitisu, tumorjih, ipd.**
- **je vedno znak poškodbe respiratornih nevronov**

Prognoza pri pojavu tega tipa dihanja je slaba

Kussmaul-ovo dihanje ***Je ustrezen odgovor respiratornih nevronov na presnovno acidozo.***

- **dihanje je normalno, vendar globoko**

Pojavlja se pri:

- **para-TBC telet, diabetični komi, ipd.**

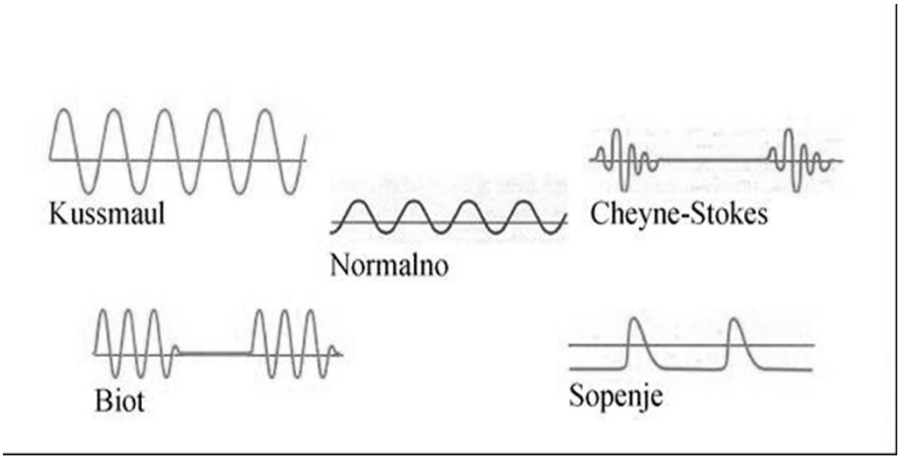
Ta tip dihanja je prognostično slab znak

Agonalno dihanje:

Se pojavlja neposredno pred poginom živali. - močni krčeviti vdihi

- spremlja premikanje ust, jezika in premikanje glave

- prognostično je zelo slab znak



Spremembe v fazah dihanja

- časovni potek inspirija in ekspirija je za različne vrste živali različen
- pri konju je razmerje 1:1,8, govedo 1:1,2, ovce 1:1 koza 1:2,7, pes 1:1,6
- razmerje se lahko spremeni npr. v korist inspirija: (obstruktivne bolezni dihal) ali npr. ekspirija (kronični emfizem pljuč, bronhitis, ipd.)

Spremembe v krvi in tkivih, ki spremljajo respiratorno insuficienco (O_2)

Anoksija (Anoxia):

- predstavlja odsotnost kisika in se praktično klinično ne pojavlja (kot sinonim za hipoksijo?)

Hipoksija (Hypoxia):

- je stanje, ko je oskrba celic, tkiv, motena (parcialni tlak O_2 je zmanjšan)

Vzroki za nastanek hipoksij so lahko različni

1) Hipoksična hipoksija (*Hypoxic hypoxia*)

- **nastane v primeru, ko je eritrocitom na voljo znižana količina atmorsferskega kisika**

Vzroki:

- **znižan pO_2 (velike višine)**
- **slaba ventilacija prostorov**
- **obstruktivna in restriktivna obolenja dihalnih organov (hipoventilacija, pljučnica, pjučni edem, pnevmotoraks, ipd.)**

2) Hipoksija kot posledica anemije

Zmanjšana je krvna kapaciteta vezave O_2 (anemije). Pri tem je pO_2 normalen, zmanjšana pa je razpoložljiva količina hemoglobina.

Vzroki:

- **zmanjšano število eritrocitov (anemije, krvavitev)**
- **povečana razgradnja eritrocitov (anemije, spremenjen Hb)**
- **hipokromna anemija (znižana Hb koncentracija-pomanjkanje železa-pujski)**
- **motnja v tvorbi hemoglobina (anemija srpastih celic)**
- **zmanjšana vezava O_2 na Hb zaradi zastrupitve s *CO*, nitriti, (afiniteta *CO* za Hb)**

3) Zastojna hipoksija (ishemična, cirkulatorna, stagnacijska):

Nastane zaradi motene cirkulacije.

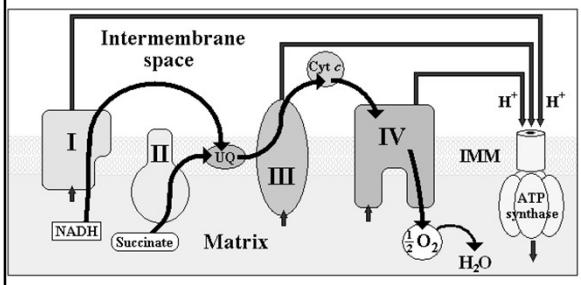
<u>Vzroki:</u>

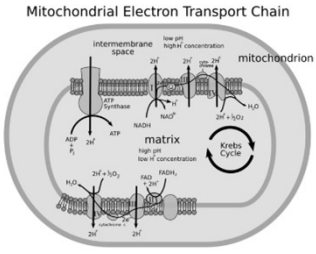
- **šok**
- **kongestivna odpoved srca**
- **zamašitev krvne žile (venska tromboza)**
- **lokalne motnje v cirkulaciji različne etiologije**

Oskrba tkiv s O_2 je zmanjšana. Prav tako je oteženo izločanje presnovkov v nasprotju z ostalimi hipoksemijami (lokalna acidoza)

4) Histotoksična hipoksija (tkivna hipoksija):

- ***Nastane, ko tkiva ne morejo uporabiti kisika za presnovo čeprav je oskrba s kisikom adekvatna (kompetitivna inhibicija citokrom oksidaze); zastrupitev s cianidi. CO, anorganskimi azidi in sulfidi.***





Posledice hipoksij

So odvisne od lokalizacije, obsega in stopnje ter od občutljivosti različnih tipov tkiv na pomanjkanje O_2.

- najbolj občutljivi so možgani; izguba zavesti v nekaj sekundah. Do ireverzibilnih sprememb na nevronih pride v prib. 2 min., celična smrt pa nastopi v 4-5 minutah
- blažja hipoksija možganov: ekscitacija OŽS s povečano živčno mišično vzdražljivostjo (nastanek edema?)
- cianoza se pojavi, ko je količina deoksi Hb v krvi nad 50 g/l - odvisna je samo od absolutne koncentracije deoks-Hb, je možno, da v primeru močne hipoksemije ni cianoze (anemije) in obratno (policitemija)

- hipoksemija miokarda (blaga): motnje v prevajanju impulzov: aritmije (npr. močne anemije, biokemične spremembe Hb ali respiratorna insuficienca)
- hipoksemija - draženje kemoreceptorjev in hiperventilacija; posledica je lahko hipokapnija, respiratorna alkaloza, ki jo ledvica kompenzirajo z izločanjem bikarbonata in retencijo H^+
- pljučna hipertenzija (insuficienca desnega srca)
- hipoksija, ki je posledica zmanjšane ventilacije v pljučih lahko povzroči povečanje pCO_2 nad 9,3 kPa (70 mm Hg) kar deluje depresivno na dihalni center

Hiperkapnija

Je povišanje pCO_2 v krvi.

Razloga sta v principu dva:

- **zmanjšano oddajanje CO_2 prek pljuč**
- **povečana koncentracija CO_2 v zraku**

Posledice:

- **zmerno povečan pCO_2 v krvi privede do povečane ventilacije**
- **če se nivo CO_2 v krvi povečuje pride sčasoma do depresije centra za dihanje in celo do kome, če je pCO_2 višji od 10,7 kPa (80,5 mmHg).**

Acidoza je še posebej nevarna v primeru insuficience ledvic. Zaradi povečane reabsorbcije Na^+ lahko pride do nastanka edema.

Lokalno povečanje pCO_2 povzroči vazodilatacijo, medtem ko splošna hiperkapnija povzroči vazokonstrikcijo.

Cianoza

Modro obarvanje kože, ki je vidno predvsem na nepigmentiranih in neodlakanih površinah

- **pojavi se, ko je reduciranega Hb v krvi več kot 50 g/L**
- **centralna ciqanoza je zanesljiv znak respiratorne insuficience, saj se javlja, ko je zasičenost Hb s kisikom nižja od 75 % oziroma pri znižanem parcialnem tlaku kisika pod 6,7 kPa (50 mm Hg)**
- **diferencialno diagnostično prideta v poštev methemoglobinemija in sulfhemoglobinemija**
- **cianoza je lahko tudi lokalna-periferna (hladno okolje-periferna vazokonstrikcija), ali povečan tonus simpatikusa**

Spremembe v frekvenci, globini in ritmu dihanja

Tahipnoja (tachypnoe) ***Je povečana frekvenco dihanja brez pomembnega povečanja respiratornega volumna.***

Vrsta	Število vdihov/izdihov / min.
Konj	8-16
Govedo	10-30
Ovca	12-20
Koza	12-20
Svinja	8-18
Pes	10-30
Mačka	20-30
Kunec	100-150
Kokoš	15-30

Tahipnoa

Je lahko:

Fiziološka tahipnoa: vznemirjenje, povečan napor pri delu, spremenjena mikroklima, nekatera fiziološka stanja (gravidnost)

Patološka tahipnoa: se pojavlja kot znak nekaterih obolenj; vročinska stanja, septikemija, ipd.

Ventilacija alveol se lahko zelo zmanjša v času tahipnoe. Volumen vdiha se lahko v tem primeru približa mrtvemu volumnu (volumen, ki je v področju traheje, bronhiji, bronhioli).

Bradipnoja (*bradypnoe*)

Je zmanjšana frekvenco dihanja brez pomembnega zmanjšanja respiratornega volumna.

- **je pa pomembno zmanjšan minutni respiratorni volumen zaradi manjše frekvence dihanja!!!**

Vzroki:

- **se pojavlja pri motnjah v delovanju OŽS**
- **zmanjšana vzdražnost centra za dihanje**
- **povečan intrakranialni pritisk (hidrops, tumorji)**

Polipnoa (*polipnoe*)

***Predstavlja pospešeno dihanje s povečanjem respiratornega volumna in s tem tudi minutnega respiratornega volumna* (hiperventilacija)**

Vzroki:

- **pojavlja se pogosto pri presnovni acidozi (sladkorna bolezen)**
- **ledvična insuficienca**

Oligopnoa

Je upočasnjeno površinsko dihanje (hipoventilacija)

Vzrok:

- **se pojavlja pri zmanjšani vzdražnosti centa za dihanje**

Hiperpnoa (*hyperpnoe*)

Globoko dihanje, kjer je povečan respiratorni volumen pri nespremenjeni frekvenci dihanja

- **Se pojavlja:**
  - **fiziološko pri športnikih**
  - **trenirane živali**

Hipopnoa (*hypopnoe*)

Zmanjšan respiratorni volumen pri nespremenjeni frekvenci dihanja.

Se pojavlja pri:

- **zmanjšani gibljivosti prsnega koša**
- **fiziološko pri spanju**

Dispnoa (*dyspnoe*)

Je otežkočeno dihanje s komponento dušenja

Ocenimo jo na podlagi naslednjih znakov:

- **otežkočeno dihanje (povečano delo pri dihanju)**
- **nemir živali**
- **značilna stoja živali z iztegnjenim vratom**
- **razkrečene noge in komolci na stran (mačke in psi so pogosto v sedečem položaju)**
- **razširjene nosnice**
- **znojenje**
- **cianoza**

Znaki se lahko pojavijo:

- v mirovanju (absolutna dispnoa)
- po večjem naporu (relativna dispnoa)

Najpogosteje se pojavlja pri:

- obstruktivnih boleznih pljuč
- emfizemu
- edemu (npr. kongestivna odpoved srca)
- pljučni atelektazi
- emboliji večjih krvnih žil pljuč
- motnjah v živčno mišičnem prenosu
- poškodbe centra za dihanje, meningitis
- anemiji
- acidozi
- hipovolemiji

Nekateri razlikujejo pulmonalno, kardialno, hematogeno in centralno dispnoa.

Glede na fazo dihanja je lahko dispnoa

Inspiratorna dispnoa:

- se pojavlja pri zožitvi zgornjih dihalnih poti, ko je vdih otežen

Ekspiratorna dispnoa:

- se pojavlja pri difuznem bronhiolitisu,bronhialni astmi, pljučnem emfizemu
  - ekspirij je podaljšan, ojačano pa je tudi delovanje ekspiratornih mišic prsnega koša in trebušnih mišic

Mešana oblika dispnoe je najpogostejša:

pojavlja pri boleznih srca, srčnih napakah, anemijah, hipovolemiji, motnjah v delovanju centra za dihanje, pljučnici, atelektazi, ipd.

Apnoa (apnoe)

Je popolno prenehanje dihanja

Fiziološka apnoja:

- se pojavlja za kratek čas v primeru hiperventilacije zaradi hipokapnije
- stalna fiziološka apnoa je tudi v času intrauterinega življenja

Začasna patološka apnoja: se pojavi pri poškodbah respiratornega centra pri travmah, toksinih, narkotikih in motnjah v cirkulaciji

Če apnoa traja več kot tri minute lahko pride do ireverzibilnih poškodb nevronov OŽS in motenj v delovanju srca in odpovedi delovanja srca

Asfiksija (zadušitev)

Nastane npr. zaradi:

- močnega zoženja dihalnih poti
- paralize dihalne muskulature
- obojestranskega pnevmotoraksa
- edema pljuč

Potek zadušitve:

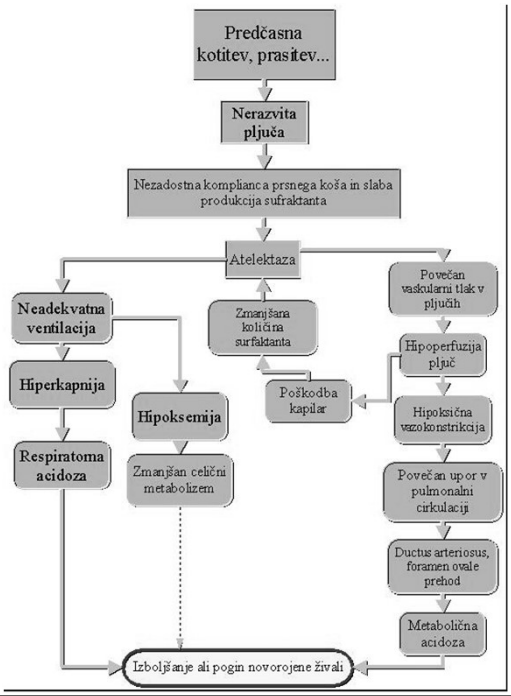
- dispnoa
- pojavijo se krči zaradi hiperkapnije
- cianoza
- razširjene zenice
- bradikardija
- inkontinenca blata in urina

V zadnji fazi asfiksije se zaradi hiperkapnije pojavi še nekaj kratkih dihalnih gibov nato pa dihanje preneha zaradi paralize centra za dihanje

Dejavniki, ki so pomembni za razvoj respiratornega distresa pri novorojencih so:

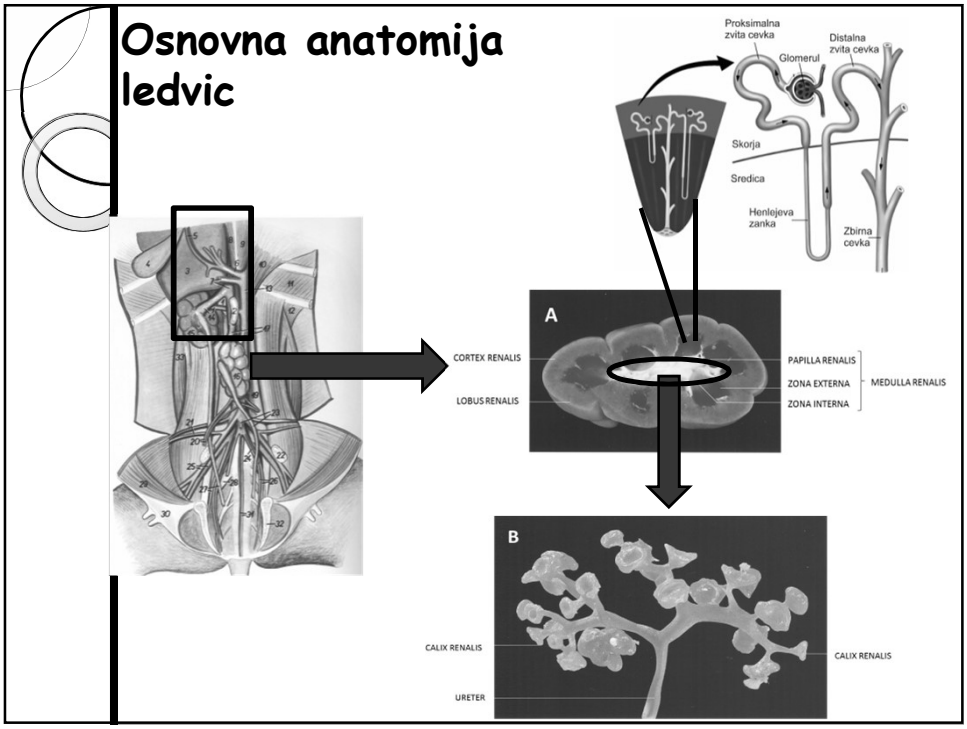
- Pomanjkanje surfaktanta (prašički, jagnjeta, teleta, žrebeta – npr. žrebe: produkcija nezadostna v primeru žrebitve pred 300-tim dnevom gestacije)
- Povečana alveolarna prepustnost (tvorba ‚hialinih' membran)-reakcija s surfaktantom in inaktivacija
- Nezadosten razvoj (nezrelost) pljuč in stene prsnega koša

Patogeneza respiratornega distresa pri novorojenih živalih

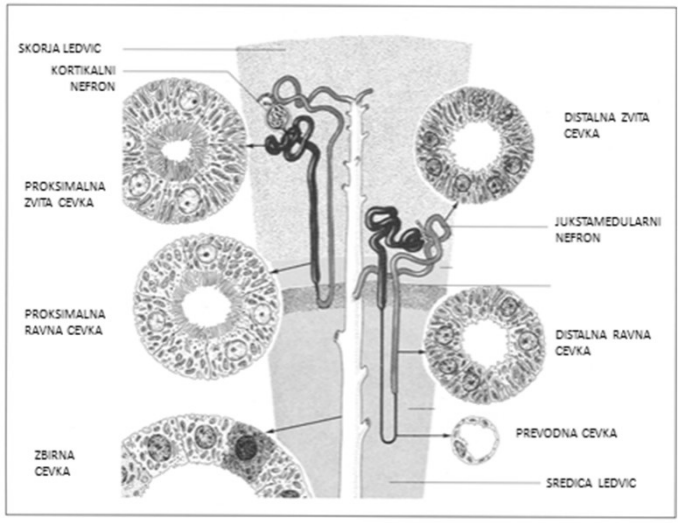


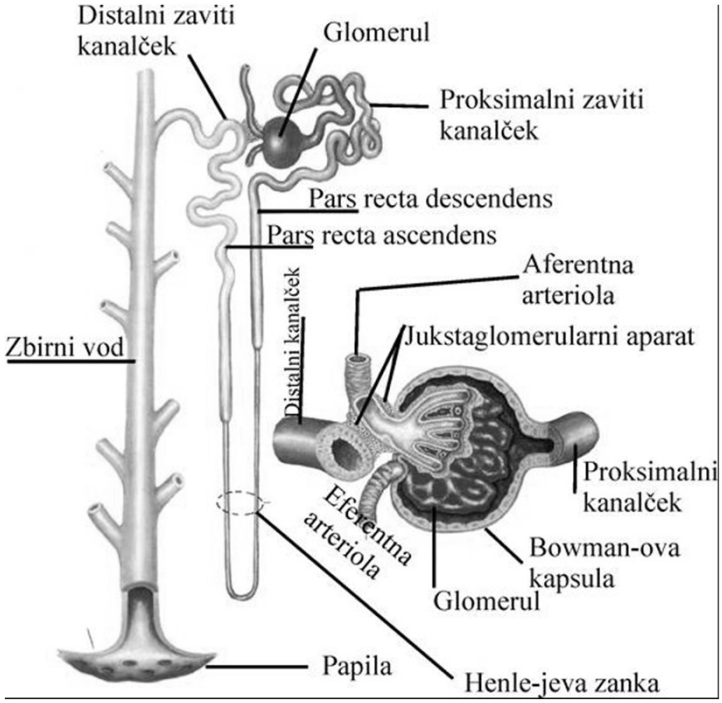
PATOFIZIOLOGIJA LEDVIC

Osnovna anatomija ledvic



Kortikalni in jukstamedularni nefroni



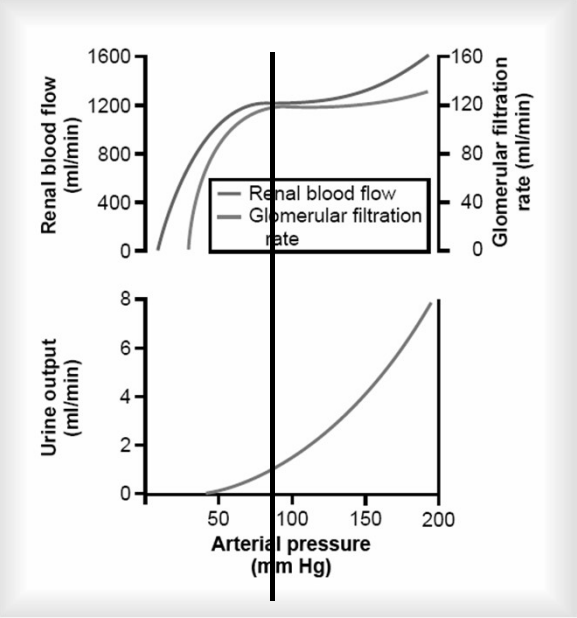


Funkcionalna enota je nefron

- ledvici pri konju imata prib 5.480.000, pri človeku 2,4 miljona nefronov
- kri se filtrira (ultrafiltracija) na začetku nefrona, to je v glomerulu
- človek lahko preživi s približno 1 % funkcionalnih nefronov (prib. 20000 nefronov)

Cirkulacija v ledvicah

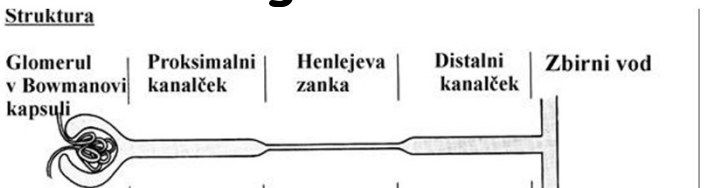
- pretok skozi ledvica predstavlja 20-25 % MV srca (masa ledvic <1 % telesne mase)
- visok tlak v kapilarah glomerula (prib. ≈ 60 mm Hg), tanka filtracijska bariera in nizek hidrostatski tlak v začetnih delih ledvičnih cevk omogoča obilno filtracijo krvne plazme v glomerulih
- če sistemski tlak pade pod 80 mm Hg, avtoregulacija ne deluje več; padec v hitrosti glomerulne filtracije



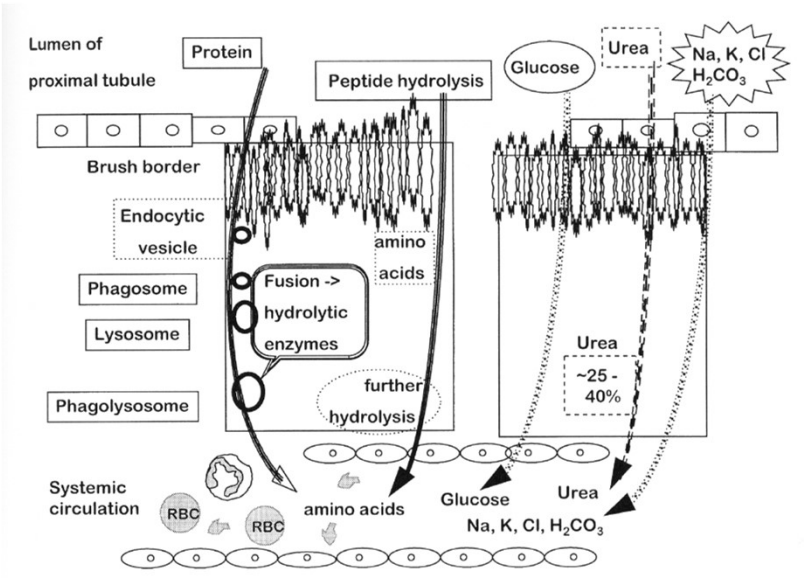
Funkcije ledvic

- **vzdrževanje konstantne sestave zunajcelične tekočine in osmolarnosti (blizu 285 mOsm)**
- **uravnavanje celičnega in krvnega pH (blizu 7,4) z uravnavanjem izločanja H^+ in HCO^{3-}**
- **reabsorbcija npr. AK, glukoze in izločanje produktov presnove (urea, sečna kislina, kreatinin)**
- **uravnavanje zunajcelične koncentracije K^+**
- **<u>presnova:</u> tvorba arginina iz citrulina (nastaja v črevesju pri presnovi glutamina), glukoneogeneza, razgradnja peptidov (inzulin, ipd.),**
- **<u>endokrina funkcija</u>: renin/angiotenzin je pomemben v regulaciji krvnega tlaka**
- **<u>eritropoetin</u>: stimulacija eritropoeze**
- **presnova inzulina (40 %) in vitamina D v aktivno obliko**
- **sinteza proteina KLOTHO; vpliv na staranje (presnova kalcija in fosfatov)**

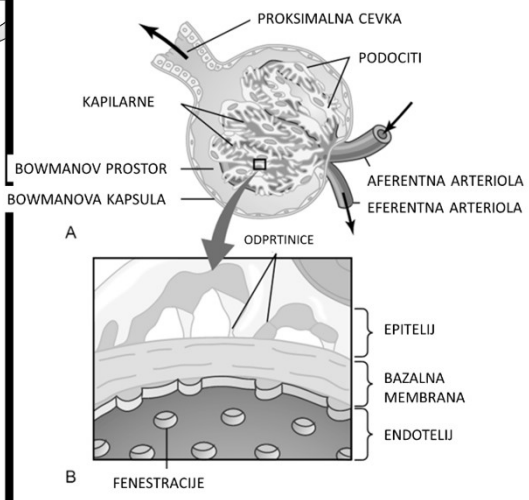
Funkcija glomerula in posameznih segmentov nefrona

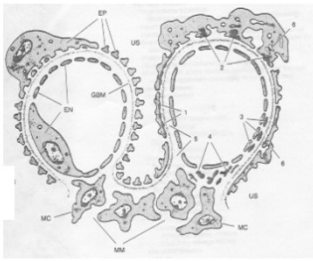


Struktura	Glomerul v Bowmanovi kapsuli	Proksimalni kanalček	Henlejeva zanka	Distalni kanalček	Zbirni vod
Funkcija	Filtracija	Reabsorbcija: Na^+, Glukoze, K^+, AK, HCO_3^-, PO_4^-, Urea, H_2O; Sekrecija H^+ tuje snovi	Koncentracija urina (protitočni mehanizem); Descedentna zanka: -resorbcija vode, -Difuzija Na^+; Ascedentna zanka: Na^+ resorbiran, H_2O ostane	Reabsorbcija: Na^+, H_2O (**ADH**), HCO_3^-; Sekrecija: K^+, Urea, H^+, NH_3, Nekatera zdravila	Reabsorbcija H_2O (**ADH**) Reabsorbcija ali sekrecija: Na^+, K^+, H^+, NH_3
Toničnost 'urina'	Izotoničen	Izotoničen, Hipertoničen, Hipotoničen	Izotoničen ali hipotoničen	**Koncentracija**	



Glumerulna membrana



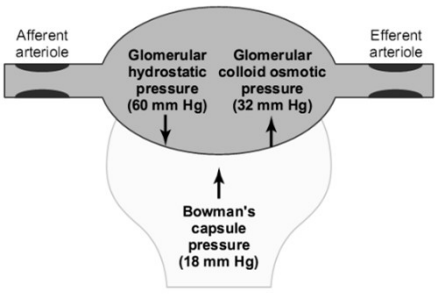


Patofiziologija glomerulne filtracije

Intenzivnost glomerulne filtracije

Je odvisna od:

- **onkotskega tlaka beljakovin v krvni plazmi**
- **krvnega tlaka v kapilarah (hidrostatski tlak)**
- **intratubularnega hidrostatskega tlaka (Bowmanov prostor)**



Net filtration pressure (10 mm Hg) = Glomerular hydrostatic pressure (60 mm Hg) − Bowman's capsule pressure (18 mm Hg) − Glomerular oncotic pressure (32 mm Hg)

Na glomerulno filtracijo vplivajo stanja kot so:

- zamašitev sečnih poti (kamni, ipd.)
- povečan tlak v Bowmanovi kapsuli
- površina glomerulne filtracije (št. aktivnih glomerulov)
- prepustnosti glomerula za tekočino
- vnetni in degenerativni procesi
- sistemski tlak

Zato nam meritve intenzitete glomerulne filtracije dajo pomembne podatke o funkcionalnosti ledvic.

Določanje hitrosti glomerulne filtracije, klirensa

Za določevanje hitrosti glomerulne filtracije (HGF) se uporabljajo snovi:

- aplicirane sistemsko (*i.v.*), ki v led. cevke vstopajo samo s filtracijo
- se ne resorbirajo, presnovijo ali izločajo v led. cevkah s sekrecijo
- inulin (polifruktozan), ki se ga injicira *i.v.*
- (kreatinin, sečna kislina, PAH???)

Ponoviti poglavje iz Fiziologije!

Motnje v glomerulni filtraciji

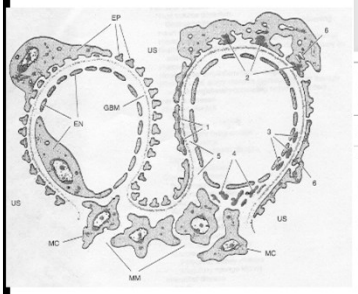
Nastanejo predvsem zaradi dveh vzrokov:

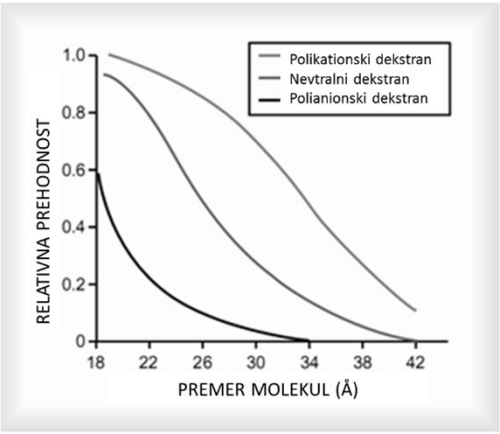
- **spremembe v glomerulnem filtru (prepustnost)**
- **spremembe v filtracijskem pritisku**

Zmanjšana filtracijska površina ledvic:

- **akutni difuzni glomerulonefritis (oslabljena funkcija glomerulov)**
- **Alportov sindrom (**mutacija *COL4A3* or *COL4A4* gena, ki kodira a3 in a4 verigo kolagena tipa IV**)**
- **posledica je spremenjena prepustnosti glomerulnega filtra (proteinurija, renalna hematurija)**

Vpliv naboja on velikosti molekul na filtracijo v glomerulu





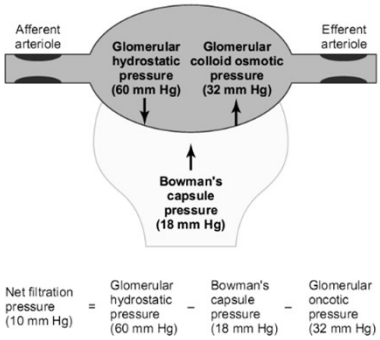
FILTRACIJA SNOVI V GLOMERULIH GLEDE NA NJIHOVO MOLSO MASO

SNOV	MOLSKA MASA	FILTRABILNOST
VODA	18	1,0
NATRIJ	23	1,0
GLUKOZA	180	1,0
INULIN	5 500	1,0
MIOGLOBIN	17 000	0,75
ALBUMIN	69 000	0,005

Spremembe v filtracijskem pritisku

Vzroki:

- spremembe v sistemskem krvnem tlaku
- spremenjen koloidno ozmotski tlak
- spremembe v intratubularnem tlaku



Avtoregulacija ledvic:

- pretok krvi je relativno konstanten
- če sistemski tlak pade pod 80 mm Hg se HGF močno zmanjša

Hipoproteinemija:

- zmanjšan koloidno ozmotski tlak in zato povečan efektivni filtracijski tlak privede do povečane HGF.

Povečan intratubularni pritisk:

- zamašitev (obliteracija) - zmanjšan HGF (tumorji, ledvični kamni)
- dolgotrajna motnja - atrofija ledvice

Motnje v funkciji ledvičnih cevk

Funkcija ledvičnih cevk se lahko spremeni zaradi:

- **motenj v presnovi celic led. cevk**
- **zaradi vnetnih in distrofičnih procesov**
- **motenj v delovanju endokrinih žlez (nadledvična, hipofiza, ščitnica)**

Motnje v reabsorbciji glukoze

- glukoza se prosto filtrira v glomerulih
- glukoza se reabsorbira v proksimalnih ledvičnih cevkah s pomočjo aktivnega transporta (Na^+, glukoza prenašalec)
- glukoza normalno ni prisotna v končnem urinu
- prag za izločanje glukoze v urinu je relativno visok (nad 10 mmol/L – odvisno od vrste)
- v teh pogojih je sistem za aktivni prenos glukoze tudi v normalnih pogojih prenasičen
- glukoza se v tem primeru nahaja v definitivnem urinu, kar imenujemo glukozurija

Glukozurija je lahko

- *prerenalna*: povišana koncentracija glukoze v plazmi
- *renalna:* okvarjen sistem za aktivni transport glukoze

Glukozurija:

Fiziološka:

- *prerenalna:* nastopi zaradi povečane koncentracije glukoze v krvi in preseženega ledvičnega praga za izločanje glukoze v urinu
- *alimentarna*-konzumacija velike količine lahko prebavljivih ogljikovih hidratov (prehodna po hranjenju)

Patološka glukozurija

- **prerenalna glukozurija:**

  Se pojavlja pri *diabetes mellitus* – zaradi motenj v izločanju inzulina ali inzulinske rezistence

- **renalna glukozurija:**

  Gre za motnjo v resorbciji glukoze (poškodba, motnja v transportnem sistemu za glukozo v ledvičnih cevkah.

- **pri normalnem nivoju glukoze v krvi glukozurija**

Vzroki

- **genska okvara luminalnega ledvičnega in črevesnega prenašalca (Na^+/glukoza/galaktoza prenašalec; SGLT1)**
- **okvara drugega prenašalca za glukozo SGLT2 (oslabljena max. hitrost delovanja ali sprememba v afiniteti)**
- **bazolateralni del: GLUT-2**

Znaki

- **ozmotska aktivnost glukoze; poliurija**
- **specifična teža urina je povečana in je pogosto višja od 1,040**
- **polidipsija**

Motnje v reabsorciji aminokislin

- se prosto filtrirajo v primarni urin
- AK se nato aktivno reabsorbirajo v proksimalnih delih ledvičnih cevk

V primeru motenj v reabsorbciji AK se le te pojavijo v urinu (aminoacidurija; cistinurija, arginurija, ipd.).

AK lahko prispevajo k nastanku ledvičnih kamnov (cisteinski uroliti, ipd.).

Vzroki

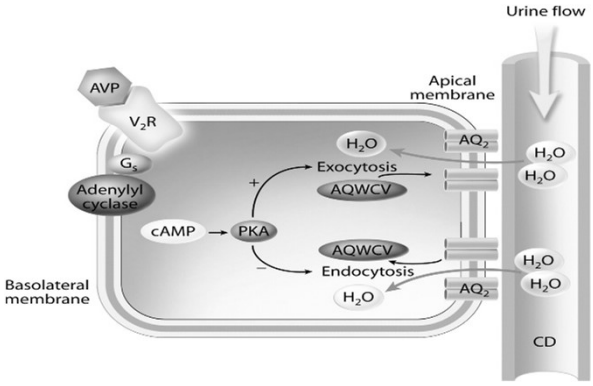
- defekt AK izmenjevalca za nevtralne AK zmanjša transport in s tem poveča izločanje nekaterih nevtralnih AK v urinu (lizin, arginin, ornitin, cistin)
- defekt Na^+ koprenašalca za kisle AK (npr. asparaginska in glutaminska kislina) privede do 'kisle aminoacidurije'
- Fanconi sindrom: genska poškodba ali pridobljena (npr. zastrupitev s Pb) povzroči zmanjšanje transportnih procesov vezanih na Na^+ kotransport; nekatere pasme psov: basenji, shetlandski ovčar, miniaturni šnavcer, ipd.

Posledica je glukozurija, aminoacidurija, fosfaturija, hipokalemija.

Motnje v reabsorbciji vode

Približno 2/3 vode se reabsorbira v proksimalnem delu ledvičnih cevk (Na^+, povečan onkotski tlak ≈ 20 %).

Distalni in zbirni del ledvičnih cevk so pod vplivom ADH (reabsorpcija H_2O ≈ 10 %).



Pomanjkanje ADH (arginin vazopresin):

- centralni *diabetes insipidus* (zmanjšana sekrecija ADH npr. pri kompresiji in poškodbi *pars nervosa*, infudibuluma ali supraoptičnega jedra v hipotalamusu, zmanjšana sinteza in sekrecija pri novotvorbah hipofize, granulomatoznega vnetja in travmatskih poškodb-krvavitve
- renalni *diabetes insipidus* (neobčutljivost distalnih ledvičnih cevk na ADH; normalno ali povečano izločanje ADH)

V obeh primerih je prisotna intenzivna poliurija (npr. pri konju 60 L in pri ljudeh tudi do 20 L/dan).

Specifična teža urina se zelo zmanjša in se približa 1.

Motnje v koncentracijski in dilucijski sposobnosti ledvic

Reabsorbcija vode v distalnih ledvičnih cevkah je aktiven proces:

- **se normalno odvija če celice led. cevk niso poškodovane ali kako drugače motene**
- **je pod vplivom ADH, ki stimulira vgradnjo vodnih kanalčkov (aquaporins) v apikalni del membrane**
- **pri nefropatijah lahko pride do zmanjšane dilucijske in koncentracijske sposobnosti ledvic, kar se odraža v npr. dehidraciji, hiperhidraciji, edemu**

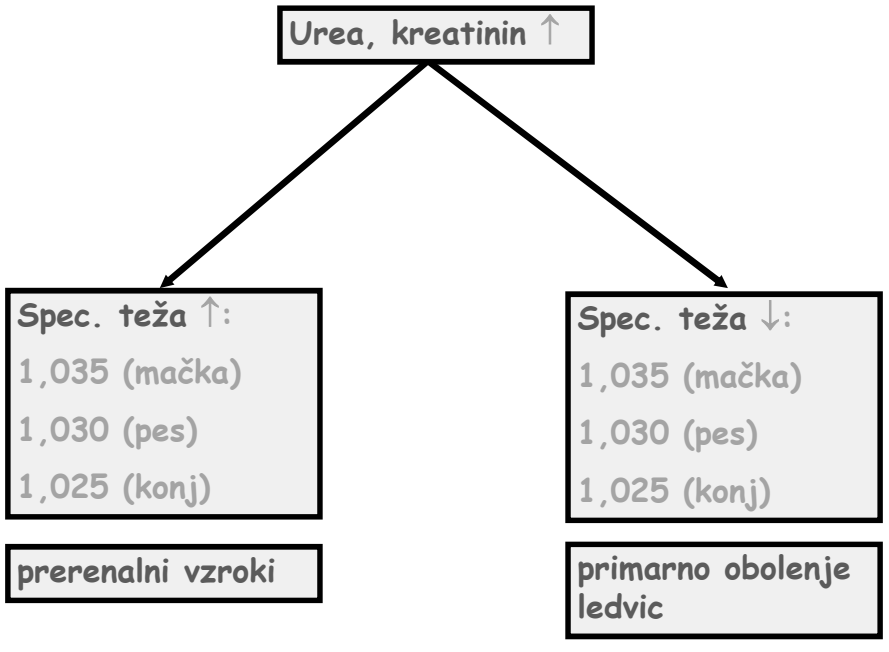
Ugotavljanje koncentracijske sposobnosti ledvic

Izguba koncentracijske sposobnosti ledvic je eden prvih znakov obolenja ledvičnih cevk

- **1,008-1,012 (primarni urin)**
- **1,001-1,060 (definitivni urin)**
- **odvzamemo pitno vodo živali za 12-24 ur**
- **zbiramo urin v razmiku 2-3 ur**
- **določa se količina in specifična teža (gostota!)**
- **spec. teža večja od 1,035 (mačka), 1,030 (pes), 1,025 (konj); normalna koncentracijska sposobnost**

Če je funkcija koncentracije ohranjena

- volumen izločenega seča se zmanjšuje
- povečuje se specifična teža urina
- na rezultat lahko vplivajo tudi ostali dejavniki: hipotalamus-hipofiza, nadledvična žleza, količina uree v urinu ($\frac{1}{2}$ ozmolarnosti v urinu prispeva urea)



Dilucijska sposobnost ledvic

- organizem se obremeni z vodo (prib. 22 ml/kg telesne mase po sondi)
- urin se nato zbira v dve-urnih intervalih
- določa se volumen, specifična teža ali ozmolarnost

Če je dilucijska zmožnost ledvic ohranjena:

- Večina vnešene vode se izloči hitro (človek – 4 ure, pes 5-6 ur, rastlinojedi 6-8 ur)
- Specifična teža urina se zmanjša pri večji diurezi

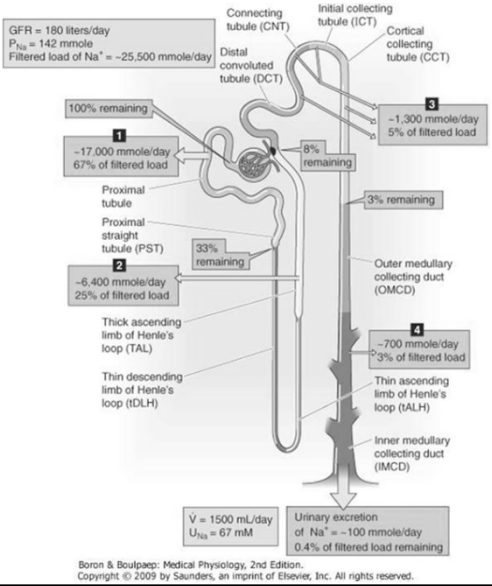
Če je dilucijska sposobost ledvic omejena

- diureza se le malo poveča
- specifična teža ali ozmolarnost urina pa se bistveno ne spremeni

Dobljene rezultate je težko ocenjevati, ker imajo pri motnjah v prometu vode (edem, diareja, bruhanje) vpliv tudi ekstrarenalni faktorji (hipofiza, urea v krvi, nadledvična žleza, ipd.).

Motnje v resorbciji soli (NaCl)

- Najpogostejše motnje, ki so povezane z resorbcijo Na^+ so:
- hipoadrenokorticizem (Addisonova bolezen),
- intersticijski nefritis,
- primarni/sekundarni hiperaldosteronizem



Boron & Boulpaep: Medical Physiology, 2nd Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Hipoadrenokorticizem (zmanjšanje aktivnosti nadledvične žleze) Addisonova bolezen

- zmanjšana reabsorbija Na^+ (aldosteron ↓)
- s tem nastane retencija K^+ in H^+ v organizmu
- povečana diureza zaradi večje količine izločenega Na^+

Na tem principu delujejo tudi nekateri diuretiki (npr. kompetitivni antagonisti aldosterona in tiazidni diuretiki; blokirajo Na^+ Cl^- simport v distal led. cevkah; blokada Na^+ K^+ $2Cl^-$ simporta furosemid → navzgornji debeli krak Henlejeve pentlje)

Najpogosteje pri psih, redkeje pri konjih

Intersticijski nefritis (pogost pri psu)

- Pogosto povzročitelj *Leptospira interrogans, nato pa Leishmania donovani and Borrelia burgdorferi*
- reabsorbcija Na^+ je močno zmanjšana
- vnetna hiperemija – zmanjšan ozmotski tlak intersticija, zmanjšan odgovor na ADH (imunski kompleksi!!!)
- poliurija; posledična dehidracija
- povečano izločanje aldosterona; kompenzacija večinoma ni uspešna
- izgube Na^+ se lahko zmanjšajo z zmanjšano glomerulno filtracijo
- izločanja presnovnih produktov ledvic (urea, sečna kislina ipd.) je zmanjšano

Hiperaldosteronizem Je posledica povečanega izločanja aldosterona.

Lahko je:
- primaren
- sekundaren

Primaren hiperaldosteronizem

Vzrok: npr. tumorji skorje nadledvične žleze

Patogeneza:
- povečan volumen plazme
- hipertenzija
- povečano izločanja K^+
- hipokalemična alkaloza

Sekundarni hiperaldosteronizem

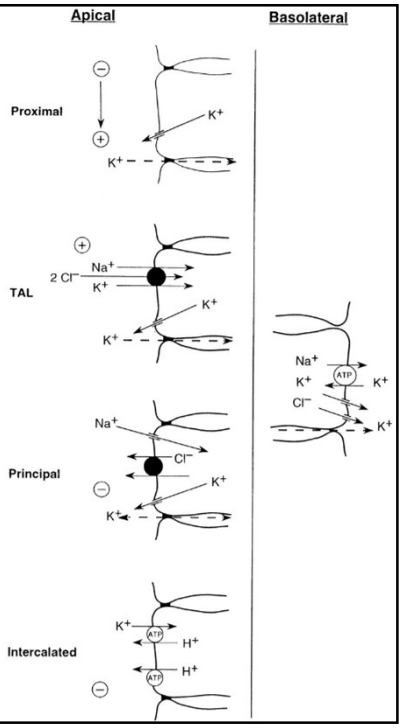
Vzroki:
- zmanjšan volumen krvne plazme
- odpoved srca
- kronično zdravljenje z diuretiki
- ciroza
- nefroza

Patogeneza:
- hipovolemični stimulus: v vseh primerih se aktivira sistem renin-angiotenzin II-aldosteron

Motnje v transportu kalija skozi ledvične cevke

- **večina K^+ se resorbira v proksimalnih ledvičnih cevkah**
- **končna koncentracija K^+ v plazmi je enaka koncentraciji K^+ v urinu (pri mesojedih)**
- **prežvekovalci - koncentracija je lahko nekajkrat večja**
- **izločanje je predvsem odvisno od količine vnesenega K^+ v organizem**
- **K^+ se na bazalnem delu aktivno prenaša (v zamenjavi za Na^+, Na-K-ATP-aza)**

- **Proksimalna ledvična cevka: reabsorbcija K^+ prib 65% - ni spec. prenašalcev**
- **debeli del ascedentne Henlejeve zanke prib 20 % - Na-K-2Cl-kotransport**
- **'principal cells', izločajo K^+ in resorbirajo Na^+; zbirne ledvične cevke (aldosteron-št. Na^+ in K^+ kanalčkov v apikalnem delu membrane tubolocitov); aktivacija-depolarizacije membrane in aktivacija K^+ kanalčkov**
- **Na^+- inhibicija kanalčkov (amilorid) resorbcija Na^+ ↓**
- **zbirne cevke: 'intercalated cells' so odgovorne za aktivno resorbcijo K^+ in izločanje H^+ v lumen s črpalko v luminalnem delu tubolocitov (H^+-K^+-ATP-aza);**



Hiperkaliemija

- motnja je posebno pomembna pri prežvekovalcih
- količine K^+ pri konzumaciji hrane so velike (tudi do 10 x večje v predželodcih kot pa v krvni plazmi)
- hiperkaliemija ima pomembne sistemske učinke na živčni sistem in prevodni sistem srca zaradi spreminjanja MP celic

Motnje v resorbciji kalcija v ledvičnih cevkah

- večina Ca^{2+} se resorbira že v proksimalnem delu led. cevk (65 %)
- Henlejeva zanka 25-30 %
- zadnji del distalnega dela in zbirnih led. cevk (TRPV5-apikalno, Na^+/Ca^{2+} izmenjevalec, Ca^{2+}-ATP-aza- bazalno) 4-9 % (mutacija TRPV5-hiperparatiroidizem, izguba kostnine)
- Henlejeva zanka in distalne in zbirne led. cevke: v tem delu PTH in 1,25-(OH)-kalciferol in kalcitriol - zmanjšajo ekskrecijo Ca^{2+}
- resorbcija 99-odstotna

Reabsorbcija Ca^{2+} se zmanjša pri nekaterih nefropatijah, še posebno pri intersticijskem nefritisu.

Hipokalciemija

Vzroki:

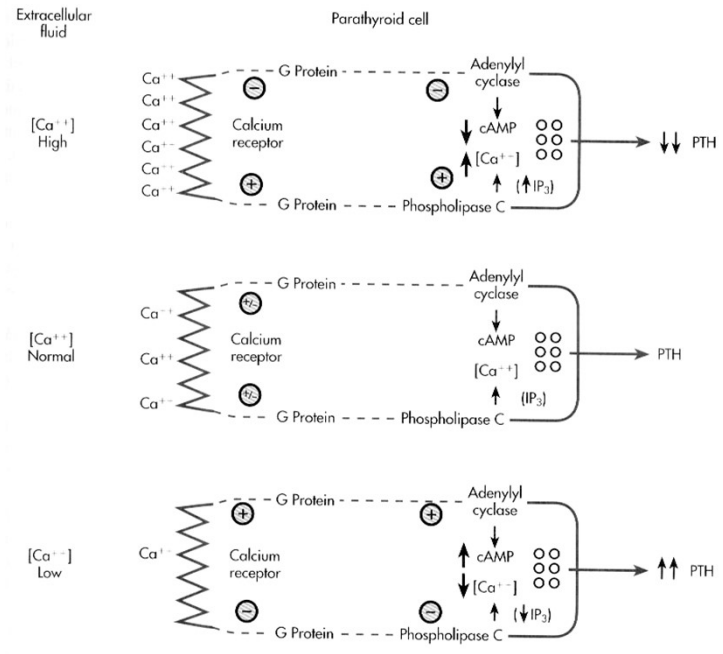
- **hipoparatireoidizem**
- **pomanjkanje vitamina D**
- **odpoved ledvic: zmanjšano izločanje fosfatov-se veže s Ca^{2+} in se odlaga v telesu**
- **pomanjkanje Mg^{2+}; PTH ↓, organska rezistenca-neodzivnost kostnine na PTH (cAMP ↓)**
- **zmanjšana kol. ionskega Ca^{2+};**
- **vezan na proteine – (alkaloza)**
- **vezan na karbonat - (presnovna alkaloza)**
- **vezan na fosfate - (odpoved ledvic)**
- **maščobne kisline - (akutni pankreatitis)**

Motnje v reabsorbciji fosfata v ledvičnih cevkah

- **Anorganski fosfat se prosto filtrira in resorbira v proksimalnem delu led. cevk (85-90 %); Na^+/PO_4^- kotransport.**
  - **PTH zmanjša reabsorbcijo fosfatov oziroma poveča ekskrecijo fosfata (inhibicija Na^+/PO_4^- kotransporta)**
  - **hiperfunkcija obščitnice; pojavi se hipofosfatemija**
  - **hipofunkciji obščitnice; hiperfosfatemija**

Hiperfosfatemija

- **pogosta pri nefritisu**
- **zmanjšana glomerulna filtracija - zmanjšano izločanje fosfata**
- **hipokalciemija**
- **PTH ↑**
- **mobilizacija fosfata ↑ in Ca^{2+} iz kosti**
- **PTH (nefritis); motena ekskrecija fosfata v urin (zmanjšana filtracija)**
- **acidoza**
- **demineralizacija kosti pod vplivom PTH**



Bolezni ledvic (nefropatije)

Nefropatije so lahko posledica:

- vnetnih procesov (nefritisi)
- distrofičnih procesov

V obeh primerih ledvica izgubijo sposobnost uravnavanja normalne sestave in volumna telesnih tekočin

Kronična odpoved ledvic sledi mnogim boleznim, ki poškodujejo nefrone v ledvicah.

Nefritis

Glede na potek je lahko nefritis:

- akutni
- kronični

Glede na lokalizacijo:

- glomerulonefritis
- intersticijski nefritis
- pielonefritis

Akutni glomerulonefritis

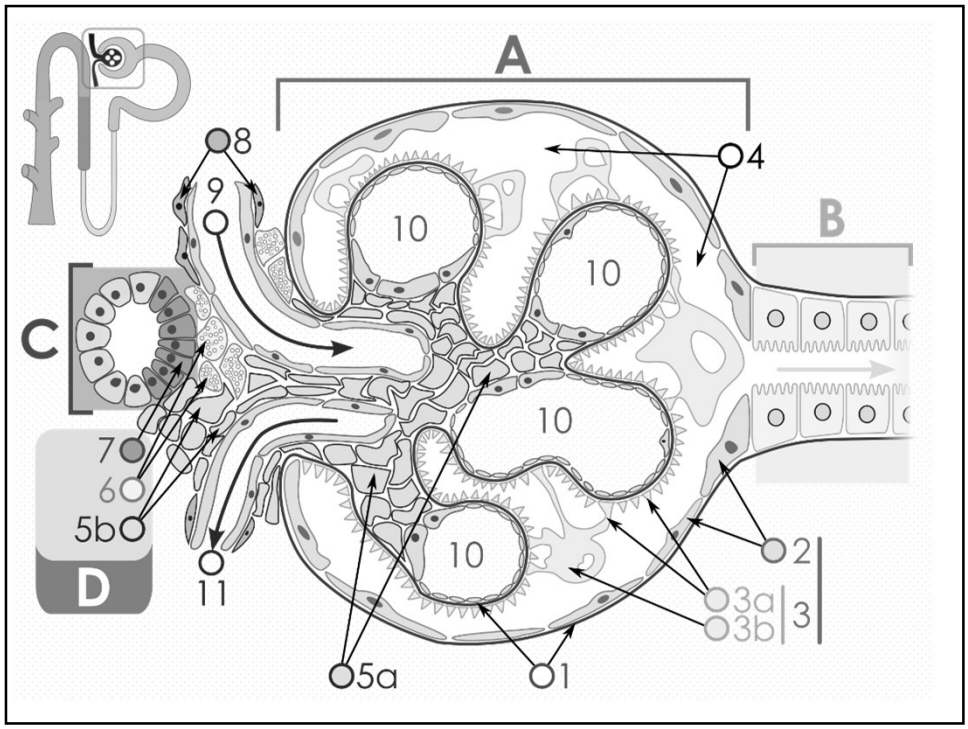
Je enostransko ali obojestransko vnetje ledvic, ki se začne v glomerulih in se manifestira s proteinurijo in /ali hematurijo.

Vzroki:

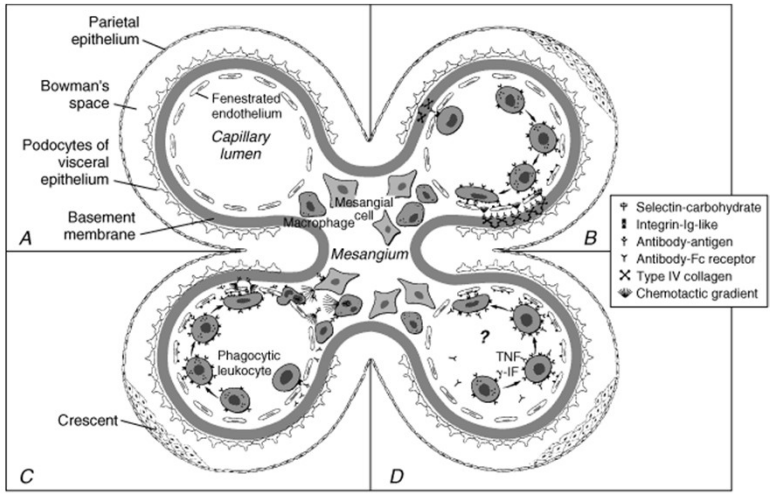
- **prosti radikali, zdravila, toksini, ipd.**
- **posledica reakcije antigen-protitelo (npr. *Leptospira interrogans* - mesojedi)**
- **pri ljudeh je najpogosteje posledica streptokokne infekcije**

Patogeneza

- **nalaganje kompleksov antigena mrtvih streptokokov skupaj z nevtralizicijskimi protitelesi v glomerulih (*lupus erythematosus*, kronične virusne infekcije-BVD, glivične infekcije, novotvorbe, ipd.)**
- **imunski kompleksi prekrijejo filtrirno membrano**
- **aktivacija komplementa, (levkociti-sproščanje lizosomalnih encimov)**
- **zmanjšajo filtracijsko funkcijo glomerula (kontrakcija podocitov?)**
- **klinično oligurija**
- **antibiotiki so neučinkoviti**
- **proteinurija (vloga podocitov-poškodba s komplementom C5b-9 kompleks in autakoidi-eikozanoidi, NO, kinini, histamin, serotonin, endotelini, ipd.)**
- **včasih hematuria (temno obarvan urin)**



S kompleksi antigen-protitelo povzročen glomerulonefritis



Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved.

- klirens ureje je zmanjšan
- retencija NaCl in vode: nastanek edemov
- retencije PO^{4-} in drugih anionov; nastanek acidoze
- poliurija; kasneje, ko je prizadeta funkcija ledvičnih cevk je prizadeta tudi resorbcija Na^{+}
- zmanjšuje se specifična teža urina
- če je dehidracija močna lahko privede do hipovolemičnega šoka
- zaradi motenj v cirkulaciji ledvic lahko pride do nekrotičnih sprememb v ledvicah

Kronični glomerulonefritis

Za kronični glomerulonefritis je značilen počasen propad glomerulov.

Glede na mesto in čas bolezni je lahko prisotna:

- oligurija
- poliurija
- azotemija
- uremija

Vnetni proces privede do atrofije ledvic. Mikroskopsko so spremenjeni vsi glomeruli.

Intersticijski nefritis

- **je najpogostejši pri psih, običajno v kronični obliki**
- **spremembe v intersticiju, večinoma pa so do neke mere prizadeti tudi ledvični glomeruli in ledvične cevke**
- **Akutni:** pes *Leptospira interrogans, Leishmania donovani in Borrelia burgdorferi*

Vzroki

- **bakterijski toksini (*Escherichia coli, Staphylococcus, Klebsiella, Proteus, Streptococcus, Enterobacter spp. Leptospira interrogans*-psi); ascedentna infekcija**
- **zapoznel po reakciji antigen-protitelo; bolezni povzročene z imunskimi kompleksi!!!**

Patogeneza

- **motnje funkcije ledvičnih cevk**
- **poliurija, hipostenurija (1,008)**
- **cilindri epitelijskih celic v urinu in proteinurija**
- **dehidracija; hipovolemični šok**

Pyelonephritis

Je vnetje ledvične čašice (*pelvis renalis*) in se najpogosteje pojavlja pri govedu.

- **povzočitelj *Corinebacterium renalis, pilosun, cystitidus, E. coli, ipd.***
- **se lahko razširi ascedentno na zbirne led. cevke, ledvične cevke in glomerule (glomerulna in tubularna disfunkcija-insuficienca)**

Klinično je prisotno oteženo uriniranje (polakiurija), piurija, hematurija, cistitis.

Nefroza (nephrosis)

Predstavlja distrofične spremembe v ledvičnih cevkah, glomerulih in intersticiju.

Vzrok:

- **motnje v presnovi celic**
- **delovanje različnih snovi (bakterijskih, kemijskih, endo in exo toksinov)**

Motnja je odvisna od:

- širine procesa in prizadetosti posameznih struktur ledvic
- od distrofičnih sprememb v steni filtracijske membrane
- prizadetosti ledvičnih cevk

- Nefroze so pogosto povezane z nastankom ledvičnih kamnov (nefrolitijaza) in spremembami v osifikaciji skeleta.

- V sedimentu urina pogosto najdemo različne ledvične cilindre različne sestave (hialini, amiloidni, granulirani, ipd.).

Nekroza ledvičnih cevk

Nastane najpogosteje kot posledica delovanja organskih ali anorganskih strupov, aminoglikozidnih antibiotikov (gentamicin, neomicin, kanamicin, streptomicin, ipd.) ali pa velikih motenj v cirkulaciji ledvic (cirkulatorni kolaps; govedo-endotoksemije-metritis, hud enteritis, mastitis, ipd).

Patogeneza:

- zaradi propadanja celic ledvičnih cevk nastanejo motnje v sekreciji in reabsorbciji
- obliteracija ledvičnih cevk; glomerulni filtrat prehaja v intersticij
- oligurija
- specifična teža urina ni spremenjena (izostenurija)
- zaradi retencije elektrolitov pride do edemov
- endointoksikacija; pogin živali

Tubularna blokada

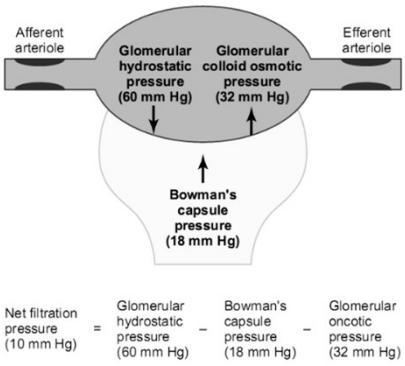
Predstavlja motnjo v pretoku primarnega urina skozi ledvične cevke.

<u>Vzroki:</u>

- **zožitev ledvičnih cevk zaradi nabiranja proteinskih, uratnih in drugih cilindrov**
- **sekundarno; uroliti, tumorji, blokade sečnika**

Patogeneza

- **(popolna) blokada glomerulne filtracije**
- **oligurija, anurija; povečan intratubularni pritisk**
- **nastanek hidronefroze in v primeru da sta zajeti obe ledvici do pogina živali (endointoksikacija)**



Nefrotski sindrom

Je sindrom, ki je posledica mnogih bolezni (diabetes, glomerulonefritis, hipertenzija, ipd.), ki prizadenejo ledvici pojavi pa se masivna proteinurija, hipoalbuminemija, edem in hiperlipidemija.

Posledica so:

- **izguba proteinov (proteinurija)**
- **hipoalbuminemija**
- **hiperlipemija**
- **hiperkoagulatibilnost (antitrombin III ↓)**
- **retencija soli in vode v telesu (edemi) + hipoalbuminemija**
- **pogosto se pojavi podhranjenost in zaradi hipoproteinemije, hiperkoagulotibilnost in tudi edemi**

Spremembe v vezivnem tkivu

Se pojavlja pri sistemskem lupusu eritematozusu (*lupus erythematosus*)

Nefritis je posledica cirkulirajočih imunskih kompleksov (tip III), ki se ujamejo v glomerulni bazalni membrani in povzročijo poškodbo le-te in avtoprotitelesa (tip II); pogost pri psu, redko pri mački in ostalih živalih.

Klinično: motnja lahko poteka kot akutni glomerulonefritis ali pa kot nefrotski sindrom.

Kongenitalne in podedovane bolezni

Policistična degeneracija ledvic (pri mački)

- **dedna, avtosomalno dominantna bolezen (mutacija gena PKD1, PKD2-produkt policistin 1, 2-membr. prot.)**
- **karakteristično je nastajanje cist v ledvicah in uničevanje parenhima zaradi pritiska**
- **pogosto se pojavlja pri ljudeh pa tudi pri domačih živalih (pri psu-bigli in perzijskih mačkah-do 6%-najpogostejša bolezen ki privede do kron. ledvične odpovedi pri mačkah)**
- **ciste lahko povezane s ledvičnimi cevkami**

Znaki

- **poliurija**
- **hematurija**
- **povečani ledvici**
- **povišan sistemski tlak-hiperrenizem (neznan vzrok)**
- **v končni fazi se razvije ledvična insuficienca**

Presnovne motnje

Do kronične odpovedi ledvic lahko privedejo naslednje presnovne motnje:

- ***diabetes mellitus***
- **protin, giht**
- **primarni hiperparatireoidizem**
- **amiloidoza**

Sladkorna bolezen (*Diabetes mellitus*); diabetična nefropatija

Patogeneza

- ***poškodbe arteriol (nefroskleroza)***
- ***pielonefritis***
- ***glomeruloskleroza je značilna in je lahko difuzna ali nodularna***
- ***povečano odlaganje mezangialnega matriksa***
- ***zadebelitev BM glomerula***

Hiperparatireoidizem

Primarni hiperparatireoidizem; ***hipersekrecije PTH - kalcinacija ledvice (nephrocalcinosis).***

Vzrok: **adenom obščitnice**

Sekundarni hiperparatireoidizem je ponavadi komplikacija kronične odpovedi ledvic

Amiloidoza (*Amyloidosis*) *Je*

obolenje pri katerem se amiloid (fibrilarni glikoprotein), ki se lahko nalaga v različnih mehkih tkivih in povzroči kompresijo in s tem atrofijo zraven ležečih celic.

Ti proteini nastanejo kot odgovor na vnetje (acute phase reactproteins); serum amiloid A

Po končanem vnetju se ti proteini hidrolizirajo in izločijo prek ledvic.

Pri ljudeh in psih z amiloidozo: se ne razgradijo in se nalagajo v različnih organih ekstracelularno; makrofagi, monociti cepijo protein SAA v AA protein-manjši delci, ki se nato nalagajo v tkivih

Regeneracija ledvic ni možna zato, ker propadlih ledvičnih celic ni možno nadomestiti.

Ponavadi je izhod kronična odpoved ledvic.

Toksična nefropatija

Ledvici sta še posebno izpostavljeni delovanju toksičnih snovi zaradi:

- ledvica prejmejo 20-25 % krvi (izpostavljenost veliki količini toksične snovi)
- hiperozmotični intersticij; retencija in koncentracija toksičnih snovi v relativno slabo prekrvavljenem področju
- za večino zdravil so ledvica edina pot izločanja iz telesa
- v primeru insuficience ledvic se koncentracija teh snovi v tubularnem delu močno poveča

Nefrotoksini, ki povzročijo v akutno odpoved ledvic:

- organska topila- npr. ogljikov tetraklorid
- etilen glikol (psi, mačke, prašič); glikolna in oksalna k.
- metanol
- težke kovine; arzen, svinec
- antibiotiki; meticilin, aminoglikozidi, tetraciklini, amfotericin, cefalosporin, sulfonamidi
- hemoglobinurija, mioglobinurija (ni neposredno nefrotoksičen, patogenetski mehanizem slabo poznan)
- DIC
- hemoglobinurija (trans. krvi napačne krvne skupin)
- mioglobinurija (rabdomioliza, nekroza; poškodbe)

Pri ljudeh hkratno uživanje etilnega alkohola in izpostavljenosti hlapom CCl_4; nefrotoksin - akutna odpoved ledvic

Antibiotiki so pogosto zelo pogost vzrok za akutno odpoved ledvic (že prisotna insuficienca ledvic?)!

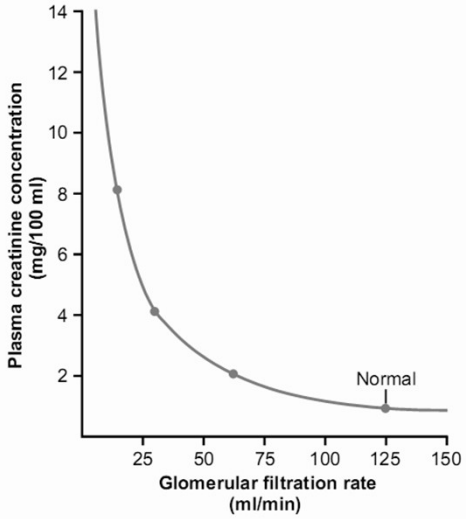
Kronično odpoved ledvic lahko povzroči tudi dolgotrajna nekontrolirana uporaba analgetikov (več let pri ljudeh) in kronično izpostavljanje svincu (intersticijski nefritis, počasna progresivna odpoved ledvic)

Kronična odpoved ledvic

Kronična odpoved ledvic je progresivno obolenje (kroničen progresivni propad nefronov), ki se razvija počasi lahko tudi več let (akutna odpoved v nekaj dnevih ali tednih)

Kronična odpoved ledvic

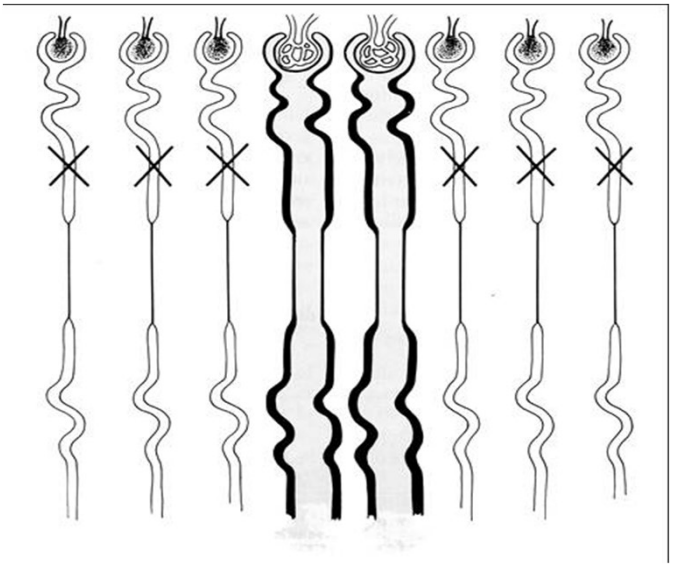
- I.; zmanjšana ledvična
  je normalna in ni klinični
- II.; ledvična insuficienc
  ireverzibilno poškodovan
  povečana. Poliuria je pri
  prizadete ledvične cevke
- III.; uremija ali končni
  (poškodovanih več kot 9
  - hitrost glumerulne fil
    normalne
  - trajno močno povečan
    plazmi
  - urin postane izoozmot
  - pojavi se oligurija



Patofiziologija kronične odpovedi ledvic

- nezmožnost koncentriranja ali dilucije urina: specifična teža je 1,010 (285 mOsm)
- pojavi se poliurija
- hipertrofija in delna kompenzacija; funkcijo propadlega dela ledvic (hipoteza o intaktnem nefronu-Brickerjeva hipoteza)
- stanje se kompenzira do nivoja, ko propade 90 % parenhima
- nato kompenzacija ni več možna in nastopi III faza ledvične odpovedi
- Tradicionalna teorija: vsi nefroni so poškodovani do neke mere (npr. poškodba Henlejeve zanke)

Brickerjeva hipoteza



Vzroki za kronično odpoved ledvic

- **infekcija (kronični pielonefritis)**
- **vnetje (kronični glomerulonefritis)**
- **hipertenzija**
- **nefroskleroza**
- **stenoza renalne arterije**
- **spremembe v vezivu (sistemski *lupus erythematosus*)**

- kongenitalne in dedne motnje (policistična degeneracija ledvic)
- presnovne motnje (sladkorna bolezen, hiperparatireoidizem, amiloidoza)
- toksična nefropatija (nekateri antibiotiki, analgetiki in Pb)
- obstruktivna nefropatija (različni tipi obstrukcij sečil)

Uremija (uremični sindrom)

Ko se glomerulna filtracija zniža na 5-10 % normalne in se še znižuje, se razvije uremični sindrom (kot posledica zadrževanja dušikovih spojin v telesu zaradi odpovedi ledvic).

Ko se razvije uremija je lahko moteno delovanje kateregakoli organa!!!

Uremija

- poveča prepustnost celic in krvno-možganske bariere
- lahko negativno vpliva na delovanje kateregakoli organa
- urea se v večji koncentraciji izloči v črevesje, kjer se veže v amonijev karbonat in amonijev karbamat - močni bazi poškodujeta sluznico (gastritis ali enteritis)

Znaki uremije

- zmanjšan apetit
- hujšanje
- bruhanje (centralno in periferno zaradi gastritisa)
- tahikardija
- zadah po NH_3
- hipotermija
- tonično-klonični krči, zaspanost, izguba zavesti

Motnje pri uremiji

- motnje v ekskretorni in regulacijski funkciji; regulacija volumna, elektrolitov, acido-baznega ravnotežja, retencija N-spojin in ostalih, anemija
- motnje v delovanju drugih organskih sistemov (nevromuskularni, gastrointestinalni, kardiovaskularni)

Biokemične in druge spremembe pri uremiji

- presnovna acidoza (zaradi manjše ekskrecije H^+, retencije fosfata, ipd.)
- hiperkaliemija – zaradi sistemske acidoze pride do izhoda K^+ (zastoj srca; K^+ v plazmi večji od 7-8 mmol/L)
- motnje v homeostazi Na^+: V zgodnji fazi, ko se pojavi poliurija je lahko izločanje Na^+ preveliko (ozmotska diureza), še posebej kadar so prizadete ledvične cevke (kronični pielonefritis), v poznejši fazi insuficience (končna odpoved ledvic) pa pride do retencije Na^+

- ***azotemia:*** **povišana konc. ureje in kreatinina, ki je pogosto znak začetka terminalne odpovedi ledvic**
- ***hiperuricemija:*** **povečana sečna kislina v plazmi in tvorba obstruktivnih kristalov v led. cevkah lahko povzroči akutno odpoved ledvic. Zvišana je zaradi motene ekskretorne funkcije že v zgodnji fazi odpovedi ledvic**
- ***Motnje obtočil:*** **hipertenzija in kongestivna odpoved srca pogosto spremljata uremični sindrom. Aritmije, ki se lahko pojavijo so posledica motenj v homeostazi K^+, H^+, Ca^{2+}**
- **Motnje v homeostazi Ca^{2+} : hipokalcemija (hiperfosfatemija) → sekundarni hiperparatiroidizem → fibrozna osteodistrofija**

- ***respiratorne motnje:*** **Kussmaulovo dihanje, acidoza, kongestija pljuč**
- ***hematološke spremembe:*** **karakteristična je normokromna in normocitna anemija; Ht ↓**
- ***gastrointestinalne spremembe:*** **anoreksija in vomitus, sta pogosto prva znaka uremije**
- ***spremembe v intermediarni presnovi:*** **hiperlipidemija in povečana koncentracija sladkorja v krvi**
- ***nevromuskularne spremembe:*** **pojavijo se motnje v osrednjem in perifernem živčnem sistemu**

Akutna odpoved ledvic

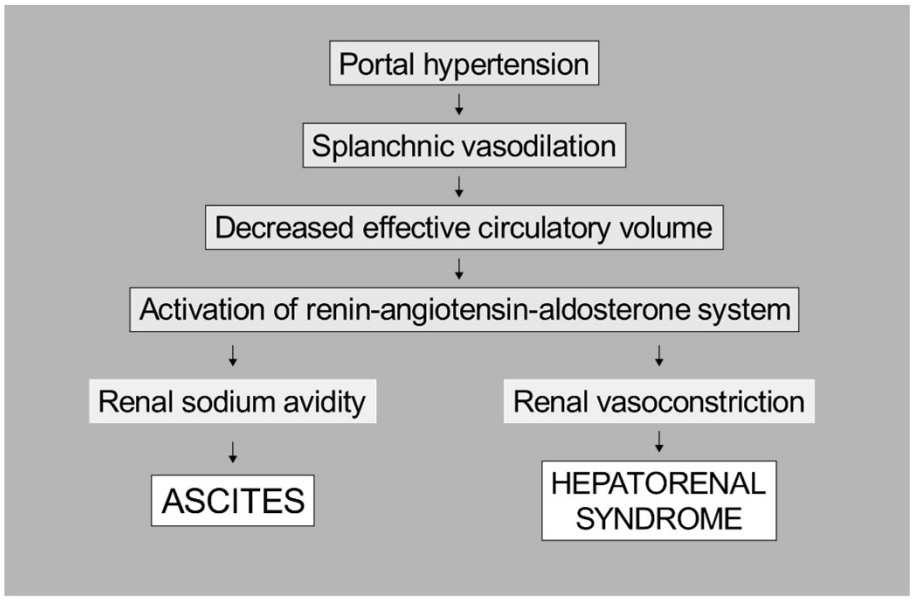
Je klinični sindrom, ki je posledica intrinzične presnovne (ishemija) ali patološke poškodbe ledvic (toksini, obstrukcija), karakteriziran kot hitro napredujoča insuficienca ledvic s progresivno azotemijo.

- **ponavadi je ta sindrom povezan z oligurijo.**
- **HGF pod 10 %**

Vzroki

Prerenalni (cirkulatorna odpoved ledvic):

- **hipovolemija (krvavitve, po porodu, opekline, driske, prekomerna uporaba diuretikov)**
- **zmanjšanje minutnega volumna srca: (septični šok, anafilaksa, infarkt, tamponada, pljučna embolija)**
- **povečan upor v renalni cirkulaciji (anestezija, hepatorenalni sindrom)**
- **bilateralna žilna obstrukcija (embolija, tromboza)**



Renalni-intrinzični vzroki:

- **ishemija: (hipoperfuzija); adrenergični agonisti, feokromocitom, vzdraženje adrenergičnih živcev, ipd.**
- **nefrotoksini (organska topila, težke kovine, antibiotiki-aminoglikozidni), barvila (mioglobin, hemoglobin, DIC), glomerulonefritis, intersticijski nefritis**

- **Postrenalni (akutna obstruktivna uropatija):**
  - **obstrukcija izvodil (hipertrofija prostate, karcinom)**
  - **obojestranska zamašitev uretrov (kamni, strdki, tumorji)**
  - **obstrukcija zbirnih ledvičnih cevk (sečna kislina, sulfonamidi, Bence Jones beljakovine)**

Patofiziologija akutne odpovedi ledvic

Vpleteno več mehanizmov (več teorij):

- **tubularna obstrukcija**
- **prehod tubularna tekočine v intersticij**
- **zmanjšana propustnost glomerulov**
- **tubuloglomerulna teorija**
- **vazomotorična disfunkcija**

Tubularna obstrukcija

Tubularna obstrukcija:

- **prehod tubularne tekočine nazaj v peritubularno cirkulacijo**
- **poškodovana bazalna membrana in epitelne celice- akutna nekroza led. cevk; edem epitelijskih celic, deskvamacija-obstrukcija led. cevk; povečan tlak v ledvičnih cevkah: težke kovine, etilen glikol, dolgotrajna ishemija)**

Prehod tubularne tekočine v intersticij

- glomerulna filtracija normalno poteka
- prehod tekočine ledvičnih cevk skozi poškodovane epitelijske celice led. cevk v peritubularno cirkulacijo

Zmanjšana propustnost glomerulov

- Spremembe v bazalni membrani in endotelnih celicah kapilar s fibrinom in agregati trombocitov
- Zmanjšana propustnost filtracijske membrane ali zmanjšana filtracijska površina

Tubuloglomerulna teorija

- **primarno poškodba proksimalnih led. cevk**
- **zmanjšana resorbcija Na^+ (ishemija, nefrotoksini)**
- **reakcija *macula densa*:**
  - **zazna povečano količino Na^+ v dist. led. cevkah**
  - **angiotenzin - vazokonstrikcija aferentnih arteriol**
  - **padec pretoka krvi in hitrosti glomerulne filtracije**

Vazomotorična disfunkcija

- **Kontrakcija *vas afferens*: pomanjkanje ATP:** Na^+/K^+-ATPaza ↓; → znot. konc Na^+ ↑ → $3Na^+/Ca^{2+}$ → Ca^{2+} ↑ → **vazokonstrikcija**
- Ishemija → zmanjšana resorbcija Na^+ v proks. led. cevkah → renin ↑ → **angiotensin II → vazokonstrikcija**
- Ishemija → **oskrba z E ↓ → adenozin↑ →vazokonstrikcija**
- **Vaskularna staza**

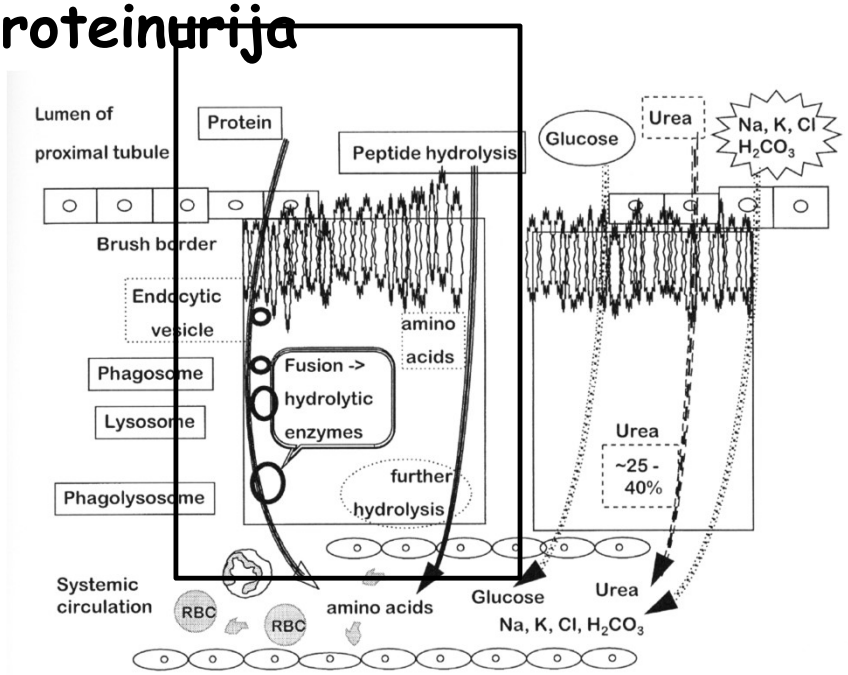
Klinični znaki akutne odpovedi ledvic

- Začetna (oligurična) faza (nekaj ur do nekaj dni); oligo/anurija
- Poliurična faza: delna obnovitev filtracije ob sočasni močno zmanjšani reabsorbciji (NaCl)
- Posledice: nezmožnost uravnavanja volumna in sestave telesnih tekočin; življenje ogroža:
- Oligurična faza: hiperhidracija, hiperkaliemija (še posebej s sočasno hemolizo, opeklinami, poškodbami, ipd.)
- Poliurična faza: izguba Na^+, H_2O, HCO^-_3 in še posebej K^+

Vrste proteinurije

- **Fiziološka:** veliki napori, stres, pireksija, visoke T okolja, ipd.
- **Patološka:**
  - **Vzroki izven ledvic** (kongestivna odpoved srca, hemo/mio-globinurija, vnetje rodil)
  - **Sečila**:
    - **Renalna:**
      pielonefritis, tubularna, glomerulna
    - **Nerenalna:**
      bakt. cistitis, sečni kamni, novotvorbe

Proteinurija



Bence-Jonesova proteinurija

Se pojavlja pri živalih in ljudeh z multiplim mielomom ('plasma cell myeloma').

- **plazmacitomi lahko tvorijo IgG, IgA v večjih količinah**
- **ti proteini niso kompletni Ig ampak samo del monoklonske molekule (njena lahka veriga ali Bence Jones beljakovina)**

Hemoglobinurija

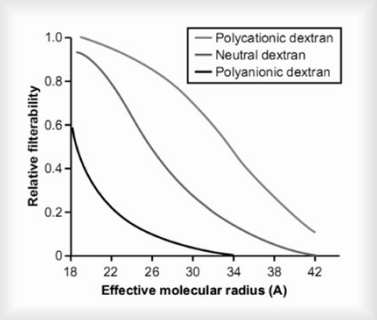
Pojav hemoglobina v definitivnem urinu.

Se pojavi v primeru, ko je razpadanje eritrocitov večje kot normalno.

Patogeneza:

- **dolgotrajno izločanje Hb v urin;**
  - **hemoglobinskih cilindri → akutna odpoved ledvic**
  - **distrofične spremembe v tubulocitih**

Vpliv naboja in molekulske mase na filtracijo snovi



Filterability of Substances by Glomerular Capillaries Based on Molecular Weight

Substance	Molecular Weight	Filterability
Water	18	1.0
Sodium	23	1.0
Glucose	180	1.0
Inulin	5,500	1.0
Myoglobin	17,000	0.75
Albumin	69,000	0.005

'Hladna' paroksizmalna hemoglobinurija: (pri ljudeh) izpostavitev hudemu mrazu pogostejša pa je pri infekcijah (pnevmonije, mononukleoza, gripa, mumps, vakcinacije, ipd.)-tvorba navzkrižnih protiteles.

Patogeneza:

- **nastanka poliklonalnih IgG protiteles proti specifičnim antigenom (P-antigen na eritrocitih)**
- **povečana intravaskularna hemoliza eritrocitov (komplement)**
- **hemoglobinurija**

Hemoglobinurija se pojavlja tudi pri:

- **akutnih anemijah (hemolitične anemije)**
- **parazitarnih obolenjih (piroplazmoza-povzročitelj *Babesia canis, B. bovis, ipd.*)**
- **Mehanizem: avtoimuni/imunski mehanizem**

Mioglobinurija *Prisotnost mioglobina v definitivnem urinu*

Pojavlja se:

1) Praznična (nedeljska) bolezen konj (*myoglobinuria paralytica equorum*). Pojavi se po večjih naporih po daljšem počitku in hrani bogati z energijo.

Patogeneza:

- **prekomerna tvorba mlečne kisline (anaerobna glikoliza)**
- **sprememba koloidnega stanja beljakovin v mišičnih vlaknih; denaturacija beljakovin**
- **hialina degeneracija miofibril, nekroza miocitov**
- **sproščanje mioglobina**
- **mioglobin se prosto filtrira in del se ga resorbira**
- **večina se ga izloči z urinom (mioglobinska nefroza)**

2) Kot presnovna motnja

- **pri psih in konjih na tekmovanjih pri velikih naporih (24-72 ur po naporu je prisotna bolečina, oteklina)**
- **netreniranih živalih neposredno med, ali po tekmovanju**

Patogeneza:

- **lokalna ishemija mišic zaradi (premajhne oskrbe mišice s krvjo - kisikom)**
- **povečano nastajanje H^+ in zasičenje puferske kapacitete (laktatna acidoza)**
- **intracelularni edem**
- **zmanjšana cirkulacija skozi to področje**
- **hipooksidativne poškodbe membran mišičnih viter**
- **prehod mioglobina v cirkulacijo in urin**

V akutnih primerih je lahko mioglobinurija usodna zaradi motenj v ekskreciji urina in ledvične odpovedi.

Hematurija (*hematuria*)

Je pojav krvi v urinu.

Izvor:

- **renalna hematurija**
- **ekstrarenalna hematurija**

Vrste:

- **mikrohematurija**
- **makrohematurija**

Vzroki:

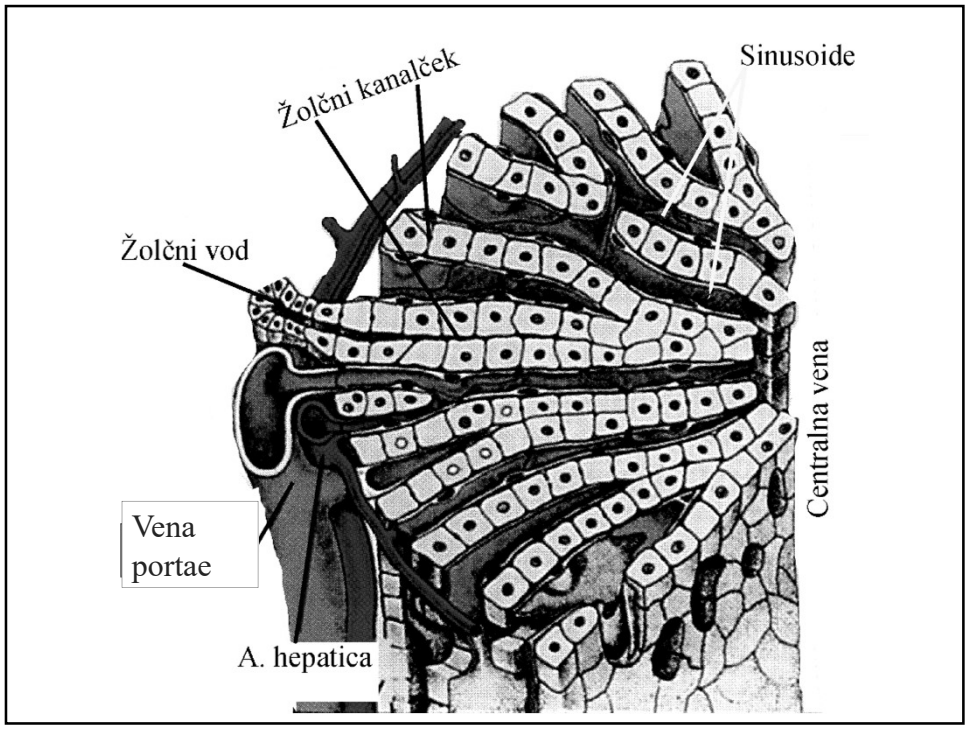
Renalna hematurija:

- **patološke sprembe na glomerulih, ledvičnih cevkah ali na ledvičnem pelvisu**
- **glomerulna hematurija je lahko benigna (pri velikih naporih, po injiciranju adrenalina, dolgotrajnem tretiranju s heparinom, ipd.) – mikrohematurija**
- **glomerulna makrohematurija; akutni in kronični glomerulonefritis**
- **ledvični kamni, ledvične ciste, hidronefroza, tuberkuloza, karcinom, ipd.**

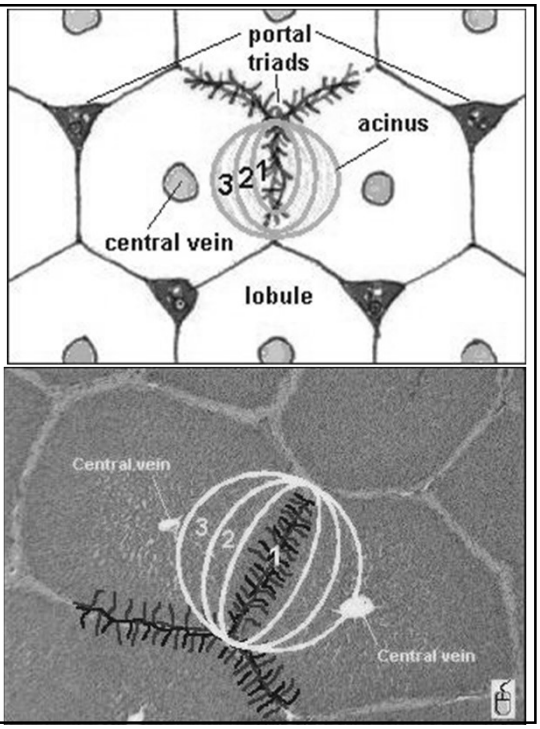
Ekstrarenalna hematurija

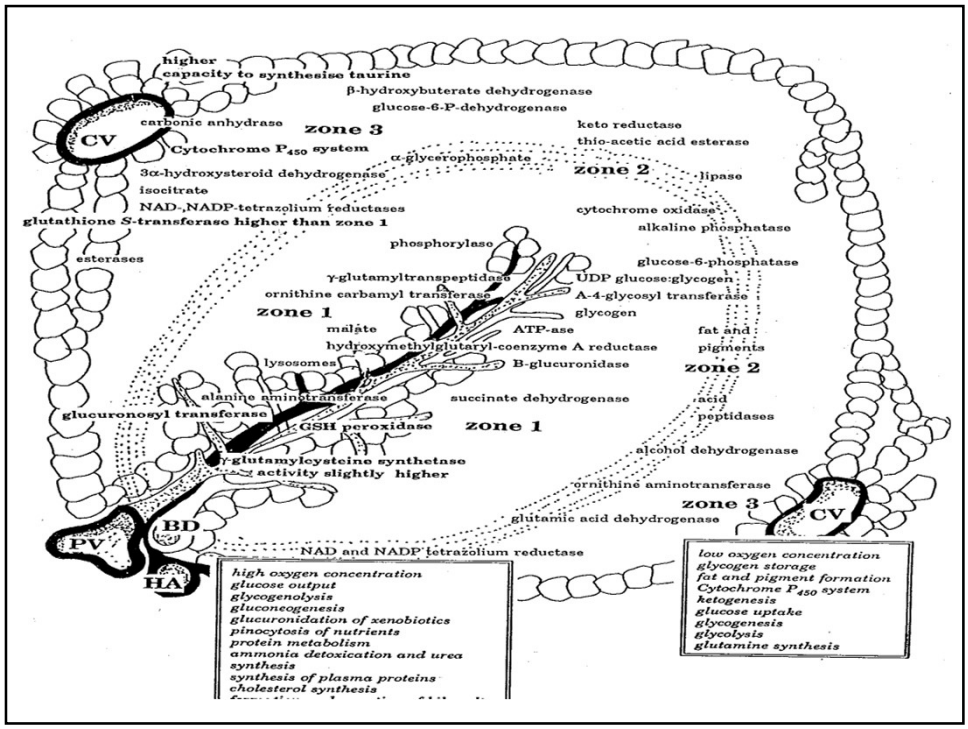
- **krvavitve iz sečnega mehurja; vnetja mehurja, karcinom, kamni**
- ***hematuria vesicalis bovis*, ki se pojavlja pri govedu v določenih področjih (npr. zastrupitev s praprotjo *Pteris Equilina*; majhen vnos skozi daljše obdobje-toxin** Ptakuilosin**)**

MOTNJE V FUNKCIJI JETER (hepatopatije)



Jetrni acinus- funkcionalna enota





Splošna anatomija in fiziologija

- **jetra so največja žleza v telesu in sodelujejo v presnovi večine snovi v telesu**
- **snovi, ki se resorbirajo v črevesju pridejo po portalnem krvnem obtoku v jetra**
- **v jetrih poteka več kot 600 ločenih kataboličnih, anaboličnih in skladiščnih aktivnosti**
- **velika regenerativna sposobnost in velika rezerva (10-20 % funkcionalnega parenhima je potrebno za preživetje)**

Funkcije jeter

- tvorba in ekskrecija žolča; žolčne soli; digestija in absorbcija v tankem črevesju
- Glukostaza:
  - glikoneogeneza; monosaharidi ⇔ glikogen
  - glikogenoliza → glukoza
  - glukoneogeneza: sinteza glukoze iz beljakovin
- presnova maščob (ß-oksidacija, tvorba trigliceridov, tvorba VLDL, sproščanje lipidov)
- presnova beljakovin (sinteza, transport)

- sinteza beljakovin plazme (razen gama globulinov)
- razgradnja AK se začne v jetrih z deaminacijo
- NH_3 → urea
- skladišče vitaminov (A, D, E, K, nikotinska kislina, B_{12}, folna kislina) in mineralov (Cu, Zn, Co, Mo, Fe in K)
- konjugacija in ekskrecija steroidov nadledvičnih žlez in gonad in detoksikacija mnogih endogenih in eksogenih snovi
- endogene snovi (skatol, indol, fenol) in eksogene snovi (fenobarbital, morfin), se izločajo po tej poti
- obrambna funkcija: so filter za bakterije (strateški položaj med črevesjem in sistemsko cirkulacijo); Kupferjeve celice fagocitirajo in uničujejo bakterije prispele po portalni cirkulaciji
- Krvotvorni organ: mladiči, patološko

Motnje v funkciji jeter

Motnje lahko nastanejo pri:

- **preobremenitvi jeter z endo in eksogenimi snovmi; povzroči insuficienco hepatocitov, v težjih primerih maščobno degeneracijo ali celo nekrozo**
- **nekontrolirani uporabi zdravil in drugih snovi (kloramfenikol, salicilna kislina), barbiturati, insekticid, pesticidi, fungicidi**
- **različnih infekcijah (salmoneloza, umbilikalna infekcija, travmatski retikulo-peritonitis, kronični mastitis, enteritis)**
- **infekciji z virusi (virusni hepatitis npr. pri psih-adeno in herpes virusi)**

- **invaziji parazitov (metljaj, askaridi) in infekcijah npr. leptospiroza ipd.**
- **nekaterih presnovnih motnjah: sladkorna bolezen, ketoza, hipoproteinemija, avitaminoze E, A, B_1, B_6, B_{12}**
- **hudih oblikah anemij (hemolitične), lokalnih motnjah v cirkulaciji, insuficienci desnega dela srca**

Regeneracijska sposobnost jeter

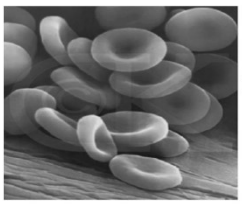
Jetra imajo veliko regenerativno sposobnost.

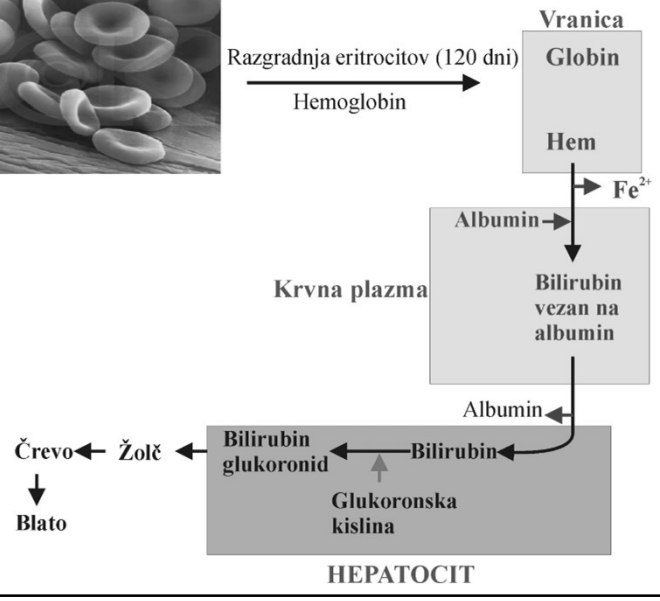
- odstranitev 2/3 jetrnega parenhima nima pomembnega vpliva na organizem
- regeneracija je zelo hitra (morfološka 2-3 tedne – podgana, pes 6-8 tednov, človek 8 mesecev)
- funkcionalna regeneracija traja dalj časa

Motnje v ekskretorni funkciji jeter

- jetra poleg žolčnih barvil z žolčem izločajo še mnoge druge snovi kot so toksini, zdravila, hormone, ipd.
- pri motnjah v funkciji ekskrecije jeter pride do retencije škodljivih snovi v organizmu

Presnova hemoglobina





Zlatenica (*Icterus*)

- Je stanje povečane koncentracije žolčnih barvil (bilirubina-hiperbilirubinemija) v krvi in tkivih.

Znaki

- rumeno obarvanje vidnih sluznic in nepigmentiranih delov kože

- Glede na etiopatogenezo razlikujemo štiri vrste zlatenice
  - obstrukcijski ikterus (posthepatični ikterus)
  - intrahepatični ikterus (hepatocelularni ikterus)
  - prehepatični ikterus (hemolitični ikterus)
  - ikterus pri novorojencih

Pet splošnih mehanizmov za nastanek hiperbilirubinemije:

- povečana proizvodnja bilirubina
- motnje v prehodu nekonjugiranega bilirubina v hepatocite
- motnje v konjugaciji bilirubina
- zmanjšana sekrecija bilirubina v žolč iz intra ali ekstrahepatičnih razlogov
- zapora odtekanja žolča

Obstrukcijski ikterus

Nastane zaradi zožitve ali zamašitve žolčnih izvodil.

- **Zamašitev izvodil:**
  - **v jetrih (intrahepatični obstrukcijski ikterus)-edem hepatocitov**
  - **izven jetrnega tkiva (*ductus hepaticus* ali *ductus choledochus*)**
- **Vzroki:**
  - **žolčni kamni (*cholelithiasis*)**
  - **paraziti (npr. *Fasciola hepatica*, askaridi)**
  - **kompresija izvodil s tumorji, ehinokoki, abscesi**
  - **zadebelitev sluznice -vnetje (cholangitis)**
  - **obstrukcija izvodila *ductusa choledochusa* zaradi vnetja doudenuma**

Patogeneza

- **obstrukcija**
- **holestaza**
- **refluks direktnega-konjugiranega bilirubina nazaj v cirkulacijo**
- **hiperbilirubinemija konjugiranega bilirubina**
- **konjugiran bilirubin je vodotopen (izločanje prek ledvic); normalno samo pri mesojedih prisoten**
- **bilirubinurija; posledica je temen urin**
- **pogosto so povečani nekateri drugi parametri, ki kažejo na zmanjšano ekskretorno funkcijo jeter (ALP, AST, holesterol)**
- **malabsorbcija in povišana količina maščob v blatu**

Znaki obstruktivne zlatenice

- blato je svetlejše barve
- steatoreja (maščobe v blatu)
- nagnjenost k krvavitvam; zmanjšana resorbcija v maščobah topnih vitaminov A, D, E, in K
- povečana koncentracija žolčnih kislin v plazmi povzroči močno bradikardijo
- pogosto je prisotno tudi močno srbenje

Intrahepatična ali ekstrahepatična staza

- pri intrahepatični stazi je alkalna fosfataza (izoencim ALP-1) v plazmi ponavadi zmerno povečana, saj je popolna obstrukcija redka
- ekstrahepatična staza; je pogosta (žolčni kamni); ALP je zelo povečana

Prehepatični ikterus – hemolitični ikterus (povečana tvorba bilirubina)

Zaradi hemolize ali povečnega razpadanja eritrocitov pride do povečane koncentracije nekonjugiranega bilirubina v plazmi.

Patogeneza:

- presnova bilirubina v jetrih je normalna
- količina bilirubina, ki ga jetra lahko predelajo je prevelika
- poveča se koncentracija nekonjugiranega bilirubina v krvni plazmi + hemoglobinemija, hemoglobinurija?
- nekonjugiran bilirubin ni vodotopen (se ne izloči skozi ledvici)
- reekskrecija urobilinogena v jetrih je lahko povečana in vodi v večjo sekrecijo v blatu in urinu

Blato je ponavadi temnejše barve.

Vzroki za prehepatični ikterus

- hemolitični ikterus (pri hemolitičnih anemijah)
- avtoimune hemolitične bolezni
- protitelesa v serumu (Rh ali inkompatibilnost krvne skupine pri transfuziji)
- infekcije (hemolitični toksini-toksemija)
- nekatera zdravila
- dedne bolezni (talasemija, porfirija-v teh primerih je motena tvorba hema)
- transfuzija (ti eritrociti so kratko živeči)
- resorbcija večjih hematomov
- abnormalni hemoglobin (hemoglobin S-anemija srpastih celic)

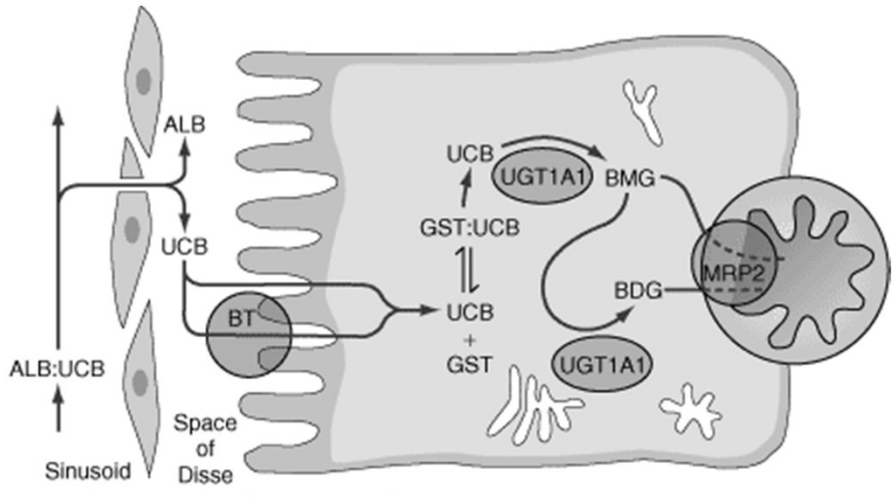
Hepatični (hepatocelularni ikterus)

Etiologija:

1) **Zmanjšan prenos nekonjugiranega bilirubina v hepatocite:**
   - **(nekatera zdravila za zdravljenje trakulj, novobiocin, nekatera kontrastna sredstva za holecistografijo)**

V tem primeru je verjetno motnja v akceptorskem proteinu in prenašalcu, ki bilirubin prenese v hepatocite

2) **Zmanjšana konjugacija bilirubina:**
   - **novorojenci, pri dednih boleznih (Gilbertov sindrom pri ovcah in ljudeh, kjer je aktivnost glukoronil transferaze zmanjšana)**
   - **tip I Crigler-Najjar sindrom, kjer je pri rojstvu odsoten normalen encim glukoronil transferaza**



Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved.

Dubin-Johnson sindrom:

- **ekskrecija konjugiranega bilirubina je zmanjšana**
- **konc. konjugiranega in nekonjugiranega bilirubina v plazmi ↑**
- **znaki: hiperbilirubinemija, zlatenica**
- **pojavljanje: ovce in pri ljudeh**

Vsi trije procesi so zmanjšani tudi pri: virusnem hepatitisu, sepsi (endotoksemija), kongestiji jeter, zastrupitvah, ipd.

Ikterus pri novorojencih

Pri ljudeh – pri novorojenčkih se pogosto pojavi neonatalni ikterus, ki ga imenujemo fiziološki ikterus

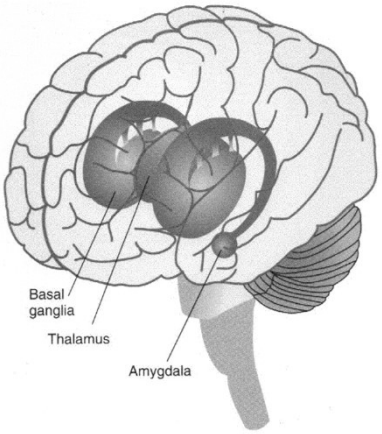
Vzrok: **razlog je 'nezrelost' encima glukoronil transferaze**

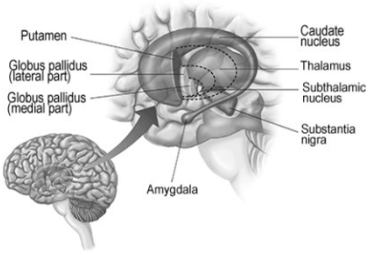
Mikoplazme: *M. haemocanis, M. suis*, (ekstravaskularna hemoliza).

Vzrok: **transfuzija, artropodi, vertikalno**

Patogeneza:

- normalno aktivnost tega encima narašča
- ikterus izgine v nekaj dnevih do 2 tednih
- razvoj kernicterus- bilirubinska encefalopatija
- nevrološke motnje (bilirubin se nalaga centralno v bazalnih ganglijih, bogatih z maščobo)





Izpostavitev novorojenca intenzivni modri svetlobi (430-470 nm)

- strukturna sprememba bilurubina (foto-izomerizacija)
- vodotopna oblika bilurubina
- se izloči v žolč brez predhodne konjugacije v hepatocitih

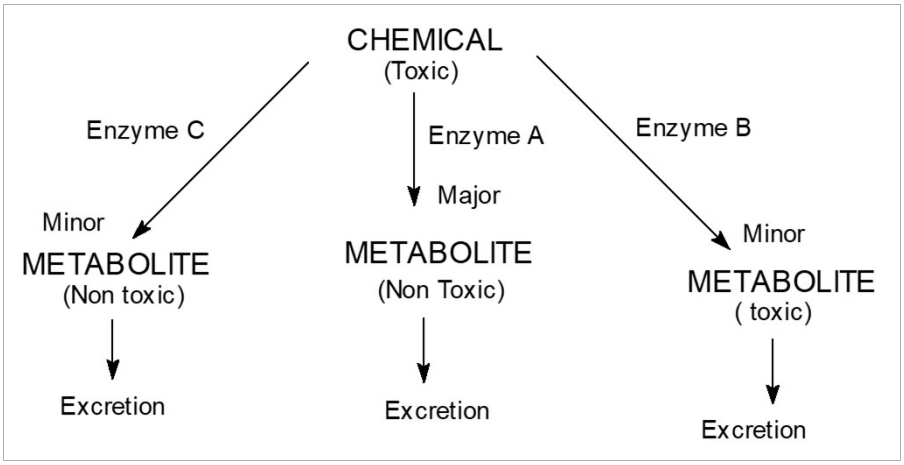
Pri živalih, pri novorojencih pogost pojav neonatalnega ikterusa

- v placentarnem delu obtoka je parcialni tlak kisika nižji kot v pljučih
- povečana eritropoeza pri fetusu
- po porodu se parcialni tlak kisika zviša
- zmanjša se potreba po številu eritrocitov
- se ti hitreje razgrajujejo
- insuficienca encima glukoronil-transferaze; zmanjšana konjugacija bilirubina v jetrih

Motnje v detoksikacijski funkciji jeter

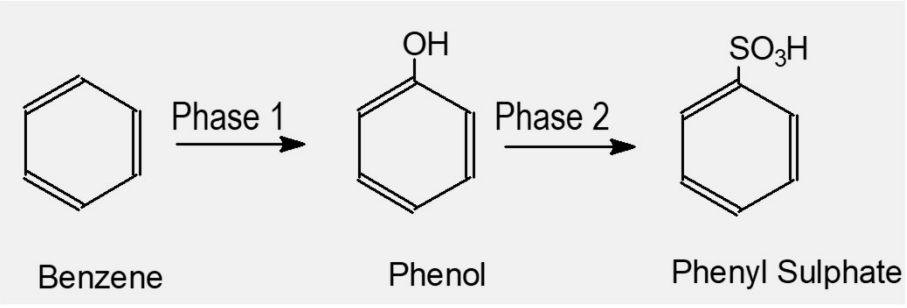
- Hepatociti opravljajo to vlogo na več načinov:
  - sinteza vodotopnih spojin iz zelo toksičnih snovi v manj tosične in netoksične
  - oksidacija, redukcija, hidroliza
- Na te načine se detoksicirajo mnoge snovi npr. urea (iz toksičnega amonijaka)
- Konjugacija:
  - mnogi endogeni in eksogeni presnovki
  - toksini
  - hormoni
  - encimi

- hitrost presnovne transformacije je različna (izpostavljenost presnovkom!)
- presnova snovi je odvisen od količine encimov/koencimov
- presnova-biotransformacija ne pomeni vedno detoksifikacije (toksikacija)



Presnova snovi (kemikalij)

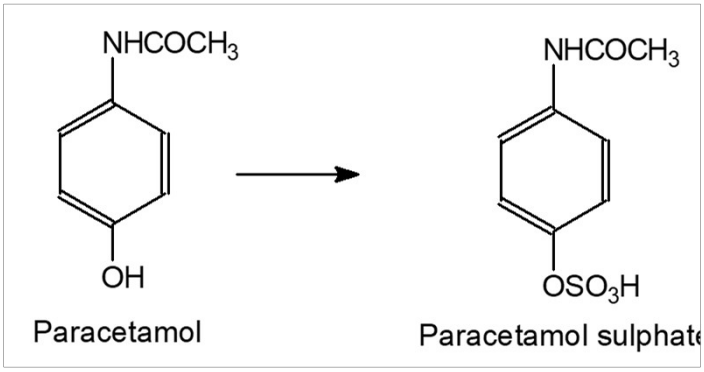
- **proces lahko razdelimo v FAZO 1 in FAZO 2**
- **splošno v fazi 1 reakcij pride do modifikacije strukture (uvedba funkcionalna skupina)**
- **ta nova funkcionalna skupina se nato uporabi za konjugacijo v fazi 2 reakcij**



Presnova kemikalij

Rezultat presnove:

- **molekula se presnovi v bolj polarni presnovek, pogosto z dodatkom skupine, ki disocira**
- **molekulska masa in velikost pogosto poraste**
- **ekskrecija in odstranjevanje iz organizma je olajšano**



- **slabo topen v vodi**
- **počasno izločanje**
- **dolga razpolovna doba v organizmu**

- **topen v vodi**
- **hitro izločanje**
- **kratka razpolovna doba v organizmu**

Presnova kemikalij

Posledice presnove:

a) biološka razpolovna doba se zmanjša

b) čas izpostavljenosti se skrajša

c) prepreči se akumulacija v organizmu

d) biološka aktivnost se lahko spremeni

e) trajanje biološke aktivnosti se lahko spremeni

Najpomembnejše reakcije biotransformacije

Faza 1

- **Oksidacija**
- **Dealkilacija**
- **Redukcija**
- **Hidroliza**
- **Hidracija**
- **Dehalogenacija**

polarni produkt

Faza 2

- **Sulfatacija**
- **Glukoronidacija**
- **Glutation konjugacija**
- **Acetilacija**
- **Konjugacija z AK**
- **Metilacija**

Detoksifikacija biotransformacija

Presnova kemikalij (faza I)

- **citokromi P450 monooksigenaze (CYP encimi) – hidroksilaze-uvrščeni med hemoproteine**
- **13 družin genov: CYP 1-4 so predvsem vključeni v presnovi ksenobiotikov v jetrih (znanih več kot 11500 proteinov)**
- **mnogo izoencimov/izooblik**
- **katalizirajo vgradnjo O_2 (oksidacija) v različne substrate (naravni steroidi, maščobne k., ksenobiotiki)** Cyp 3A (najpogostejši v organizmi Cyp 3A4)!
- **katalizirajo več kot 60 različnih tipov reakcij**

Citokrom P450 katalizirane reakcije (faza I):

Monooksigenazna reakcija najpogostejša:

$$SH + O_2 + NADPH + H^+ \longrightarrow SOH + H_2O + NADP^+$$

- S-substrat: steroid, zdravilo, maščobna kislina, kemična spojina, ki ima alkan, alken, aromatičen ali heterocikličen obroč
- spodbujevalci 3A4: opioidi, benzodiazepin, lokalni anestetiki, nekateri antibiotiki, blokatoji CA^{2+} kanalčkov, oralni kontraceptivi (navskrižna inducibilnost).
- Zaviralci: nekateri antimikotiki, nekateri blokatorji Ca^{2+} kanalčkov nekateri makrolidi npr. eritromicin, ipd..

- **V procesu biotransformacije sodelujejo (faza II):**
  - **glukoronska kislina**
  - **fosforna kislina, žveplena, ipd.**
  - **glutaminska kislina**
  - **cistin, glicin, ipd.**

Nastale spojine se nato izločijo skozi žolč ali urin.

Vezava na žvepleno kislino:

- **fenol, skatol, krezol (v obliki vezanega sulfati se izločajo skozi ledvica)**
- **žolčne kisline (holat, chenodesoxycholate) nastanejo iz holesterola**

Sekundarne žolčne kisline (desoxycholate, litocholat) se tvorijo pod vplivom bakterij v črevesju in se nato vrnejo nazaj v jetra (enterohepatična cirkulacija)

- **ornitin, taurin in glicin se konjugirajo s prim. in sekund. žolč. kislinami in izločajo v žolč**

Vezava z glukoronsko kislino:

- **nekateri hormoni (pregnandiol, estrogen, hormoni skorje nadledvične žleze)**
- **vezava velike količine benzojeve kisline v jetrih prežvekovalcev in ljudi na glicin (hipurna kislina se izloči prek ledvic)**

Hepatopatije in motnje v presnovi

- *v primeru hepatopatij lahko nastanejo motnje v katabolizmu maščob, beljakovin in ogljikovih hidratov.*
- **v primeru insuficience jeter lahko nastanejo motnje tudi v presnovi vode in mineralov.**

Motnje v presnovi ogljikovih hidratov

Jetra imajo ključno funkcijo v presnovi OH.

- **Zastrupitev s CCl_4 (npr. pri psu)**
  - **depoji glikogena v jetrih se izpraznijo v nekaj urah**
  - **povečajo se presnovki v krvi**
  - **poznejša hipoglikemija**
  - **srčna insuficienca**
  - **slabost skeletnih mišic**
  - **izguba zavesti**
  - **pogin**

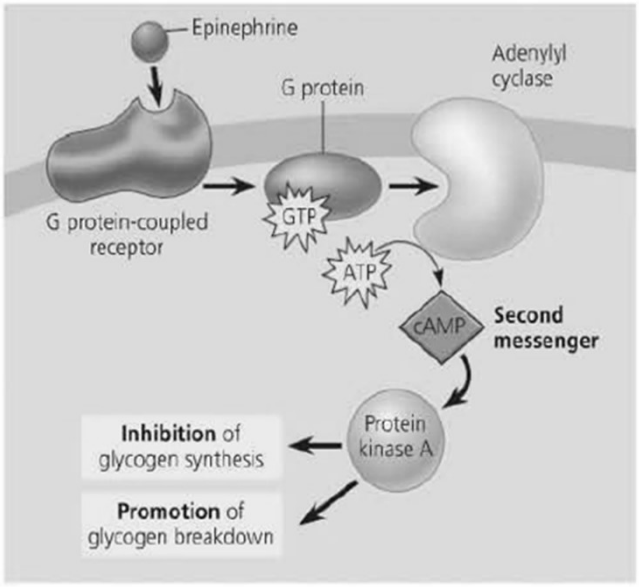
Test tolerance za adrenalin:

- Se uporablja za
  - preučitev glikogenskih depojev
  - sposobosti jeter za glikogenolizo

Adrenalin poveča glikogenolizo in sproščanje glukoze v kri prek adenilat ciklaze.

Delovanje jeter:

- Normalno:
  - 40-60 min. po injiciranju adrenalina se poveča koncentracija glukoze v krvi za 50 % nad normalo in se na osnovni nivo vrne po eni uri



Motena funkcija jeter:

- ne pride do povečanja koncentracije glukoze v krvi
- hipoglikemija zaradi večje porabe glukoze v celicah

Ketoza pri prežvekovalcih:

- ni hiperglikemije po injekciji adrenalina (izpraznjeni depoji glikogena)

Glukoneogeneza:

- v primeru motene funkcije glukoneogeneze hitro pride do hipoglikemije in njenih posledic (npr. pri stradanju, ketozi, ipd.).

Obremenitveni test za galaktozo

- galaktoza se presnovi v jetrih
- se hidrolizira v glukozo
- v primeru hepatopatije, koncentracija galaktoze v krvi naraste in se izloči prek ledvic (galaktozurija)
- živali se injicira raztopina galaktoze *i.v.*; 1 ml/kg telesne mase 2,8 mol/L raztopino galaktoze
- pri zdravi živali se galaktoza pretvori v glukozo v eni uri in je ni več v obtoku in v urinu
- v primeru motene funkcije jeter se galaktoza zadrži v krvi dalj časa in se dalj časa izloča skozi ledvica

Motnje v presnovi lipidov

- količina maščob (predstavlja 2,5-5 % mase jeter)
- jetra so depo predvsem za hitro oskrbo s prostimi maščobnimi kislinami
- količina maščobe v hepatocitih se lahko v patoloških procesih zelo poveča
- maščobna infiltracija; nabiranje maščobnih kapljic v funkcionalno normalnih hepatocitih, ki preseže 5 % mase jeter (jetrna steatoza)
- maščobna degeneracija; je proces, pri katerem se maščobne kapljice nabirajo v distrofičnih hepatocitih
- toksične poškodbe hepatocitov; vsebnost maščobe v hepatocitih se močno poveča

Triglicerid se akumulirajo v jetrih zaradi

- povečanega pritoka zaradi sinteze iz prostih maščobnih kislin (hrana, mobilizacija iz maščevja npr. pri molznicah po telitvi, acetil-CoA, zmanjšana oksidacija)
- zmanjšana ekskrecija iz hepatocitov kot VLDL (posebej počasen transport pri prežvekovalcih)
- *prekomerno nabiranje trigliceridov lahko vodi do motenj v delovanju jeter zaradi zamaščenosti jeter*

Patogeneza

- Vpletenih je več faktorjev
  - zmanjšana proizvodnja lipoproteinov in sekrecija v obtok je najpomembnejši vzrok za nabiranje trigliceridov v jetrih
  - zmanjšana oksidacija prostih maščobnih kislin; intoksikacija s CCl_4, fosforjem, hipoksija in nekatere hipovitaminoze (niacin, riboflavin, pantotenska kislina)
  - toksična inhibicija; (endo in ekso toksini) lahko zavirajo sintezo proteinov v hepatocitih prek zaviranja mRNA sinteze oziroma translacije na ribosomih
  - biokemične motnje; zmanjšana oksidacija maščobnih k. v mitohondrijih in zmanjšana sinteza apolipoproteinov, namenjenih za sintezo VLDL

Posledice:

- zmanjšana elastičnost; travme, ruptura jeter, krvavitve
- nekroza hepatocitov (ekstremni primeri)
- ciroza jeter
- estrski del holesterola v plazmi, ki se sintetizira v jetrih je vedno znižan (akutna in kronična obolenja)
- holesterol je povišan samo v začetni fazi hepatopatij, pozneje pa je vedno znižan

Motnje v presnovi proteinov; hepatopatije

- jetra imajo centralno vlogo v presnovi proteinov
- AK prispejo po portalnem obtoku v jetra
- uporabijo se za sintezo strukturnih beljakovin hepatocitov, proteinov krvne plazme
- manjši del AK gre neposredno v kri
- transaminacija; tvorba nekaterih esencialnih AK v jetrih

Motnje v funkciji jeter se odražajo:

- motnje v sestavi proteinov krvne plazme
- motnje v koagulaciji krvi
- hipoproteinemija
- disproteinemija
- hipoalbuminemija
- hiperglobulinemija (relativna, absolutna)

Za funkcionalno oceno jeter je med drugim pomembno ugotavljanje nekaterih parametrov v krvi

- **koncentracija skupnih proteinov krvne plazme**
- **ugotavljanje posameznih deležev različnih vrst proteinov (elektroforeza, ultracentrifugiranje)**
- **protrombinski čas**
- **sedimentacija eritrocitov**
- **potrebno pa je izključiti druge motnje v delovanju organov, ki so prav tako lahko vzrok hipoproteinemiji ali disproteinemiji (nefritis, nefroza, ipd.)**

Test obremenitve z AK

V primeru poškodbe jeter je tudi razgradnja AK motena.

- **AK se razgrajujejo v jetrih v procesu deaminacije in dekarboksilacije**
- **če so jetra poškodovana je motena tudi razgradnja AK**
- **organizem obremenimo z AK (glicin, arginin, tirozin)**
- **pri obsežnejših poškodbah jeter (več kot 80 %) se poviša koncentracija AK v plazmi in nastane aminoacidurija**

Motnje v koagulaciji krvi v zvezi s hepatopatijami

Jetra so mesto sinteze nekaterih koagulacijskih faktorjev.

- **Insuficienca jeter (odvisno od stopnje poškodbe in obsega) lahko pride tudi do motenj v hemostazi:**
  - **podaljšan čas krvavitve**
  - **podaljšan čas koagulacije krvi**
  - **podaljšan protrombinski čas**

  Posledica je lahko hemoragična diateza.
- **<u>Za preizkus teh funkcij jeter:</u>**
  - **določanje protrombinskega časa**
  - **določanje koncentracije fibrinogena v plazmi**

Motnje v presnovi vode in mineralov v primeru hepatopatije

- **serumsko železo je večinoma povečano zaradi nezmožnosti vezave Fe^{2+} v poškodovanih jetrih**
- **pri obolenjih jeter kot posledica hipoalbuminemije pogosto prihaja do nastanka ascitesa**
- **jetra prav tako sodelujejo v homeostazi acidobaznega ravnotežja; sinteza uree iz HCO_3^- in NH_3**

Hepatopatije in motnje v endokrinem sistemu

Izločanje nekaterih hormonov je otežkočeno, koncentracija teh hormonov v plazmi pa se lahko poveča.

- **Motnje, ki nastanejo v endokrini funkciji so odvisne od:**
  - **vrste hormona**
  - **ciljnega tkiva**

Sekundarni hiperaldosteronizem

- **Privede do nastanka:**
  - **hipernatremije**
  - **hipokaliemije**
  - **hipertenzije**
  - **edema in ascitesa**

Povišan ADH (arginin vazopresin)

- **Povzroči:**
  - **dodatno retencijo vode**
  - **ascites; k nastanku prispeva dodatno še portalna hipertenzija in hipoalbuminemija**

Sekundarni hiperestrogenizem

- **se pojavlja pri kroničnih hepatopatijah**
- **zmajšana je inaktivacija estrogenov**
- **pojav sekundarnih spolnih znakov**

Sekundarni hipertiroidizem

- **tiroksin se inaktivira v jetrih**
- **motena inaktivacija; *sekundarni hipertiroidizem***

Motnje v delovanju jeter in jetrni encimi

Specifični za jetra: npr. ALT -alanin amino-transferaza, GLDH – glutamat dehidrogenaza; (odvisno tudi od živalske vrste)

Nespecifični za jetra:

- Npr. ALP-alkalna fosfataza

V primeru akutne poškodbe hepatocitov:

- se koncentracija jetrnih encimov v krvni plazmi poveča

- Poškodba plazma membrane:

  LDH-laktat dehidrogenaza, GPT (ALT)-glutamat-piruvat transaminaza)

- Hujše poškodbe hepatocitov:

  Izhajajo npr. tudi encimi iz mitohondrijev (GLDH, arginaza)

Najpogosteje v diagnostiki poškodb jeter ugotavljamo naslednje 'jetrne encime' v plazmi

ALT (alanin aminotransferaza): citoplazma hepatocitov pri psih, mačkah, primatih, dihurjih, kuncih, podgane, miši (akutne difuzne spremembe-nekroza, hepatitis).

AST (aspartat aminotransferaza): velika aktivnost v hepatocitih in miocitih (sočasno ugotavljanje aktivnosti kreatin kinaze-uporabno v diagnostiki poškodb jeter pri prežvekovalcih in konjih; hipoksija (anemije), lipidoze ('fat cow syndrome'), sladkorne bolezni, hiperlipidemija (pri konju), neoplazije (limfom, hepatocelularni karcinom), vnetja (bakterijski hepatitis in holangiohepatitis, kronični hepatitis, toksini (zastrupitev z železom, aflatoksini)

Psi in mačke:

ALT ↑ AST ⇒ poškodba hepatocitov

AST↑ ALT↑ ⇒ poškodba skeletnih mišičnih celic (CK povišana)

Konji, prežvekovalci:

AST ↑ + norm. CK⇒ poškodba hepatocitov

AST ↑ + CK ↑ ⇒ poškodba skelet miš. cel. ali obeh

Sorbitol dehidrogenaza (SD), glutamat dehidrogenaza (GLDH)

- **sta primarno v jetrih (specifična)**
- **posebno pomembna pri vrstah z nizko aktivnostjo alanin aminotransferaze (konj, prežvekovalci)**
- **indikatorja akutnih poškodb (kronični procesi neuporabna – hiter dvig po poškodbi 12-24 ur in znižanje nazaj na prvotno vrednost v 48-72 urah)**

Diagnostika holestaze in indukcije z zdravili

Alkalna fosfataza (ALP): **je nespecifični encim ima pa diagnostično vrednost pri določanju tipa ikterusa.**

- povečana aktivnost pri dajanju kortikosteroidov (psi)

γ-glutamil transferaza

- **kosti je ne vsebujejo (rast,obolenja-ne vplivajo)**
- **uporabna pri govedu, konjih**
- **tubolociti-velika aktivnost-po poškodbi v urinu in ne v plazmi (nefrotoksičnost)**

Pri analizi encimov iz jeter je potrebno analizirati več encimov hkrati, še posebej tistih, ki so specifični za jetra.

Znaki hepatopatij

- **Znaki hepatopatij niso specifični**
  - **anoreksija**
  - **vomitus**
  - **poliuria, polidipsija (urea, kortikosteroidi↑ → ADH ↓)**
  - **obstipacija**
  - **diareja**
  - **edemi**
  - **ascites**
  - **hepatoencefalni sindrom**
  - **koma**
- **Samo ikterus kaže na motnje v delovanju jeter seveda če se predhodno izključi hemoliza eritrocitov**

Znaki obolenja jeter se pokažejo zelo pozno običajno takrat, ko je poškodovan velik del parenhima jeter.

PORTALNA HIPERTENZIJA

Če se poveča upor v mikrocirkulaciji jeter nastane portalna hipertenzija.

- **Vzroki:**
  - **prehepatični (tromboza v portalni veni)**
  - **intrahepatični:**
    - **presinusoidalni: kronični hepatitis, tuberkuloza**
    - **sinusoidalni: toksini, amiloidoza, vnetje, alkohol**
    - **postsinusoidalni: obstrukcija venul in manjših ven**

Patogeneza:

- **nastane obstrukcija sinusoid**
- **celični debris prispeva k obstrukciji (vnetje), povečana depozicija zunajceličnega matriksa**
- **zmanjšana izmenjava snovi in plinov med krvjo in hepatociti**

Posledice portalne hipertenzije

- funkcija jeter ni oslabljena v primeru prehepatične ali presinusoidalne obstrukcije (kompenzira *A. hepatica*)
- oslabljena funkcija jeter (v ostalih primerih obstrukcije)
- malabsorbcija
- splenomegalija (anemija, trombocitopenija)
- kri iz abdomna zaobide jetra po kolateralah
- hepatična encefalopatija; biogeni amini, NH_3, maščobne kisline zaobidejo jetra
- nastanek ascitesa (povečan portalni tlak in hipoalbuminemija); $\rightarrow$ sekundarni hiperaldosteronizem
- varikozne spremembe

Ciroza jeter

- *Je stanje, kjer je sočasno prisotna nekroza, vnetje, fibroza, regeneracija in razvoj vaskularnih anastomoz.*
  - pri ljudeh: 50 % je vzrok alkohol (presnovek acetaldehid)
  - virusni hepatitis (končni stadij)
  - kongestija jeter
  - hemokromatoza

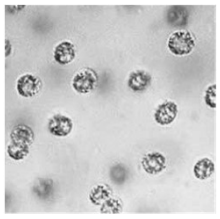
Faktorji, ki vplivajo na potek

- **motnje v presnovi (pomanjkanje ATP)**
- **povečana tvorba prostih radikalov!**
- **pomanjkanje antioksidantov (glutation-**L-cistein, L-glutaminska kislina, glicin**); GSH-donor elektrona**
  - **GSH+GSH ⇒ GSSH (oksidirana oblika; glutation disulfid)**
- **pomanjkanje/poškodba encimov glutation peroksidaze, superoksidne dismutaze, glutation reduktaza, ipd.**

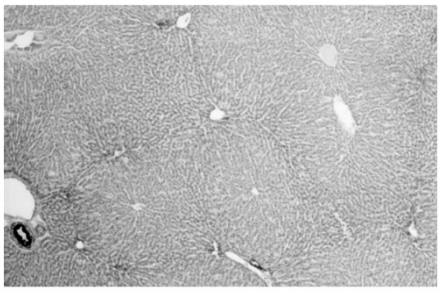
Patogeneza

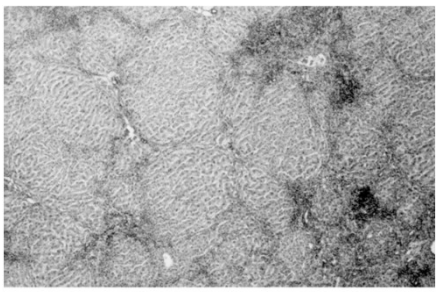
- **propad hepatocitov (poškodba membran, vdor Ca^{2+})**
- **izhod lizosomalnih in ostalih encimov ⇒ sproščanje citokinov iz ekstracelularnega prostora**
- **citokini in celični debris ⇒ aktivacija Kupferjevih celic**
- **citokini privabijo tudi celice vnetja (MCP-1)**
- **Kupferjeve celice prav tako sproščajo rastne dejavnike in citokine (TGF-β) ⇒ monociti ⇒ makrofagi**
- **Citokini (Kupferjeve celice) ⇒ proliferacija fibroblastov, transformacija Ito celic ⇒ miofibroblaste**
- **ciroza se razvije večinoma postopoma**

MC-LR



Microcystis aeruginosa





ODPOVED JETER

- **Odpoved jeter je lahko:**
  - **akutna**
  - **kronična**
- **Vzroki za akutno odpoved:**
  - **akutne zastrupitve: metaldehid-moluskicid (zastrupitev-predvsem psi);**
    - **metal/acetal-dehid ⟹ serotonin, noradrenalin in γ-aminomaslena k. (GABA) ↓,**

      ⟹ povečana živčnomišična ekcitabilnost
  - **akutni hepatitis**
  - **virusni hepatitis (pri ljudeh tip B, E)**

Vzroki za kronično odpoved:

- vnetje (virusni hepatitis), bolezni (posebej pri konjih): lipidoze, kronični hepatitis, supurativni holangitis
- kardiovaskularne motnje (odpoved desnega dela srca)
- prirojena obolenja (hemokromatoza, galaktozemija)
- jetrna ali posthepatična holestaza (žolčni kamni, tumorji)
- alkohol (pri ljudeh)

Posledice

- zmanjšana sinteza proteinov
- holestaza; poškodba parenhima, pomanjkanje vit K
- portalna hipertenzija (ascites, trombocitopenija, varice); hiperamoniemija (hepato-encefalopatija); NH_3, amini, fenoli, kratkoverižne maščobne kisline

MOTNJE V PRESNOVI

Elektroliti v plazmi in znotraj celice

Motnje v presnovi Na^+, edem, dehidracija, ipd.

Glej poglavje: Telesne tekočine in njih spremembe!

Motnje v homeostazi (ravnotežju) kalija

Vzroki za negativno bilanco K^+:

- **dolgotrajno bruhanje**
- **primarni, sekundarni hiperaldosteronizem**
- **glukokortikoidi (veliki odmerki)**
- **Cushingov sindrom ali pri zdravljenju s steroidi**
- **nekatere nefropatije**

Hipokaliemija

- **je stanje znižane koncentracije serumskega K^+ pod 3,5 mmol/L. Deficit K^+ pogosto spremlja hipokaliemija.**

Vzroki:

- **posledica zdravljenja (ketoacidoza pri sladkorni bolezni) z inzulinom; hiter prehod K^+ v celice; stimulacija Na^+/H^+ antiporta,** Na^+-K^+-2 Cl^- simport **in sekundarno Na^+/K^+-ATPaze + ozmotska diureza-izguba K^+**
- **(podobno adrenalin-β-rec., motnje acidobaznega ravnotežja, na začetku povečana ozmolarnost plazme)**
- **alkaloza: serumski K^+ ↓**

Hipokaliemija po bruhanju:

- bruhanje-dehidracija
- izgube želodčne tekočine (predvsem H^+ in Cl^-) privedejo do presnovne alkaloze, kar stimulira prehod K^+ v tubularne celice
- reabsorbcija Na^+ ↑, sekskrecijo-ekskrecijo K^+

Izgube K^+ prek ledvic:

- ozmotska diureza npr. pri diabetični ketoacidozi (glukoza in ketoacidni anioni)
- acidoza in hipoinzulinemija povzročita prehod K^+ v zunajcelično tekočino; nivo K^+ v serumu je normalen čeprav obstoja deficit v celokupnem K^+ v organizmu

Motnje zaradi hipokaliemije:

- MP: hiporefleksija; slabši refleksi, adinamija
- pareza in paraliza
- pri ljudeh je pogost paralitični ileus
- motnje v prevajanju AP; prekatna fibrilacija
- zastoj srca v diastoli

Zdravljenje hipokaliemije:

- odpraviti primarno motnjo
- hrana bogata s K^+ (KCl)
- K^+ nadomestimo z infuzijo (v raztopini, ki ne vsebuje dekstroze – poveča izločanje inzulina)

Hiperkaliemija

Je stanje povečane koncentracije K^+ v plazmi nad 5,5 mEq/L.

Etiopatogeneza:

- **akutna ali kronična odpoved ledvic**
- **presnovna acidoza (odpoved ledvic)**
- **hipoaldosteronizem**
- **diuretiki (npr. spirolaktoni-kompetitivni antagonist aldosterona) zmanjšajo ekskrecijo K^+**
- **obsežne poškodbe (opekline, poškodbe tkiv in notranje krvavitve, hemoliza, mioliza)**
- **prekomerni vnos K^+ npr. prehitra *i.v.* infuzija raztopine K^+, transfuzija hemolizirane krvi**

Posledice hiperkaliemije:

- **delna depolarizacija membran**
- **hiperrefleksija**
- **daljša depolarizacija: zmanjšana vzdražnost, slabost mišic, ohlapna (flacidna) paraliza, hipoventilacija**

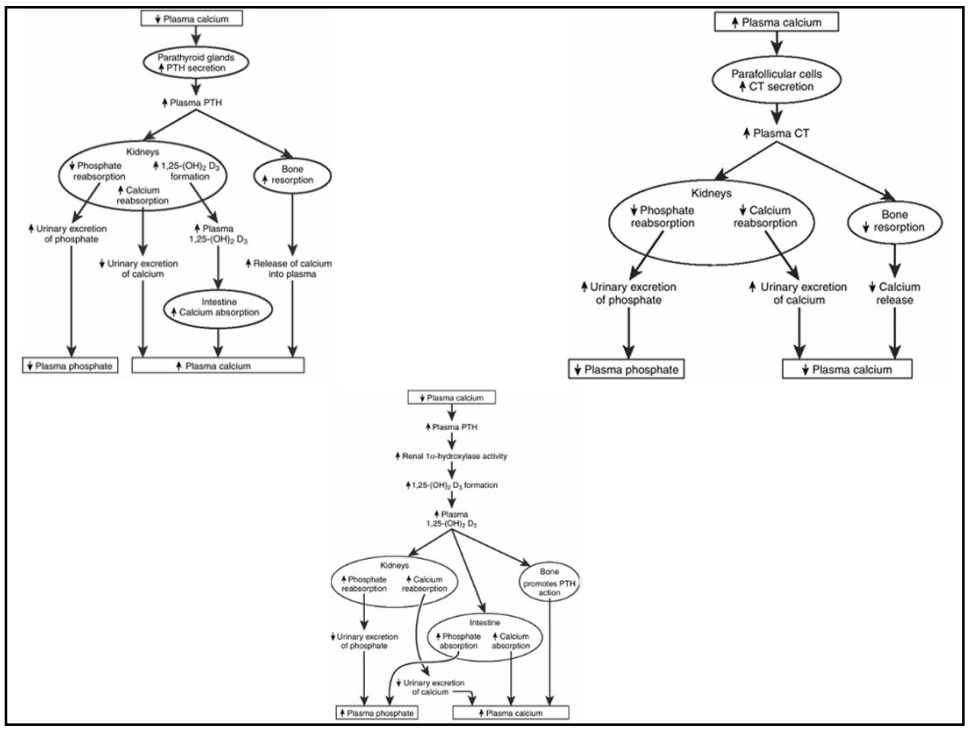
Elektrokardiografske spremembe:

- **blaga hiperkaliemija: motnje v delovanju srca: skrajšan AP, AV blok I. stopnje, povišan, oster T val**
- **hujša hiperkaliemija: podaljšan P-R interval in podaljšanje QRS, izguba P-valov, prekatna fibrilacija**

Motnje v presnovi kalcija

Vloga Ca^{2+}:

- **znotrajcelični sporočevalec:**
  - **mišična vzdražnost**
  - **kontrakcija**
  - **izločanje sinaptičnih nevrotransmiterjev**
  - **izločanje hormonov (eksocitoza)**
- **funkcija encimov (npr encimi v glikogenolizi, fosfolipaza A, fosfodiesteraza, ipd.).**
- **aktivacija K^+ kanalčkov (srce-proces repolarizacije)**
- **stabilizacija Na^+ kanalčkov**
- **zmanjšana prepustnost tesnih medceličnih stičnic**
- **koagulacija**



Hipokalciemija

Motnje, ki so lahko vzrok za hipokalciemijo:

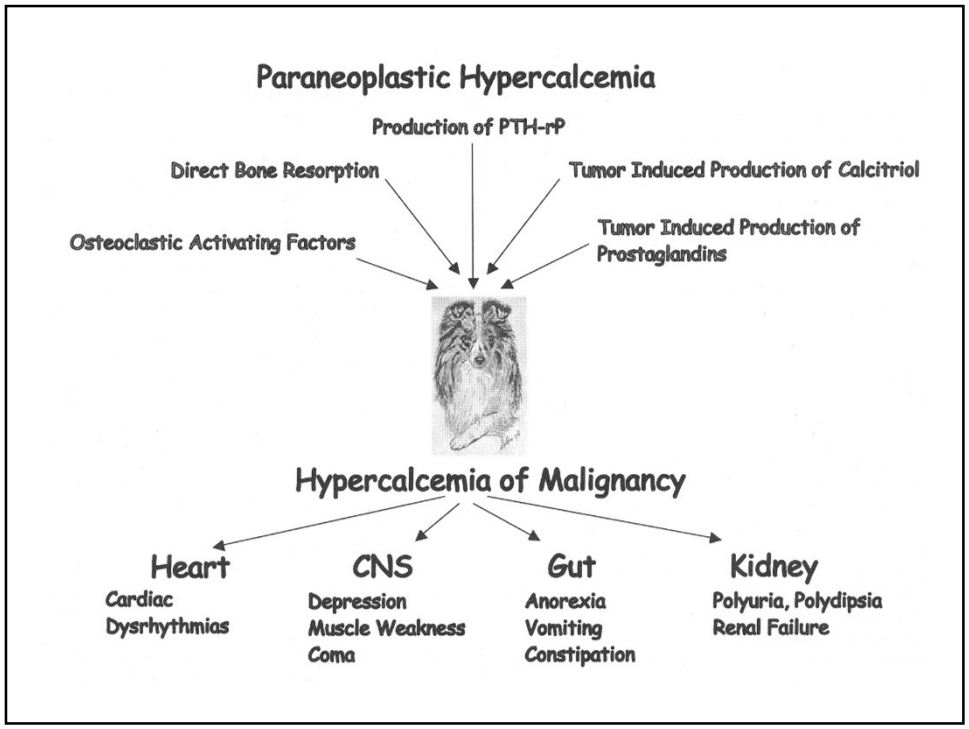
- **hipoalbuminemija**
- **alkaloza (ioniziran Ca^{2+} ↓ - živ.-miš. znaki)**
- **hipoparatiroidizem (npr. infekcija z virusom pasje kuge)**
- **obolenja ledvic (slabši odgovor na PTH, zmanjšana hidroksilacija vit. D_3, povečana konc. fosfatov v plazmi)**
- **akutni pankreatitis (povečane proste maščobne kisline in vezava s Ca^{2+})**
- **vnos in 'poraba' Ca^{2+}**

Se pojavlja pri: poporodni parezi, hipomagnezični tetaniji (govedo), poporodni eklampsiji (konji, psi, ovce) in rahitisu (glej motnje v presnovi vit. D)

Hiperkalcemija

Vzroki:

- **primarni hiperparatiroidizem, adenom (PHT ↑), idiopatična hiperplazija (nemški ovčar)**
- **sekrecija PHT podobnih peptidov v primeru neparatireoidnih malignih novotvorb (maligni limfom, adenokarcinom mlečne žleze, ipd.)**
- **nekateri tumorji (faktorji, ki delujejo na aktivnost osteoklastov); karcinom, osteosarkom, mielom, limfosarkom**
- **multipli mielom in metastaze (kostno tkivo)**
- **hipervitaminoza D (kalcinoza ledvic in hiperfosfatemija)**
- **nekateri rodenticidi vsebujejo vit. D_3 (nevrološki, kardiološki, gastrointestinalni in renalni znaki)**



Motnje v presnovi magnezija

Pomen Mg^{2+}:

- **aktivnost številnih encimov (>300 encimskih reakcij)**
- **v številnih funkcijah-antagonist Ca^{2+} (vezava na proteine-izpodrinjanje; npr. inhibicija sproščanja nevrotransmiterjev)**

Motnje v presnovi magnezija

Normalna koncentracija Mg^{2+} v serumu znaša 0,8-1,85 mmol/L (15 mmol/L – v celici).

Hipomagneziemija (predvsem prežvekovalci: laktacija ~3 g/dan)

- resorbcija majša v primerjavi z neprežvekovalci (35% vs 70% vnosa)

Ko nivo Mg^{2+} v krvi pade za 30-50 % se pojavi:

- rdečica kože (vazodilatacija)
- motnje v živčno-mišičnem prenosu (povečana živčno-mišična vzdražnost, drhtenje, tetanija)
- aritmije, insuficienca srca

<u>Hipomagneziemija pri teletih:</u>

- hranjenje z mlekom z malo Mg^{2+} + zmanjšana resorbcija pri 7-8 tednu starosti
- ko Mg^{2+} pade na 0,29 mmol/L se pojavijo znaki tetanije; krč vratu in nog
- pod 0,20 mmol/L pa pride do nezavesti in pogina

<u>Hipomagnezija pri odraslem govedu:</u>

Razlikujemo:

- hitro obliko hipomagneziemije
- počasno obliko hipomagneziemije

<u>Počasna oblika</u>

- Mg^{2+} v serumu počasi pada; - pod 0,4 mmol/l pride do povečane ekscitacije, nervoze in tetanije (znižan tudi Ca^{2+})

Hitra oblika hipomagneziemije:

Pojavlja se pri prežvekovalcih (pašna tetanija):

- **hlevska reja (pozimi); slaba kakovost krme**
- **pojavi se po izgonu na pašo zgodaj spomladi (pojav klinično sočasno s hipokalciemijo; zmanjšana resorbcija, presnovna alkaloza-bujna paša, pšenica)**
- **mlada pšenica, trava (veliko beljakovin in K^+ zmanjšata resorbcijo Mg^{2+})**
- **delno se lahko prepreči z dodajanjem Mg^{2+} v krmi**
- **vpletenost še nekaterih dejavnikov; toksini, nitrati, povečanje koncentracije NH_3 v vampu, ipd.)**
- **ovce: gravidne ovce**

Motnje v presnovi oligoelementov

Motnje v presnovi Fe: (glej poglavje o anemijah)

Motnje v prometu bakra

Pomembna funkcija kot kofaktor različnih encimov (tirozinaza, oksidaza askorbinske kisline, citokrom oksidaza, superoksid dismutaza, urikaza, ipd.).

Posledice pomanjkanja Cu^{2+}:

- **anemije (vgradnja Fe v por. obroč)**
- **motnje v rasti volne in dlake**
- **depigmentacija (tirozinaza)**
- **nepravilna rast kosti** → **ataksija**
- **degeneracija mielina –hrbt.** → **Enzzotska ataksija**
- **počasna rast mladih živali**
- **motnje v delovanju srca**
- **ruptura aorte (predvsem purani-piščanci v starosti 2-4 tedne; sinteza dezmozina ↓ -povezovalec elastičnih vlaken)**

Znaki so nespecifični. Pri jagnjetih se pojavlja ataksija, pri pujskih in psih pa ne.

Ataksija pri novorojenih živalih:

- **demielinizacija v možganih**
- **spremembe na motonevronih (ireverzibilne spremembe)**

Depigmentacija:

- **je verjetno posledica slabše aktivnosti določenih oksidaz, ki sodelujejo pri pretvorbi tirozina v melanin**

Zastrupitev z Cu^{2+}: (predvsem ovce)

- **moti normalno delovanje hepatocitov → kron.hepatitis in ciroza**
- **zmanjša se število eritrocitov v krvi in koncentracija Hb**

Mehanizem: povzroči peroksidacijo lipidov, vezava na SH in intravaskularno hemolizo

Bedlington terier: prirojena občutljivost na zastrupitev s Cu (Wilsonova bolezen);

Mutacija: ***Cu-ATP-aza.*** ⇒ ***zmanjšana ekskrecija v žolč in vgradnja v ceruloplazmin*** ⇒ ***prosti*** **Cu^{2+}** ↑

Motnje v presnovi kobalta

Glej poglavje 'anemije'!

Motnje v presnovi cinka

Zn^{2+} je sestavni del encimov npr. karboanhidraze, karboksipeptidaz, alkalne fosfataze, laktat dehidrogenaze, alkohol-dehidrogenazi, glutamat-dehidrogenazi, laktat-dehidrogenaze ipd. (več kot 200 encimov).

Pomanjkanje Zn^{2+} v organizmu:

- zmanjšan apetit, motnje v rasti
- prašič (dolgotrajno pomanjkanje) hiperkeratinizacija kože in podobne spremembe na sluznici požiralnika (parakeratoza)

Zastrupitev s Zn^{2+}: (psi-zaužitje kovanci, ptice v kovinskih kletkah)

Znaki: anoreksija, anemija in motnje v rasti.

Motnje v presnovi mangana

Pomemben je kot kofaktor npr. encima arginaze, superoksidne dismutaze, ipd.

Večje količine Ca^{2+} in fosforja v hrani vplivajo negativno na resorbcijo Mn^{2+}.

Pomanjkanje Mn^{2+}

- se pojavlja pri prašičih, govedu in perutnini
- nespecifični znaki; ataksija, manjša rast, deformacije skeleta, motnje v reprodukciji, ataksija pri novorojencih
- peroza (perutnina); zadebelitev in deformacija skočnega sklepa, kratke in tanke kosti, 'papagajski kljun'

Motnje v presnovi selena
(odkritih je 30 selenoproteinov, ki vsebujejo selenocistein)

Selen je pomemben kot:

- kofaktor v encimskih sistemih:
  - 1) trije glutation peroksidaza encimi
  - 2) deiodinaza
  - 3) thioredoksin reduktaza (zagotavljanje prot. v reducirani obliki)
  - 4) plazma selenoprotein P-funkcija neznana
- Funkcija: biološki antioksidanti (skupaj z vit. E)
- Pojav obolenja: predvsem hitro rastoče živali (teleta, jagnjeta, žrebeta, kozlički)
- Mehanizem poškodbe in posledic pomanjkanja: poškodba membran in proteinov; zmanjšana integriteta celičnih membran

Pomanjkanje selena v krmi-posledice

- nastanek 'belih mišic'pri jagnjetih in teletih (mišična degeneracija-mišična distrofija)
- pomanjkanje vit. E in Se-mladi prežvekovalci-koncentracija nenasičenih maščobnih kislin ↑ (paša, sveža krma-velike količine linolne maščobne kisline-v vampu saturacija-nasičene maščobne k.-mišična distrofija) →hidroksiperoksidi ↑ -prosti radikali ↑
- *hepatosis dietetica* (prašiči)-bolezen murvastega srca
- eksudativna diateza pri piščancih (vit E)
- neplodnost

Zastrupitev s selenom

Povečana količina Se v krmi:

- **zastrupitev**
- **konji; prvi znak brezciljno tavanje (polioencefalomalacija)**
- **izpadanje dlake**
- **znaki pri govedu so podobni**
- **v kasnejšem stadiju živali oslepijo**

Motnje v presnovi anionov

Pomembno vlogo v organizmu imajo kloridi, fosfati, bikarbonati, sulfati, jodidi in fluoridi.

Kloridi

Cl^- je najpomembnejši anion v zunajcelični tekočini (60 %) in sodeluje skupaj z Na^+ pri uravnavanju ozmotskega tlaka.

Kloridi se vnašajo v organizem s hrano, največkrat kot NaCl, izločajo pa se prek ledvic, prebavil in z znojenjem.

Negativna bilanca kloridov:

- predvsem pri prežvekovalcih
- prekomerno znojenje, dolgotrajno bruhanje

Pri deficitu se pojavijo:

- motnje v acido-baznem ravnotežju (alkaloza)- povečana reabsorbcija bikarbonata-načelo elektronevtralnosti
- motnje v ozmolarnosti zunajcelične tekočine

Fosfati

Motnje (hipofosfatemija): zaradi negativne bilance fosfatov se pogosto pojavijo v času povečanih potreb (gravidnost, laktacija).

Žitarice: kompleks fosfatov s fitinsko kislino (v vampu mikrobi sintetizirajo fitazo)

Motnje: fosfaturija: nephrolithiasis

Jod

Glej poglavje-motnje v funkciji endokrinih žlez

Fluor

Ima pomembno vlogo pri razvoju zob in skeleta.

Nezadostna oskrba s fluorjem:

- zobna gniloba (karies)
- fluor v kristalih hidroksiapatita kompetativno inhibira encimske sisteme bakterij, ki povzročajo karies

Prevelik vnos fluoridov:

- industrijska kontaminacija, področje bogato s fluorjem
- nastanek fluoroze

Motnje v presnovi ogljikovih hidratov

Hiperglikemija

Je stanje pri katerem je koncentracija glukoze v krvi povečana.

Razlikujemo:

- alimentarno
- hormonsko
- živčno

Hormonska hiperglikemija: nastane zaradi motenj v delovanju hipofize, trebušne slinavke, nadledvičnih žlez in/ali ščitnice.

Hipofizna hiperglikemija:

- se pojavlja pri povečanem izločanju rastnega hormona (STH) v primerih gigantizma ali ACTH (Cushingova bolezen).

***Pankreasna hiperglikemija*: nastane zaradi zmanjšanega izločanja inzulina (sladkorna bolezen tipa I ali povečanega izločanja glukagona).**

Adrenalna hiperglikemija:

- **izločanja adrenalina in noradrenalina ↑**
- **adrenalin poveča izločanje ACTH**
- **glukokortikoidi zmanjšajo odzivnosti tkiv na učinke inzulina**

***Ščitnična hiperglikemija:* se občasno pojavi pri hipertireoidizmu**

***Živčna hiperglikemija:* stres-aktivacija simpatikusa, izločanje glukokortikoidov**

HIPOGLIKEMIJA

Hipoglikemija je stanje, pri katerem je raven glukoze v krvi znižana pod normalno vrednost.

Lahko je prav tako alimentarnega, hormonskega ali živčnega porekla.

Znaki

- **apetit ↑, znojenje, apatija, drhtenje, tahikardija**
- **ko pade glukoza pod 1/3 normalne se pojavijo krči in hipoglikemični šok**

Alimentarna hipoglikemija:

1) Latentna faza:

Mobilizacija glikogena, glukagon in adrenalina ↑, izločanje inzulina ↓, glukoneogeneza pod vplivom glukokortikoidov)

2) Hipoglikemija:

- **po prib. tednu dni stradanja pri monogastričnih živalih-hipoglikemija konc. glukoze pade na 1,1-1,6 mmol/L**
- **hipoglikemično stanje pa se razvije mnogo hitreje pri prežvekovalcih (laktacija, gravidnost)**

Hipoglikemija pri novorojenih pujskih

je posebna vrsta hipoglikemije, ki se pojavlja pri pujskih v prvih 3 dneh po porodu.

- **Vzroki:**
  - **agalakcija**
  - **izčrpanost pujskov**
  - **anemije**
  - **nedozoreli homeostatski mehanizmi za zagotavljanje normoglikemije**
  - **nerazvit proces glukoneogeneze v jetrih in nerazvit regulatorni mehanizem za regulacijo telesne temperature**

Potek:

- **apatija, zmanjšana telesna temperatura**
- **hipoglikemični šok**
- **krči in pogin v 36-72 ur po prasitvi zaradi hipoglikemične kome**

MOTNJE V SKLADIŠČENJU GLIKOGENA V JETRIH

Skladiščenje glikogena je lahko povečano ali zmanjšano.

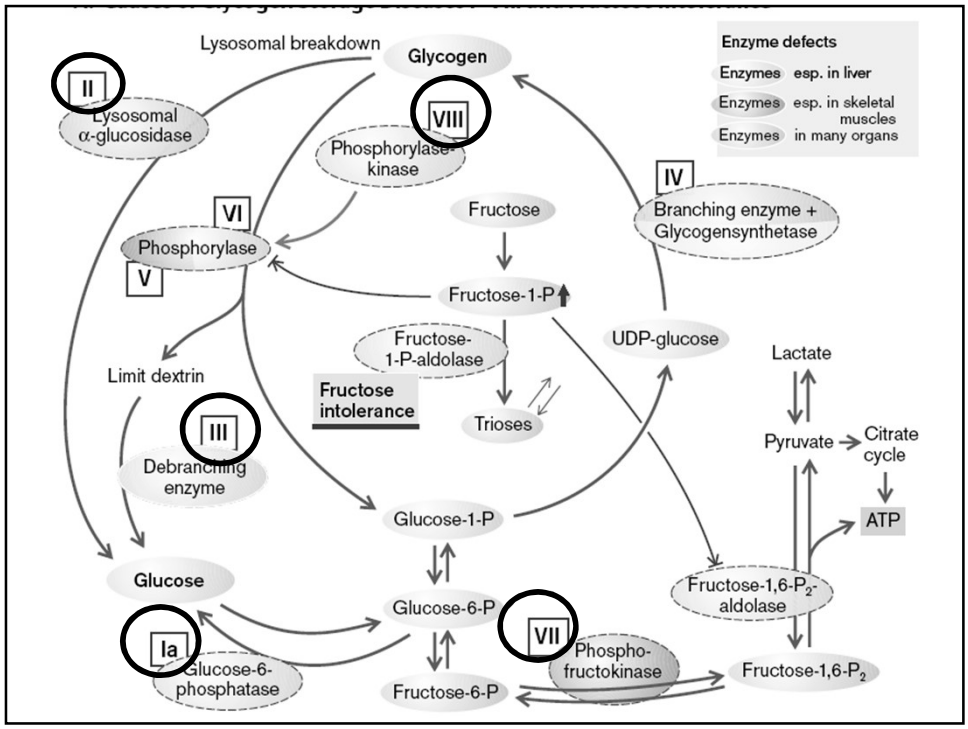
Zaloge glikogena v jetrih se zmanjšajo pri:

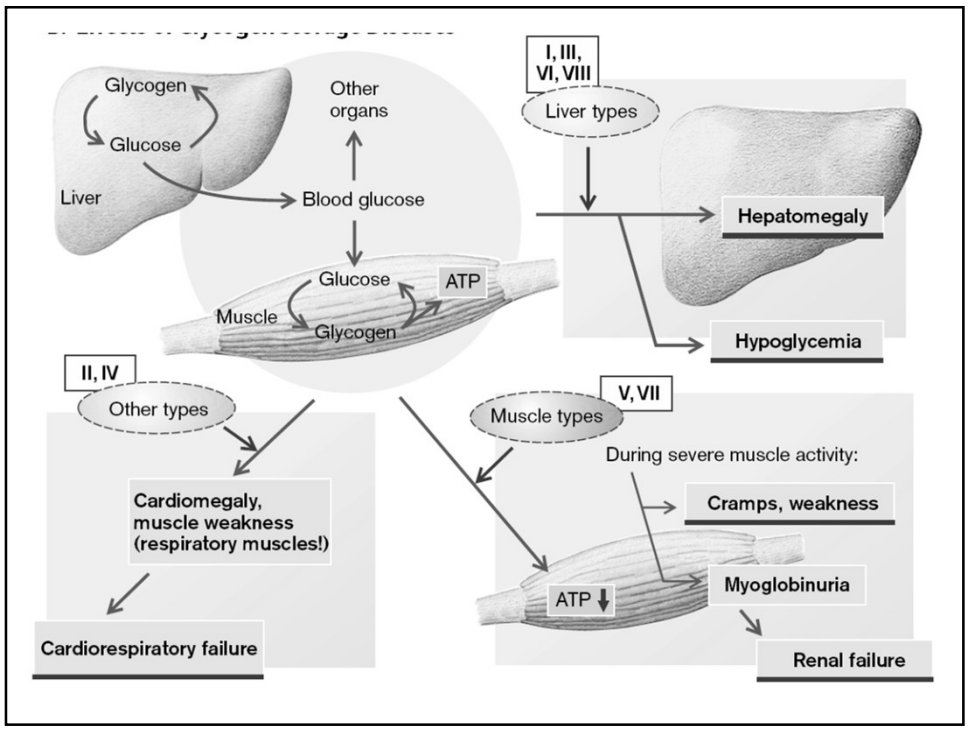
- **hipoinsulinemiji**
- **stradanju**
- **ketozi**
- **odsotnosti encimov npr. glikogen sintaze**

Glikogenoze (hipoglikemija, kopičenje glikogena): glukoza-6-fosfataza, fosforilaza, glukoza-6-fosfataze translokaza

Patogeneza glikogenoz:

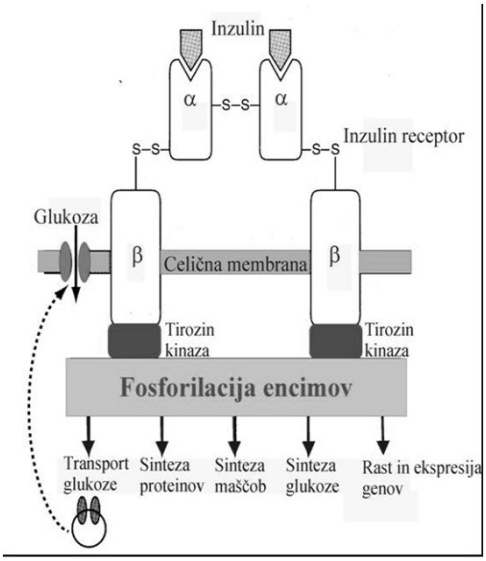
- **Prirojene (genske mutacije) ali redkeje pridobljene motnje**
- **kopičenja velikih količin spremenjenega glikogena: hepatomegalija, krči in slabost skeletnih mišic, kardiomegalija**
- **Psi: tip I in III-prizadeta jetra;** glukoza-6-fosfataza in amilo-1,6-glukozidaza (nemški ovčar)
- **Govedo, ovca:** tip II (avtosomalno recesivna bolezen); tip V-(avtosomalno recesivna bolezen)-charole govedo
- **Mačka, konj, miši, podgane**-redka pojavnost


Lysosomal breakdown
Glycogen
Enzyme defects
Enzymes esp. in liver
Enzymes esp. in skeletal muscles
Enzymes in many organs
II
Lysosomal α-glucosidase
VIII
Phosphorylase-kinase
IV
Branching enzyme + Glycogensynthetase
VI
Phosphorylase
V
Fructose
Fructose-1-P
UDP-glucose
Fructose-1-P-aldolase
Fructose intolerance
Trioses
Lactate
Pyruvate
Citrate cycle
ATP
Limit dextrin
III
Debranching enzyme
Glucose-1-P
Glucose
Glucose-6-P
Fructose-1,6-P2-aldolase
Ia
Glucose-6-phosphatase
VII
Phospho-fructokinase
Fructose-6-P
Fructose-1,6-P2


Glycogen
Glucose
Liver
Other organs
Blood glucose
Glucose
ATP
Muscle
Glycogen
I, III, VI, VIII
Liver types
Hepatomegaly
Hypoglycemia
II, IV
Other types
Cardiomegaly, muscle weakness (respiratory muscles!)
Cardiorespiratory failure
V, VII
Muscle types
During severe muscle activity:
Cramps, weakness
ATP
Myoglobinuria
Renal failure

SLADKORNA BOLEZEN (*DIABETES MELLITUS*)

Je sindrom
motene presnove
ogljikovih hidratov, maščob
in beljakovin, ki je povzročen s
premajhnim izločanjem
hormona inzulina iz
pankreasa in/ali zaradi
zmanjšane občutljivosti
različnih tkiv na inzulin.



Dva glavna tipa sladkorne bolezni:

- **tip I *diabetes mellitus*: odvisen od inzulina, izločanje inzulina ↓**
- **tip II *diabetes mellitus*: neodvisen od inzulina, kjer je občutljivost tarčnega tkiva zmanjšana (inzulinska rezistenca + pozneje zmanjšano izločanje inzulina)**

Tip I:najpogosteje se pojavlja pri psih, kot vzrok se navaja amiloidna degeneracija pankreasa, pankreatitis in tumorji (90 %). Ostalo sekundarno (akromegalija, diestrus in Cushingova bolezen 10 %)

<u>Tip II: mačke (amiloidoza)</u>

<u>Znaki:</u> poliurija, polidipsija, izguba telesne mase, v poznejši fazi pa tudi katarakta, polifagija. Pogosto se razvije ketoacidoza.

Tip I *diabetes mellitus*

- zmanjšana proizvodnja inzulina v β-celicah pankreasa (poškodba celic)
- klinično se diabetes pokaže, ko je poškodovanih več kot 90 % β-celic
- pomen kroničnih virusnih infekcij in avtoimunih obolenj
- dedna predispozicija za degeneracijo β-celic
- glukagon ↑; pankreasni glukagon in enteroglukagon - prizadeti organizmi so nagnjeni k ketozi (pospeši oksidacijo maščobnih kislin v jetrih)

Tip II *diabetes mellitus*

- nastane zaradi zmanjšanega odgovora tarčnih tkiv na presnovne učinke inzulina

Vzroki:

- Antagonisti inzulina: rastni hormon (STH), ACTH, adrenalin (stres), kortizol, tiroksin, progesteron, glukagon!
- Zdravljenje: glukokokortikoidi, progesteron; steroidni diabetes
- Stres: pri mačkah
- amiloid (islet-associated polypeptide –IAPP) se izloča skupaj z inzulinum; procesiranje nenormalno-akumulacija amiloida.

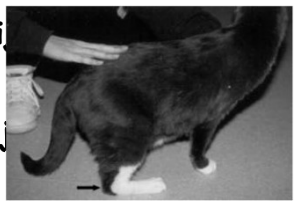
Etiopatogeneza tipa II DM:

- zmanjšano število receptorjev za inzulin, signalne poti za receptorji
- v pozni fazi se lahko celice β iztrošijo!!!
- pri ljudeh in mačkah se pogosto pojavi sekundarno po debelosti
- rezistenca na inzulin: posledica motenj v signalnih poteh
- korigiranje motnje: v zgodnji fazi manjši vnos kalorij
- snovi, ki povečajo občutljivost tkiv na inzulin (thiazolidinedioni) in metformin (poveča občutljivost tkiv na inzulin, upočasni glukoneogenezo, resorbcija glukoze v črevesju ↓, zmanjša oksidacijo MK, ipd.), ali pa snovi, ki stimulirajo večjo izločanje inzulina iz pankreasa (sulfonilureja) lahko delno korigirajo nastali diabetes

Posledice akutno povišane konc. glukoze v krvi

- hiperglikemija: celična dehidracija, ozmotska diureza, poliurija, žeja
- mišična slabost (proteoliza ↑)
- hiperlipidemija
- ketoacidoza (Kusmaulovo dihanje)
- zamaščenje jeter
- limfociti (celična dehidracija); funkcija ↓
- koma (hiperozmolarnost + ketoacidoza)

Posledice kronično povišane konc. glukoze v krvi

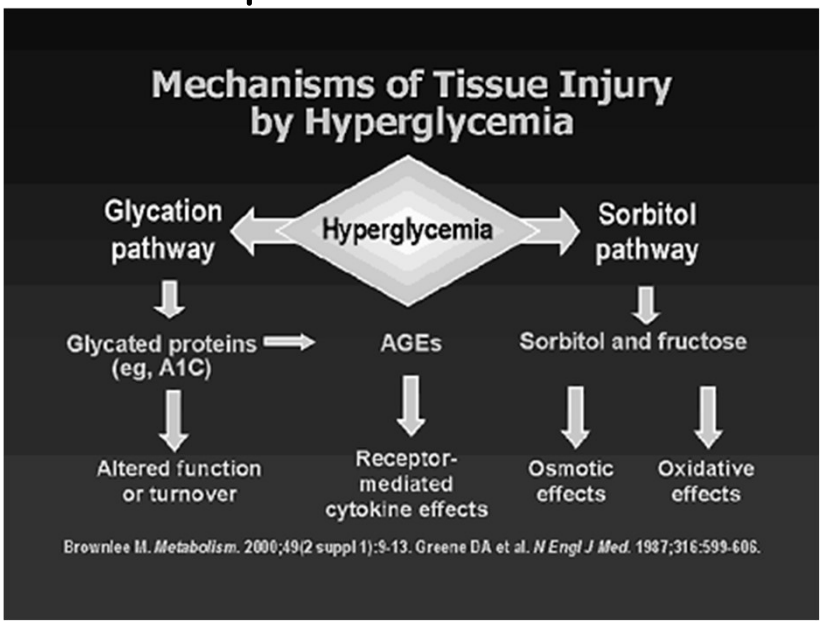


- poškodba tkiv (ožilje-mikrocirkulaci
- motnje v perfuziji tkiv
- strukturne spremembe tkiv in motnj njihovi funkciji (infarkt, odpoved ledvic, retinopatija, katarakta in gangrena okončin): psi
- periferne nevropatije, disfunkcija perifernega avtonomnega sistema (polinevropatija); mačka
- nevarnost tromboze: stimulacija sinteze faktorjev koagulacije + poškodbe endotelija + VLDL
- diabetična nevropatija

Patogeneza:

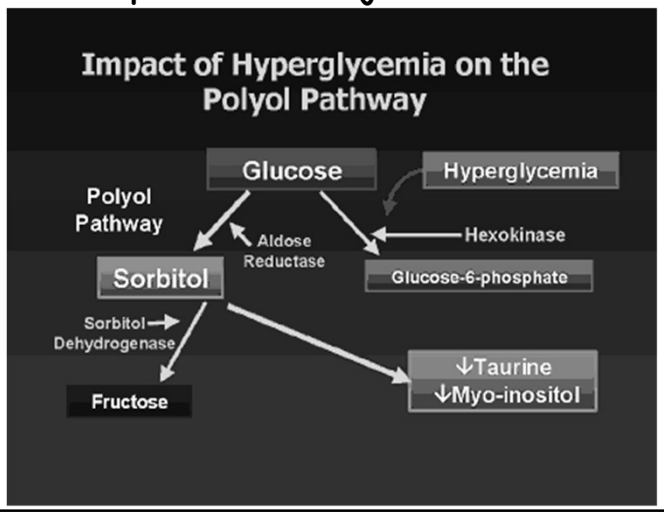
- povišana koncentracija glukoze v krvi
- motnje v presnovi maščob, povečana presnova beljakovin
- spremembe na ožilju
- pojav hipertenzije (okvara ledvic)
- ateroskleroza kot posledica motenj v presnovi lipidov (povečano nastajanje holesterola)
- presnova maščob; presnovna acidoza (povečan acetil koencima A; ketoacidoza)
- keto kisline lahko privedejo do diabetične kome in pogina živali, ne glede na hitro aplikacijo inzulina
- pri ekstremni acidozi (pH krvi pod 7,0) diabetična koma in pogin

Mehanizmi poškodbe-subcelični nivo

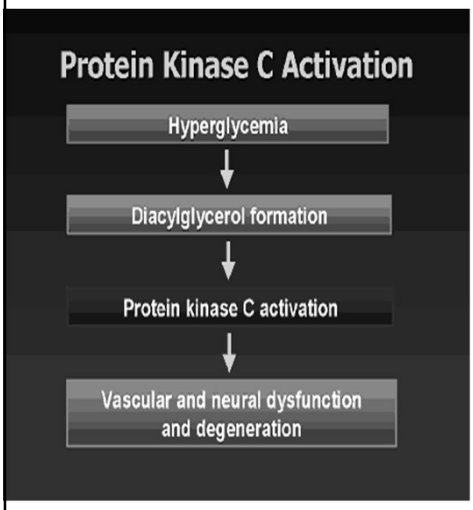


Mehanizem diabetične retinopatije in polinevropatije

- Poliolna pot aktivacije



Patogeneza diabetične nevropatije



Povečana aktivacija PKC: spremembe v pretoku krvi, zadebelitev bazalne membrane, povečanje zunajceličnega matriksa, povečana permeabilnost žil, zmanjšana sinteza NO, pospešena apoptoza, spremenjena aktivnost Na^+-K^+-ATPaze, $cPLA_2$, MAP kinase, ipd.
Zaviralci PKC: preprečijo nastanek večine kliničnih znakov: retinopatije, motnje v delovanju ledvic, nevropatije

KETOZA (PREŽVEKOVALCI)

Je motnja v presnovi ogljikovih hidratov in maščob, pri čemer pride do nastanka ketonskih spojin.

Pojavlja se večinoma pri kravah z veliko mlečno proizvodnjo po porodu (3-5 laktacija, 2-4 tedne po telitvi) in v času maksimalne laktacije (predvsem latentna oblika).

Vrste ketoze:
1) **primarna (povečane potrebe po glukozi-laktacija)**
2) **sekundarna (zmanjšan vnos; npr. mastitis, travmatski retikulitis, infekcijska obolenja, ipd.)**

Sladkorji - nižje maščobne kisline - predispozicija za ketozo.

<u>Nastajajo:</u>
- **β-hidroksibutirat (70 %)**
- **acet-ocetna kislina (20 %)**
- **aceton (10 %)**

Etiopatogeneza:

- negativna bilanca energije (konzumacija/potrebe)
- hipoglikemija (velike potrebe po glukozi-galaktoza)
- glukokortikoidi-pomen v glukoneogenezi (glukagon!)
- mobilizacija maščob-preusmeritev v presnovo maščob (steatoza jeter)
- sinteza velikih količin Acetil-CoA
- pomanjkanje oksalacetata (omejena količina sladkorjev ali motena presnova, povečana glukoneogeneza)
- adaptacija; celice se lahko preusmerijo na presnovo keto spojin postopoma
- hiperketonemija
- ketoacidoza (acet-ocetna k in β-hidroksi maslena k.)
- zmanjšana alkalna rezerva krvi
- hipoglikemični šok

Klinično (diagnostika)

- hipoglikemija
- ketonemia
- ketonuria
- proste maščobne kisline ↑
- presnovna acidoza

Vrste ketoze (klinično):

- **Klinična: (1) zmanjšana sinteza. mleka, apetit ↓**
  (2) znaki s strani živ. sistema (krožno gibanje, tiščanje z glavo, tetanija)

- **Subklinična: laktacija ↓, plodnost ↓**

GRAVIDNOSTNA TOKSEMIJA PRI OVCAH

- je obolenje ovc, ki je podobno ketozi pri govedu
- pojavlja se proti koncu gravidnosti (dva ali več plodov)
- velike potrebe po energiji za plodove
- povečana presnova maščob
- ketoza

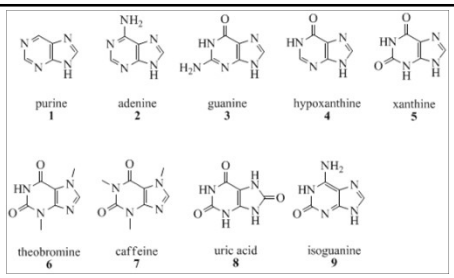
Dve vrsti:

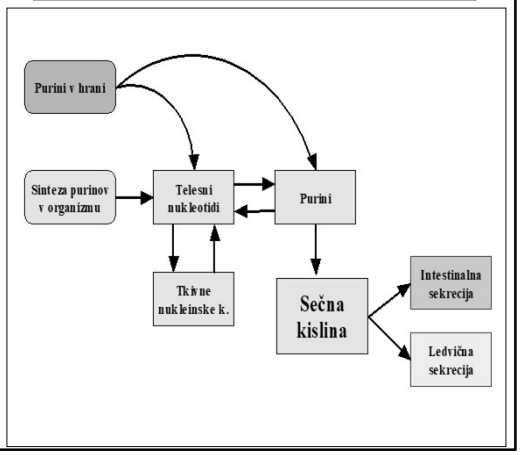
- stradanje
- debele ovce + stres npr. menjava okolja

MOTNJE V PRESNOVI PURINOV

<u>Presnova purinskih baz (adenin, gvanin):</u>

- pri človeku, šimpanzu, dalmatincu in pticah je končni produkt pres. nukleotidov sečna kislina
- domače živalih: urikaza: oksidira sečno kislino v alantoin
- pri pticah: je sečna kislina produkt vse presnove dušika





Protin (giht, *arthritis urica*)

Je sindrom povzročen z vnetnim odgovorom na tvorbo sečne kisline (retencijo) in povečanjem le te v krvi (hiperuricemia) ter v ostalih telesnih tekočinah, vključno s sinovialno tekočino.

Pojavljanje: človek, perutnina

Patogeneza:

- **odlaganja kristalov v sklepih (kronično) in po serozah (akutno)**
- **akutni artritis**
- **odlaganje kristalov v ledvicah (uroliti)**
- **poškodba ledvic-nalaganje kristalov v intersticiju ledvic**

Mehanizmi, ki so verjetno vpleteni so še:

- **precipitacija v perifernih tkivih (slabša prekrvljenost, T)**
- **hipoalbuminemija: topnost uratov se zmanjša**

Spremembe v ionski sestavi in padec pH pospeši odlaganje Na-urata

MOTNJE V PRESNOVI PORFIRINOV

Vsi porfirini v telesu imajo za osnovo porfirinski obroč, sestavljen iz 4 pirolovih obročev.

Od motenj v presnovi porfirinov poznamo:

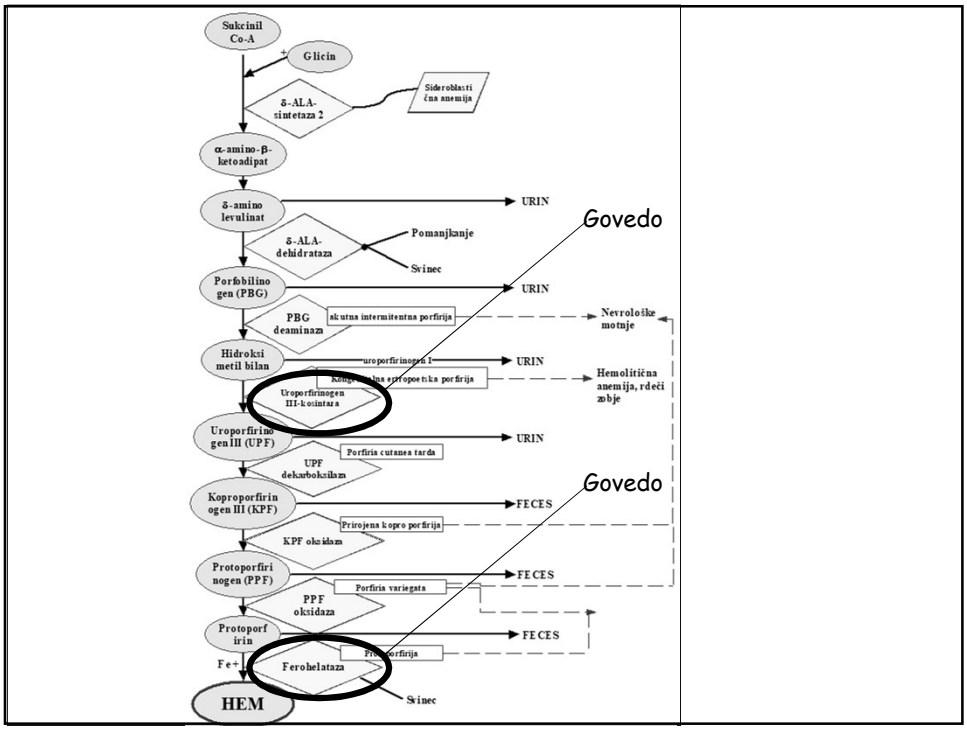
- porfirija
- porfinurija
- hiperbilirubinemija

Porfirija

Skupina motenj v sintezi hema

Primarna porfirija:

- velike količine intermediarnih substanc (okvara encima v verigi sinteze) v jedrih normoblastov
- liposolubilni ali topni v vodi se le ti izločajo z urinom ali blatom



Negativna bilanca energije

Nastane pri stradanju, ko je vnos energije manjši kot pa so potrebe organizma po energiji.

Stradanje je lahko:

- **kvalitativno**
- **kvantitativno**

Vpliv negativne bilance energije:

- **rast in razvoj**
- **izgubljanje telesne mase**
- **zmanjšanja produkcija in reprodukcija**

Daljše stradanje:

- **anemije, črevesne dispepsije, edemi, proteinurija, hipovolemija, ketoacidoza**
- **izčrpanost in tudi pogin**

Vzdržljivost pri popolnem stradanju je za različne živali različna:

- **psi 38 dni**
- **mačka 20**
- **zajec 15**
- **petelin 34**
- **konj, govedo 8-10**

Hitre spremembe imajo težje posledice kot pa postopno prilagajanje na nižji obrok.

Smrt nastopi običajno, ko odrasle živali izgubijo 40 % telesne mase, mlade živali pa so bolj občutljive, saj lahko smrt nastopi že pri izgubi 20 % telesne mase.

MOTNJE V FUNKCIJI ENDOKRINIH ŽLEZ

Motnje v delovanju hipofize

Adenohipofiza

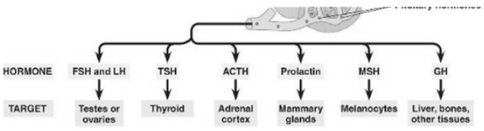
<u>Hipofunkcija:</u> primarna, sekundarna, delna, popolna

<u>Vzroki:</u>

- **genetsko povzročena**
- **poškodba tkiva (tumorji, krvavitve, sevanje, infarkt, poškodbe)**
- **zmanjšana stimulacija hipotalamusa (sekundarno)**
- **inhibicija sproščanja hormonov npr. STH s kortizolom (kronični hiperkortizolizem)-zaostalost v rasti**

Znaki hipofunkcije adenohipofize:

- **upočasnjena ali zavrta rast**
- **atrofija spolnih žlez**
- **hipofunkcija ščitnice**
- **neodpornost organizma**

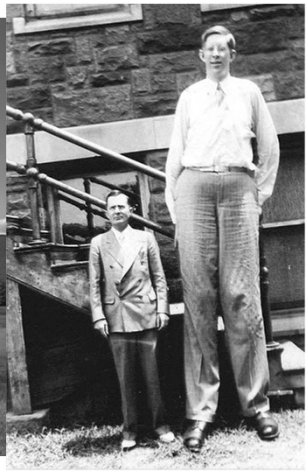


<u>Hiperfunkcija</u> (hiperpituitarizem):

1) kronična hipersekrecija somato

- **gigantizem (*Gigantismus pi*
  adenom, redko ektopični t**
- **akromegalija (*Acromegalia*)
  adenohipofize**

- ***<u>Gigantizem:</u>***
  - **prekomerna rast**
  - **hipogonadizem, neplodnost**



Akromegalija (STH ↑)

- **adenom hipofize**
- **Znaki: povečevanje telesne mase, nekontrolirana sladkorna bolezen, prekomerna rast delov okončin, čela, nosu, čeljusti in jezika**
- **hipertireoza, hiperadrenokorticizem, neplodnost**

Cushingova bolezen:

- **unihormonalna hiperfunkcija adenohipofize**
- **ACTH ↑ (adenom)**

Motnje v delovanju nevrohipofize

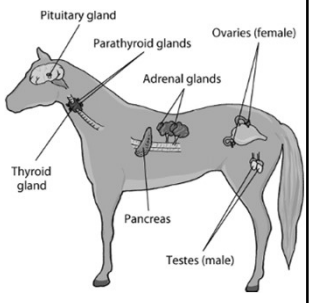
Diabetes insipidus:

- ***poškodba supraoptičnega in paraventrikularnega jedra v hipotalamusu, infudibuluma; motena sinteza in/ali transport in sproščanje (centralni DI, nevrogeni); poškodbe, tumorji, okluzija žile, infekcija***
- ***neodzivnost ledvičnih cevk na arginin vazopresin (nefrogeni DI); večinoma pridobljena motnja: nekatera ledvična obolenja, sistemska obolenja: multipli mielom, kronična hiperkalciemija***
- ***Pojavljanje: pri psu in mački***

- **Glej motnje v delovanju ledvic, motnje v homeostazi elektrolitov!**

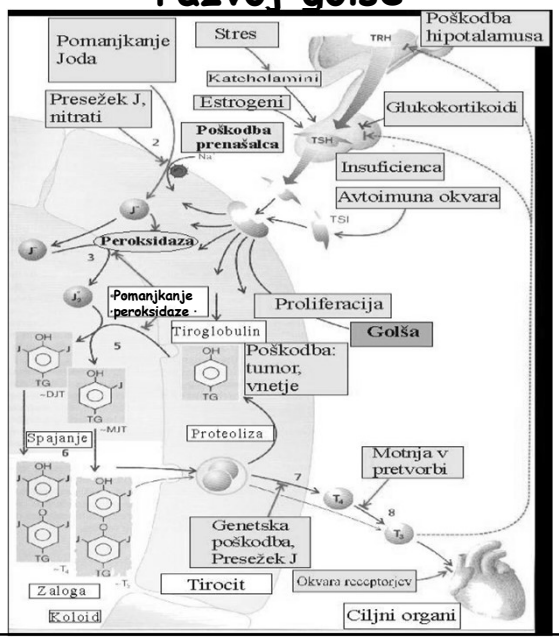
MOTNJE V DELOVANJU ŠČITNICE

Odstranitev ščitnice



- **zmanjšana bazalna presnova**
- **hipotermija, bradikardija, bradipnoa,**
- **upočasnjena peristaltika**
- **miksedem**
- **oligurija**
- **hiperlipemija**
- **anemija**
- **mlade živali: upočasnjena rast, kretenizem**

Vzroki za hipotiroidizem, hipertiroidizem in razvoj golše



Hipotireoidizem

(motnja se najpogosteje pojavlja pri psih, nato pa pri mački in konju)

Hipofunkcija ščitnice z atrofijo

Vzroki:

- **atiroidizem (kretenizem)-primarno**
- **avtoimuna poškodba ščitnice in idiopatska atrofija (psi-95 %); primarni avtoimuni tireoiditis (Hašimotovo obolenje)-limfocitni tiroiditis**
- **post radiacijska hipotireoza**
- **po operativna hipotireoza**
- **hipofizna hipotireoza-sekundarno (novotvorbe)-drugi najpogostejši vzrok pri psu**

Etiopatogeneza hipotiroidizma z golšo

Najpogostejši vzroki: (genetske motnje v sintezi T3, T4, pomanjkanje, presežek J, antitireoidne-goitrogene snovi…):

- T_4 in T_3 ↓
- inhibicija hipotalamusa in hipofize ↓
- TRH ↑
- TSH ↑
- hipertrofija in hiperplazija folikularnih celic
- nastanek golšavosti (nevnetno in neneoplastično povečanje ščitnice)

Endemska golšavost

Etiopatogeneza:

- pomanjkanje joda (najpogostejši vzrok za golšavost pri velikih živalih)
- T_3 in T_4 ↓
- inhibicija izločanja TSH ↓
- TSH ↑
- hiperplazija in hipertrofija folikularnih celic (*Struma parenchymatosa diffusa*)
- *struma coloides* (cistična koloidna golšavost)
- *struma fibrosa*

Hipotireoza - antitiroidne snovi in golšavost

- družine rastlin soja, lan, grah, zelje, repa
- Tiocianat, perklorat ($KClO_4$) (blokada Na^+/J^- simporta), tiourea, propiltiouracil in J^-–zaviranje tiroperoksidaze-pojav hipotireoidizma pri mladih živalih
- Litij (zmanjšano izločanje T4) in anorganski jod v velikih odmerkih zmanjšajo sintezo ščitničnih hormonov

Antitireoidne snovi v mleku - hipotireoza pri mladičih

TIROTOKSIKOZA (hipertiroidizem)

Ščitnični hormoni povzročijo večji odgovor, kot pa je normalen (najpogosteje se pojavi pri mački, redko pri psu).

<u>Vzroki in vrste:</u>

- Hipertireoidizem (povečano izločanje TSH)
- Ektopično (mačka)
- Eksogeni hipertiroidizem?

<u>Vzroki za hipertireoidizem:</u>

- Gravesova bolezen (Basedova bolezen) – stimulacija protiteles IgG proti TSH receptorju – porast T_3 in T_4-najpogostejši vzrok pri človeku (psi redko)
- novotvorbe v ščitnici
- povečano izločanje TSH (adenom)-najpogostejši razlog pri mački

Znaki – sistemski učinki hipertireoidizma

- **endokrini: (povečana ščitnica), hiperkalciemija (razgradnja kostnega matriksa ↑), zmanjšana sekrecija PTH**
- **reproduktivni: zmanjšan libido, impotenca**
- **prebavila: zmanjševanje telesne mase, bruhanje, anoreksija (+proteoliza), zmanjšanje serumskih lipidov, zalog glikogena, motnje v presnovi vitaminov**
- **dermatološki: znojenje, topla koža**
- **senzorični (oči): eksoftalmus**
- **kardiovaskularni: povečan minutni volumen (senzibilizacija –povečanje št. β-receptorjev), tahikardija v mirovanju, supraventrikularne aritmije**
- **nevrološki: slabost, drhtenje (tremor)**
- **pulmonalni: dispnoa, zmanjšana vitalna kapaciteta**

Motnje v delovanju obščitnice

Hiper, hipo-paratireoidizem

- **Glej motnje v presnovi Ca^{2+}**

Motnje v delovanju nadledvičnih žlez

SREDICA NADLEDVIČNE ŽLEZE

- **Pomanjkanje kateholaminov:**
  - **se praktično ne pojavlja**
- **Presežek kateholaminov:**
  - ***pheochromocytoma*- tumor medule – hipertenzija (povečan minutni volumen in periferni upor žilja); se pojavlja pri govedu, podgani, psu**
- **Posledice: tahikardija, edemi, hipertrofija srca.**

Motnje v delovanju skorje nadledvične žleze

Presežek glukokortikoidov povzroči spremembe v:

- **presnovi proteinov in sladkorjev (pospešen katabolizem)**
- **razporeditev in uporaba maščobnega tkiva (lipolitično delovanje)**
- **elektrolitih**
- **imunskem sistemu**
- **zavira vnetje, imunske reakcije**

Mineralokortikoidi:

- uravnavajo promet z Na^+, K^+, Cl^-, HCO_3^-

Androgeni, estrogeni:

- tvori se neznatna količina estrogenov, testosterona in progesterona pod normalnimi pogoji
- v patoloških stanjih, ko je izločanje pod vplivom ACTH povečano - prezgodnja spolna zrelost

Adrenalektomija (obojestranska odstranitev)

- pogin v 5-12 dnevih
- povečano izločanje Na^+, vode
- splošna oslabelost, polidipsija, poliurija
- dehidracija, hipovolemija, hipotenzija
- cirkulacijski (hipovolemični) šok

Hipofunkcija skorje nadledvične žleze

Insuficienca je lahko:

- **primarna (motnje v nadledvični žlezi)**
- **sekundarna (motnje v izločanju ACTH ali liberinov)**

Glede na potek je lahko:

- **akutna**
- **kronična**

Akutna insuficienca

Vzroki: infekcija, poškodbe, krvavitve, trombi

Znaki: dehidracija, hipovolemija, hipotenzija, srčna insuficienca, hipoglikemija, hiponatriemija, acidoza, hipovolemični šok, pogin

Kronična insuficienca

Vzroki: TBC, avtoimuna poškodba, novotvorbe, amiloidoza, glivične infekcije, ipd.

Znaki:

- **so odvisni od tega ali je tvorba posameznih glukokortikoidov motena, mineralokortikoidov, androgenov ali vseh skupaj**
- **splošna slabost, anoreksija, hujšanje, hipotermija, dehidracija, hipovolemija, hipoglikemija, arterijska hipotenzija, hiponatremija, hiperkaliemija**

Addisonova bolezen (primarni hipoadrenokorticizem)

Je primarna kronična insuficienca nadledvične žleze.

Pojavljanje:

mladi in srednje stari psi, redko konji

Vzroki:

- **idiopatsko, avtoimuno obolenje (psi-redka pojavnost, človek: pogostejša pri ženskah)**
- **amiloidoza, metastaze, krvavitve, infekcije**

Znaki:

- **kot pri prej opisani kronični insuficienci**
- **hiperpigmentacija (še posebej deli izpostavljeni svetlobi) – samo pri povišanem ACTH; povečan β-lipotropin (nastaneta iz pro-opiomelanokortina) in MSH → hiperpigmentacija**

Sekundarni hipokortizolizem

Je sekundarna motnja, ki nastane zaradi zmanjšanega izločanja ACTH

Vzroki:

- **dolgotrajna eksogena aplikacija glukokortikoidov (mazila, antialergiki)**
- **tumorji, ki proizvajajo kortizol (neg, pov. regulacija)**
- **hipofunkcija hipofize**

Patogeneza:

- povišan kortizol-neg. pov. regulacija
- nizek ACTH
- atrofija nadledvične žleze
- zmanjšana tvorba streroidnih hormonov

Znaki:

- so podobni kot pri Addisonovi bolezni
- večinoma ni hiperpigmentacije (nizek ACTH!)
- nivo renina, angiotenzina, aldosterona v plazmi je normalen

Hiperfunkcija nadledvične žleze (Hiperadrenokorticizem)

Vzroki:

- primarno: hiperplazija, adenom
- sekundarno: ACTH ↑ (adenom hipofize, hiperplazija), ektopično; tumorji bronhijev, mlečne žleze, timusa (psi, mačke ne)

Pojavljanje: predvsem psi, človek, redko starejši konji

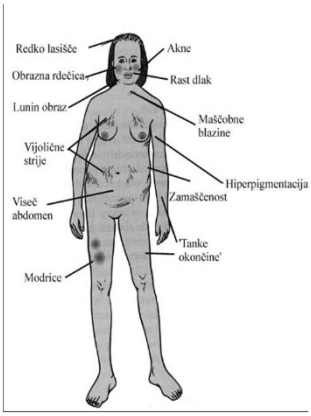
Cushing sindrom: se nanaša na kronično prekomerno koncentracijo kortizola zaradi povečane funkcije nadledvične žleze brez vpliva hipofize

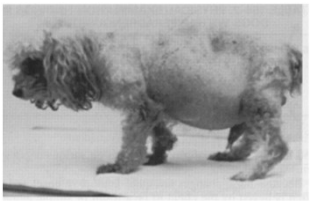
Cushing obolenje (90 % primerov pri psih):

- se specifično nanaša na hiperkortizolizem, ki je posledica hiperfunkcije hipofize (adenom, hiperplazija)
- eksogeni steroidi lahko povzroče podoben sindrom
- znaki so odvisni od povečanega izločanja vrste hormona ali vseh hormonov skorje skupaj

Splošni znaki:

Večinoma so posledica prekomernega izločanja kortizola





Klinični znaki:

- **inzulinska rezistenca (steroidni diabetes)**
- **polidipsija, poliurija**
- **povečan trebuh (periferna lipoliza-jetra tvorijo LDLP + keto-spojine)**
- **alopecija, hirsutism, laminitis**
- **slabost mišic, stanjšana koža**
- **hiperpigmentacija**
- **osteoporoza (hipokalcemija- zavira nastanek vit. D)**
- **hipertenzija (mineralokortikoidni učinek kortizola-stimulacij tvorbe angiotenzinogena in povečana občutljivost na kateholemine-vazokonstrikcija-hipertenzija)**
- **kronično povečana koncentracija kortizola: nevtrofilija, trombocitoza, supresija imunskega sistema (limfopenija)**

Connov sindrom (primarni hiperaldosteronizem)

Motnja nastane zaradi povečanega izločanja aldosterona (adenom, hiperplazija, karcinom)

- **retencija NaCl in vode v organizmu**
- **hipertenzija**
- **hipokaliemija**
- **živčno-mišične motnje**

Sekundarni hiperaldosteronizem

- Zunanji stimulus-povečan renin-angiotenzin (dehidracija, šok, ciroza jeter, odpoved srca)

MOTNJE V OSKRBI Z VITAMINI

So lahko:

- **avitaminoza (se redko pojavljajo- eksperimentalno)**
- **hipovitaminoza (pomanjkanje)!**
- **hipervitaminoza (zastrupitev)**

Vzroki za nastanek a/hipovitaminoz:

- **premajhna količina vitaminov v krmi**
- **motnje v bakterijski sintezi vitaminov**
- **motena resorbcija vitaminov**

- **kompleksi vitaminov s snovmi-netopljivi kompleksi (biotin + avidin iz beljaka)**
- **razgradnja vitaminov (npr. rastline, ki vsebujejo tiaminazo)**
- **snovi z antivitaminskim delovanjem:**
  - **kompetitivna inhibicija (dikumarol-plesniva, gnila detelja)**
  - **inhibicija bakterij v črevesju (uporaba antibiotikov)**
- **premajhna izpostavljenost svetlobi (UV-B žarkom - 270–300 nm), pretvorba 7-dehidroholesterola v vit. D_3, ergosterola v vitamin D_2**
- **velika obremenitev živali !; povečana potreba po vitaminih: proizvodnja, rast, brejost, patološki procesi (vnetni procesi, povišana telesna T, ipd.)**

VITAMIN A (akseroftol, retinol, antiinfekciozni vitamin)

Hipovitaminoza A se pojavlja zaradi:

- premajhnega vnosa vitamina A ali provitaminov (α, β, γ karoteni-majhna stabilnost) (primarna hipovitaminoza A)
- karoteni (enterociti; encim dioksigenaza) $\rightarrow$ retinal $\rightarrow$ retinol (akseroftol ali vitamin A_1)
- zmanjšane resorbcije v črevesju; obstrukcija žolčnika (sekundarna)
- mačke (nimajo encima dioksigenaze-ni konverzije β-karotenov v vit. A)

Vloga vitamina A

- tvorba rodopsina- fotoreceptorski pigment v mrežnici-nočni vid (retinal- je aldehid vit. A)
- sinteza mukopolisaharidov: ohranjanje epitelijskih tkiv (prebavila, dihala, sečila), razvoj hrustanca in kostnega tkiva
- promocija rasti celic-regeneracija
- sodelovanje pri rasti in razvoju spolnih žlez

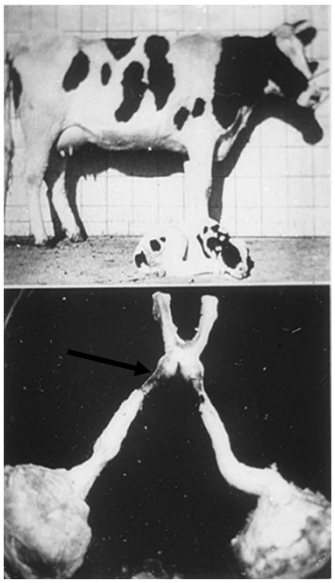
Pojavljanje:

Govedo:

- **odrasle živali: hipovitaminoza A (pozimi, spomladi)**
- **mlade živali: posneto mleko, premalo vit. A v mleku**

Posledice:

- **odmrtje plodu, abortus**
- **predispozicija za infekcije dihal in ostale infekcije**
- **zastoj v rasti**
- **degeneracija živcev (prašič, perutnina, podgana, kunec, raca)**
- **nevrološki znaki: nekoordinirano gibanje, tonično klonični krči, nevrogeni kolaps (povečan intrakranialni pritisk)**



Konji:

- **najprej se pojavijo spremembe na očeh – hemeralopija (nočna slepota), kseroftalmija, keratomalacija**
- **pogosto je prisotna diareja**
- **hiperkeratinizacija sluznic, deformacije kopit, ipd.**

Prašiči:

- predvsem nevrološke motnje (otežkočena stoja in hoja)
- spazem, paraliza
- spremembe na očeh (kseroftalmija, keratomalacija)
- motnje v reprodukciji

Psi:

- hemeralopija
- kseroftalmija
- nevrološke motnje (povečan tlak CSF)
- nepravilnosti v razvoju skeleta

Hipervitaminoza A

Se redko pojavlja (10-1000 x večje doze od normalne, dolgotrajno jemanje ali aplikacija vitamina):

- akutno: bruhanje, povečana razdražljivost, krvavitve iz sluznic
- kronično: izpadanje dlake, osteomalacija, spontane frakture, maščobna degeneracija jeter, hiperlipemija, krvavitve v telesne votline, ipd.
- karotenoza: ni problem pri dom. živalih

VITAMIN D (kalciferol)

ergokalciferol (D_2):

- **UV svetloba + ergosterol rastlin (provitamin) → vit. D_2**

holekalciferol (D_3):

- **UV svetloba + 7-dehidro-holesterol (v organizmu) → jetra → 25-hidroksiholekalciferol → ledvica → 1,25 dihidroksiholekalciferol**

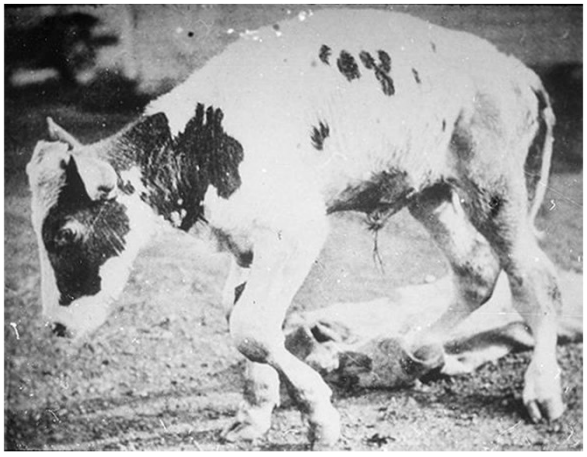
Hipovitaminoza D

<u>Lahko nastane zaradi:</u>

- **premajhnega vnosa vitamina s hrano**
- **motenj v resorbciji (mikotoksini)**
- **največkrat: premajhna izpostavljenost živali sončnim žarkom (nikoli pri kuncu in konjih)**

<u>D-hipovitaminoza se klinično pojavlja kot:</u>

- **Rahitis (mlade živali)**
- **Osteomalacija (odrasle živali)**



Rahitis

- Pomanjkanje vit. D
  - pomanjkanje v hrani
  - premajhna izpostavljenost sončni svetlobi
  - malabsorbcija
- Motnje v presnovni aktivaciji vit. D
  - 25-hidroksilacija ↓(jetra); bolezni jeter
  - 1-hidroksilacija (ledvica); bolezni ledvic
  - hipoparatireoidizem
- Manjši biološki učinki na ciljna tkiva
  - okvara receptorjev za vit. D
  - uremija

Hipervitaminoza D

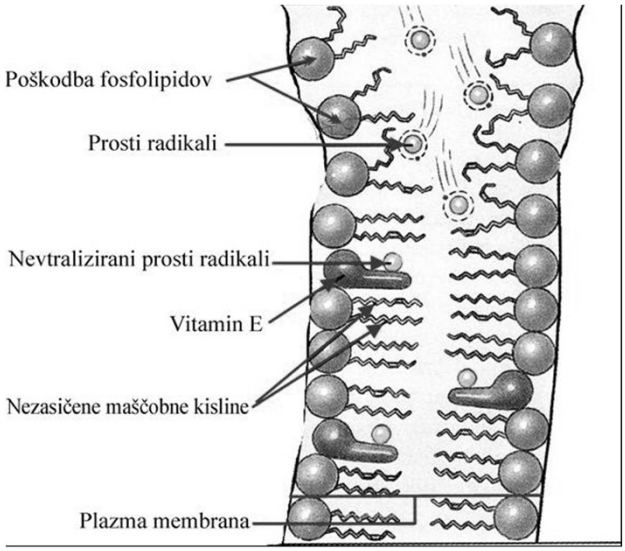
Vzrok:

- prekomerna izpostavljenost UV žarkom?
- prevelik vnos vitamina D (kavdalni fermentatorji!)

Patogeneza:

- povečana reabsorcija Ca^{2+} in fosfatov iz kosti in resorbcija v črevesju
- hiperkalcemija, hiperfosfatemija
- prekomerno izločanje Ca^{2+} in fosfatov prek ledvic in odlaganje v parenhimskih organih ter stenah žilja
- kalcinoza ledvic

VITAMIN E (tokoferol, antisterilitetni vitamin) - antioksidant



VITAMIN E (tokoferol)

Tokoferoli: α, β, γ, δ-tokoferoli

Hipo/Avitaminoza E

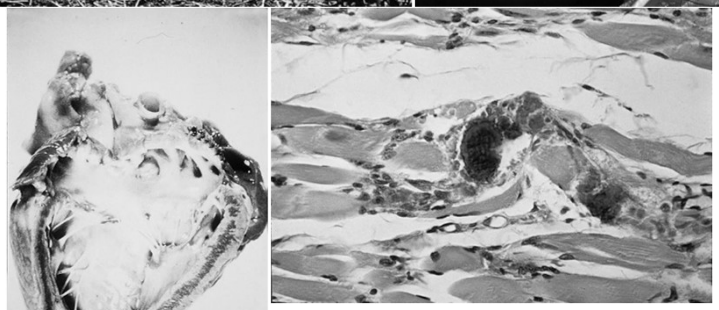
Lahko nastane zaradi:

- **premajhnega vnosa vit. E s krmo**
- **motenj v resorbciji**

Znaki:

- **mišična distrofija (hialina degeneracija; srce, skeletne mišice); predvsem mlade živali, perutnina- možen pogin v nekaj dneh**
- **spremembe v OŽS (demielinizacija); pareza okončin, krči, perutnina-encefalomalacija-paraliza okončin, opistotonus, eksudativna diateza (edemi: poškodba endotelija kapilar, prepustnost ↑), mišična distrofija**

- **hemoragična diateza (perutnina, prašiči), nekroza hepatocitov (*Hepatosis dietetica*)**
- **motnje v reproduktivnem sistemu:**
  - **zastoj spermatogeneze**
  - **zmanjšano število oplojenih jajčnih celic, degenerativne spremembe v placenti; resorbcija plodu, abortusi**



VITAMIN K

- Glej motnje v koagulaciji!

VITAMIN B_1 (anevrin, tiamin)

Vloga:

- **Kot tiamin pirofosfat (piruvat dekarboksilaza); presnova ogljikovih hidratov, pri sintezi oksalacetata, nekaterih AK**

Hipovitaminoza B_1

Patogeneza:

- **presnova glukoze (se lahko zmanjša za 50-60 %)**
- **demielinizacija (centralno in periferno)**
- **polinevritis (atrofija, paraliza mišic)**

- insuficienca srca, povečan venski povratek; periferna dilatacija kot odgovor na zmanjšano presnovo v tkivih
- prebavne motnje (zmanjšana presnova: anoreksija, atonija)

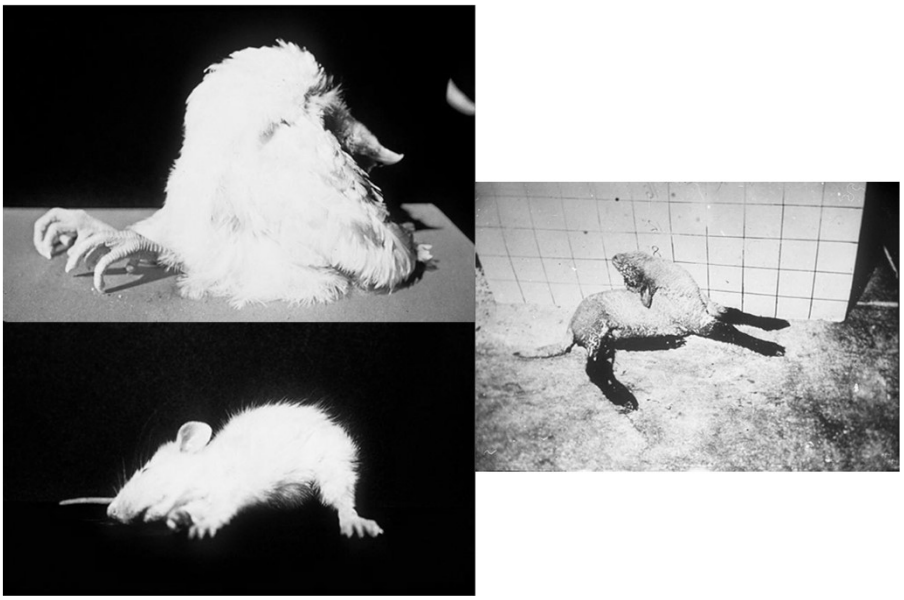
B_1 hipovitaminoza je redka:

- veliko je B_1 vitamina v žitaricah, soji, mleku
- sintetizira ga mikroflora v prebavilih (uporaba antibiotikov?)
- antivitamini (piritiamin-neaktiven; kompetativni zaviralec tiamin pirofosfokinaze)
- encimi tiaminaze: *Pteris equilina, Equizetum arvenze, ipd.* (posebej pri konjih)
- sveže ribe, meso rakov, školjk (kot hrana-mesojedi-vsebuje tiaminazo)

Znaki:

- **Konji**: nekoordinirano gibanje, pozneje drhtenje mišic, konvulzije, opistotonus, bradikardija, anoreksija
- **Prašiči:** slabost mišic okončin, hujšanje, znižana telesna T, bradikardija...
- **Psi:** anoreksija, hujšanje, krči, opistotonus, pareza, paraliza
- **Človek:** beriberi (centralni, periferni (polinevritis), kardiovaskularni)

- Intoksikacija: depresija centra za dihanje-eksperimentalno parenteralno



VITAMIN B_2 (riboflavin)

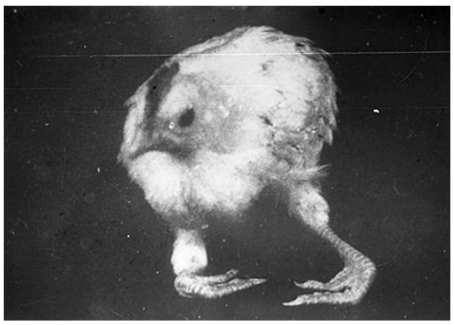
Kot sestavni del FAD, sodeluje kot koencim v mnogih oksidacijsko redukcijskih procesih in tudi v presnovi ogljikovih hidratov (npr. energetska presnova, funkcija glutation reduktaza).

Hipovitaminoza B_2

Se pojavlja sporadično pri domačih živalih (bakterijska sinteza).

Znaki:

- **perutnina: nevrološki znaki: paraliza nog, spremembe na kosteh, ...**
- **teleta: anoreksija, diareja, ispadanje dlake,...**
- **prašiči: dermatitis, diareja, šepavost, spremembe na očeh (konjuktivitis, katarakta)**
- **psi: podobni znaki kot pri prašičih**
- **pri ljudeh: angularni stomatitis, redkeje pa spremembe na očeh in živcih: fotofobija, konjunktivitis, slabost mišic, …**



NIACIN (nikotinska kislina, nikotinamid; antipelagrični vitamin); vitamin PP, B_3

Koencim v sestavi nikotinamid adenin dinukleotida (NAD) in NADP v oksido-reducijskih reakcijah presnove (več kot 40 dehidrogenaz)

Pomanjkanje:

- pomanjkanje triptofana; iz njega lahko organizem sintetizira niacin
- triptofan → Tiamin-PP → niacin (mačka ne more sintetizirati niacina)
- premajhen vnos s krmo
- niacin, ki je v koruzi se ne resorbira

Znaki:

- **Prašiči:**
  - predvsem pri hranjenju s koruzo (premajhen vnos beljakovin-predvsem triptofana)
  - znaki: dermatitis, nekrotični enteritis, paraliza zadnjih okončin
- **Psi:**
  - ulcerozno vnetje jezika
  - stomatitis, gingivitis, nevrološke motnje: slabost mišic, paraliza

Pri prežvekovalcih:

- se pojavlja sporadično

- **Pri ljudeh**:
  - pelagra
    - dermatitis (predvsem ispostavljeni deli kože)
    - diareja, poškodbe in vnetje sluznic
    - demenca, konfuznost, paranoja

VITAMIN B_6 (Piridoksin)

Pomemben v sintezi hema (sintaza aminolevulonske k.)! Nujen za pretvorbo triptofana v niacin, ipd.

Piridoksal fosfat je koencim v mnogih reakcijah vključno v presnovi AK in maščobnih kislin (deaminacija, transaminacija, dekarboksilacija).

Avitaminoza B_6

Se ne pojavlja pri domačih živalih (le v poskusnih pogojih)

Znaki:

- **spremembe na koži (dermatitis), motnje v eritropoezi (anemija) in živčnem sistemu**

BIOTIN (Vitamin H, vit B_7)

Deluje kot koencim pri prenosu CO_2 in je nujen za presnovo maščob in ogljikovih hidratov (nujen za celično rast, presnova AK in maščob).

Hipo/avitaminoza H (se redko pojavlja)

Spremembe se pojavijo na koži (dermatitis), hematopoezi (anemija), živčni sistem

- **Prašiči:**
  - **dermatitis, razpoke na parkjih, stomatitis, maščob. deg. jeter**
- **Teleta:**
  - **dermatitis, alopecija, paraliza zadnjega dela**
- **Perutnina:**
  - **peroza, počasnejša rast**

PANTOTENSKA KISLINA (B_5)

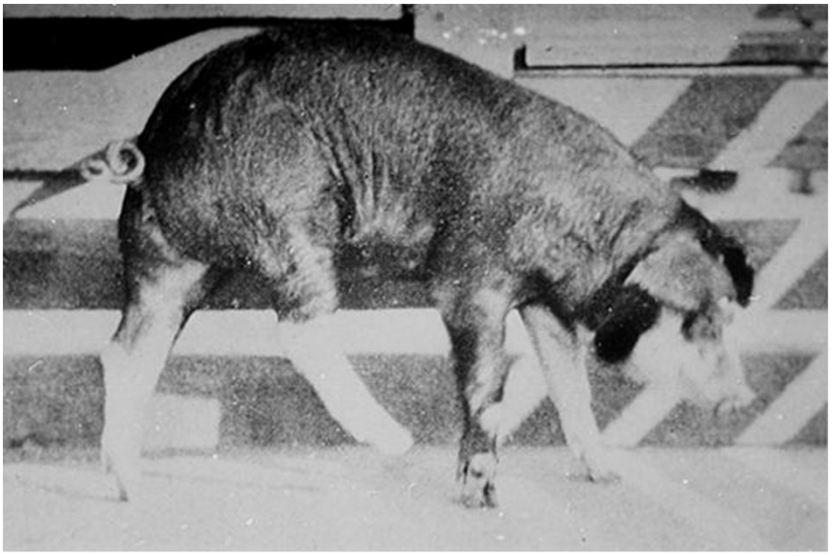
Je sestavni del koencima A (presnova OH, beljakovin in maščob)

Hipo/Avitaminoza

Se pojavlja zaradi premajhnega vnosa s krmo ali pri prežvekovalcih zaradi inhibicije mikroflore, ki ga sintetizira

<u>Znaki:</u>

- **<u>Prašiči:</u> dermatitis, hrapava koža, gosja hoja (visoko dviganje nog)**
- **<u>Perutnina:</u> motnje v razvoju perja, dermatitis,...**
- **<u>Psi:</u> ulcerozni gastritis, diareja, krči, paraliza**



FOLNA KISLINA (B_9)

Pomembna je za sintezo timina, ki so potrebni za DNA sintezo, pomembno vlogo pa ima tudi pri zorenju eritrocitov.

Hipo/Avitaminoza

Pojavljanje: predvsem pri ljudeh in perutnini

Makrocitna hipokromna anemija, levkopenija, spremembe na koži (perutnina-izpadanje perja)

- Pri ljudeh: makrocitna anemija, motnje v prebavnem sistemu (kolitis, ipd.)

VITAMIN B_{12} (Kobalamin)

Glej poglavje anemije

VITAMIN C (L-askorbinska kislina)

Vloga vitamina C (človek, primati, mor. prašiček, netopir, nekatere ptice in ribe):

- antioksidant-lovilec ⟹ L-dehidroaskorbat
- je nujen za sintezo kolagena (prolin-hidroksiprolin in lizin-hidroksilizin; vit. C je kofaktor prolil, lizil hidroksilaza; prokolagen: učvrsti H vezi v kolagenu;); vezivo, hrustanec, dentin, koža, kostni matriks
- skorbut-elastin vsebuje malo hidroksiprolina, ki je nujen za integriteto veznega tkiva, dentina in kosti
- celjenje ran
- redoks sistem v celicah (reverzibilna oksidacija in redukcija)
- hipovitaminoza: zmanjša se aktivnost mikrosomalnih encimov vključenih v presnovo ksenobiotikov in citokroma P-450 v elektronskem transportu

- je vključen v presnovo tirozina, OH, noradrenalina (dopamin beta hidroksilaza), histamina in fenilalanina
- nujen za biosintezo kortikosteroidov, aldosterona, beljakovin, nevropeptidov, presnovo holesterola v žolčne k.
- integriteta krvnih žil
- podpora odpornosti na infekcijo: aktivacija levkocitov, tvorba interferona, modulacija vnetnega procesa
- Fe: redukcija v črevesju: feri v fero stanje-absorbcija
- Fe: vključen v prenos Fe s transferina v plazmi na feritin v jetrih
- regulacija Fe in skladiščenje s preprečevanjem oksidacije tetrahidrofolata
- regeneracija antioksidantov (glutation in α-tokoferola)

Hipo/Avitaminoza C

Vzrok:

- Pomanjkanje vit C-skorbut pri ljudeh
- pri domačih živalih se redko pojavlja, ker ga organizem lahko sintetizira sam (razen človek, ribe, primati, morski prašiček in perutnina-odsotnost L-gulonolakton oksidaze (GULO))

Znaki:

- gingivitis, krvavitve iz dlesni, izpadanje zob
- krvavitve v koži in sluznicah
- zmanjšana odpornost proti infekcijam

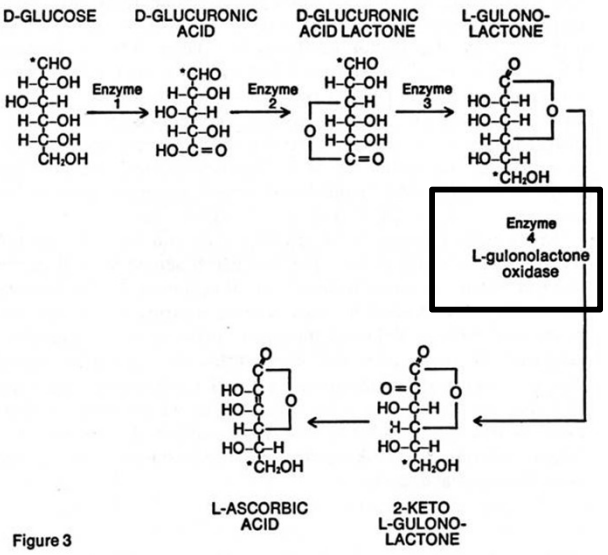


Figure 3

NOVOTVORBE

- **tumor: novotvorba; sinonim**
- **novotvorbe so lahko: benigne ali maligne (zločesta)**
- **rak: je splošen izraz za maligne novotvorbe (veliko je novotvorb ali tumorjev, ki niso rakavi)**
- **tumor *in situ (karcinom in situ)*: zgodnja oblika raka - mali tumorji epitelija (npr. skvamozni karcinom-smrček mačke)**
- **adenom: benigna novotvorba s poreklom iz epitelija**
- **karcinom: maligna novotvorba s poreklom iz epitelija**
- **sarkom: maligna novotvorba s poreklom iz mezodermalnih celic (fibrosarkom, osteosarkom, hondrosarkom, ipd.)**

Nastanek novotvorb:

- rak je genetsko obolenje
- celična delitev, proliferacija in diferenciacija so striktno regulirane z geni (pridobljene mutacije regulatornih genov celičnega ciklusa)
- vse celice so genetsko programirane za razvoj, rast, diferenciacijo in smrt
- pri katerikoli celici v organizmu lahko pride do kumulativnih mutacij različnih genov in nastanka novotvorbe
- novotvorbe nastanejo z okvaro različnih genov (mutacijo) ali zaradi motenj v delovanju genov, ki regulirajo proliferacijo in diferenciacijo

Genetski mehanizmi pri razvoju novotvorb:

- (mutacija): hiperaktivnost genov, ki so v normalnih okoliščinah vključeni v rast (proto-onkogeni (c-onkogeni) – delujejo dominantno)
- izguba aktivnosti genov, ki zavirajo rast (antionkogeni, 'tumor-suppressor geness', npr. p53, BRCA-1, MTS-1, NF-1, Rb gen)
- ekspresija genov, ki povzroči prekomerno izražanje produktov, ki normalno preprečujejo apoptozo

Mehanizmi aktivacije onkogenov:

- kromosomska translokacija
- večje št. kopij gena npr. *mdm2-onkogen:*(zavora p-53 gena-transkripcije, proteina) sarkomi pri psu
- točkaste mutacije
- insercijska mutageneza (virusi)

Mehanizem nesmrtnosti tumorskih celic in proliferacije:

- encim telomeraza (reverzna transkriptaza)
- (reaktivacija telomeraze) obnovitev telomer z dodajanjem nukleotidov nazaj k telomeram

Lasnosti tumorskih celic:

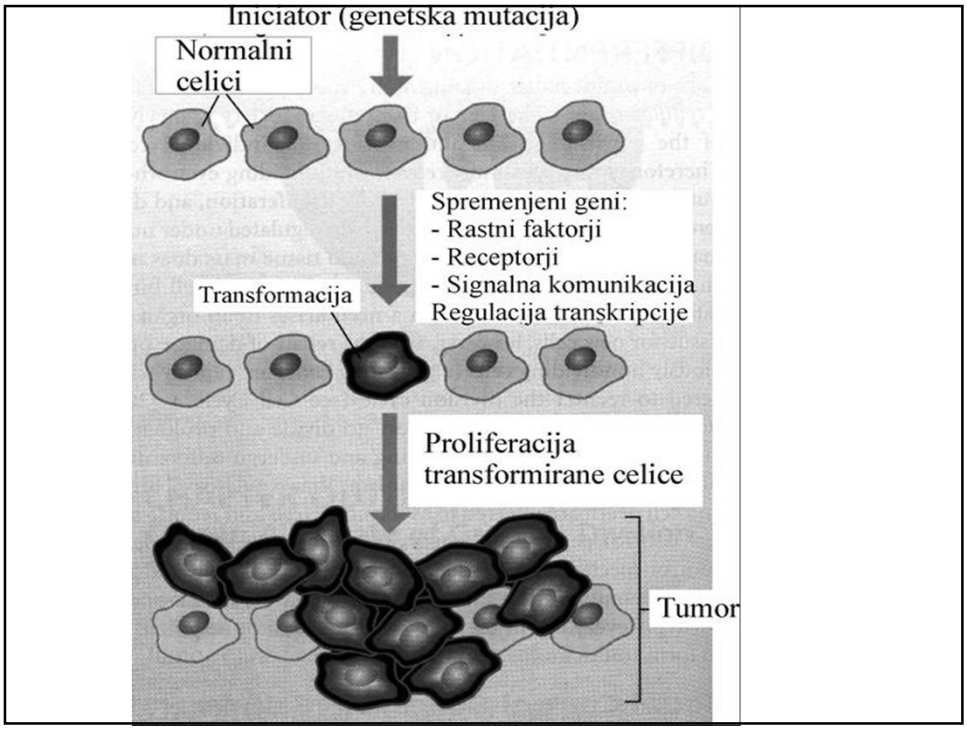
- avtonomija
- anaplazija: izguba diferenciacije

Transformacija:

- proces, pri katerem normalna celica postane tumorska celica

Geni (proto-onkogeni):

- so normalno neaktivni v času diferenciacije
- lahko mutirajo
- reaktivacija s karcinogenimi snovmi



LASTNOSTI TUMORSKIH CELIC

Celične lastnosti tkiva tumorjev:

- **lokalno povečanje števila celic**
- **izguba strukture-razporeditve celic**
- **razlike v celični obliki in velikosti**
- **večja gostota in velikost jeder (povečana količina DNK)**
- **povečana mitotična aktivnost**
- **motnje v mitozi in kromosomih**

Spremembe na površini tumorskih celic

- glikolipidi in glikoproteini so lahko spremenjeni ali izginejo

Posledice sprememb v glikolipidih in glikoproteinih

- spremenjen odgovor celic na rastne faktorje
- spremenjena gostota receptorjev
- spremenjena celična proliferacija
- zmanjšana celično-celična prepoznava
- spremembe v površinski konfiguraciji celic

Spremenjen mebranski transport (permeabilnost)

- Izguba celičnega fibronektina; spremembe v:
  - celični organizaciji
  - adheziji celic
  - migraciji celic
  - spremembe citoskeleta

Proteaze

- sekrecija aktivatorja plazminogena (plazminogen - plazmin)
- razgradnja medceličnega matriksa (invazija tumorjev)

Spremembe celičnih stičnic

- 'siderni proteini'; se neodvisno delijo in metastazirajo
- 'gap junction' mnogi tumorski promoterji prekinejo to komunikacijo

Tumorski celični markerji (biološki markerji)

So snovi (proteini), ki jih proizvajajo tumorske celice:

- najdemo jih na tumorskih celicah, krvi, urinu, ipd.
- so lahko hormoni, encimi, geni, antigeni, protitelesa

npr. mlečna žleza-CEA (carcino embryonic antigen), SCC (squamos cell carcinoma antigen), prostata – PSA (prostatic specific antigen)

Uporaba (ugotavljanje tumorskih markerjev)

- monitoring in identifikacija osebkov z večjo možnostjo obolenja
- ugotavljanje specifičnosti tumorja
- spremljanje tumorja klinično (regresija, ipd.)

Označevanje tumorjev in klasifikacija

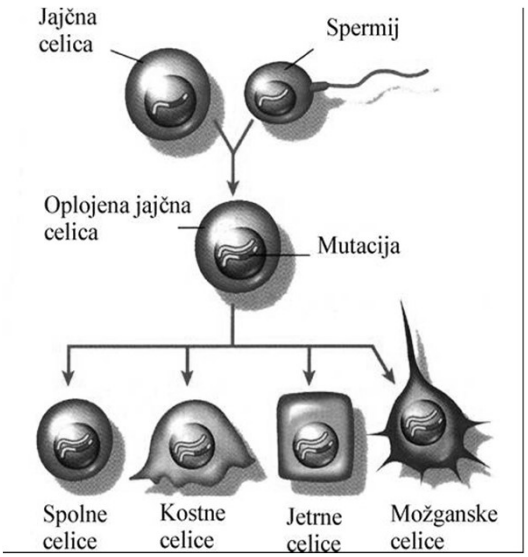
Razvrščanje tumorjev po:

- tipu celic
- izvoru tkiva (epitelni-karcinom mezenhimalni-sarkom, limfom, gliom)
- agresivnosti (benigen, maligen); ocenjevanje diferenciacije celic tumorja-stopnja malignosti!
- stopnji diferenciacije (slaba, srednje, dobra)
- anatomskem mestu
- funkciji

Vzroki za nastanek novotvorb

Genetski vplivi (primarni vzrok):

Večina genetskih sprememb, ki povzroče nastanek tumorjev se zgodi v času življenja (somatske okvare)



- **frekvenca teh dogodkov (somatskih okvar) se lahko spremeni pod vplivom snovi mutagenov**
- **se ne prenašajo na potomce (mutacije somatskih celice)**
- **zaradi mutacije v zarodnih celicah lahko pride do vertikalnega prenosa na naslednjo generacijo (ljudje: retinoblastom, nevrofibromatoza, adenom kolona);**
- **pri psu-bulmastifi - mutacijo P53 v zarodnih celicah iz katerih nastanejo gamete-možen vertikalni prenos-nastanejo limfomi**
- **vertikalni prenos: ledvični karcinom in nodularna dermatofibroza (nemški ovčar) –mutacija gena za folikulin (kromosom 5)-deluje kot tumor supresor**
- **faktorji okolja**

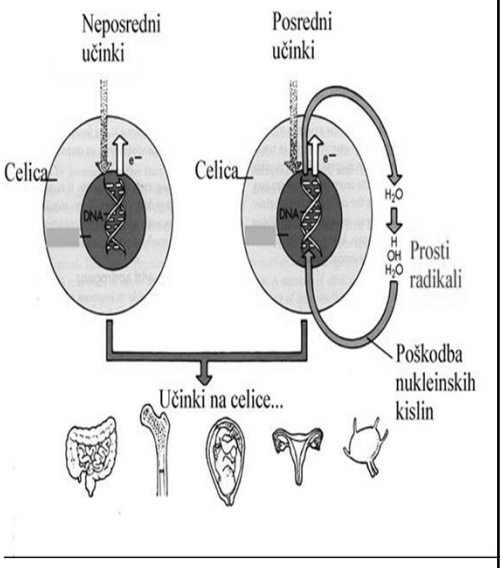
Interakcija med geni in okoljem:

- povečana frekvenca mutacij v somatskih celicah
- epidemiološke raziskave in poskusi na živalih (X žarki, kajenje, ipd.)
- primerjava populacij v različnih življenskih okoljih

Vplivi okolja:

- kajenje (smrt več kot 6 mil. ljudi/leto (WHO) 30,5 % vseh novotvorb)
- hrana:
  - saharin, nitrati, nitriti, alkohol
  - neposredno karcinogene snovi: hidrazini (nekatere gobe), aflatoksini, benzopiren (pečenje)
  - posredno karcinogene (rakotvorne) snovi: nitrozamini (npr. Na-nitrit + dimetilamin → dimetilnitrozamin) (Norveška v 70setih)

- polucija zraka (vdihavanje 20000L zraka/dan); benzen, kloroform, formaldehid, vinil klorid, pasivno kajenje, radon
- UV žarki; karcinom, melanom (mutacija p53 tumor supresor gena)
- ionizirajoče sevanje: x žarki, radioizotopi, ipd.
- hormoni (estrogeni); predvsem kot tumorski promotorji; zgodnja histerektomija in odstranitev jajčnikov prepreči nastanek karcinoma mlečne žleze



Poškodba DNK pri sevanju

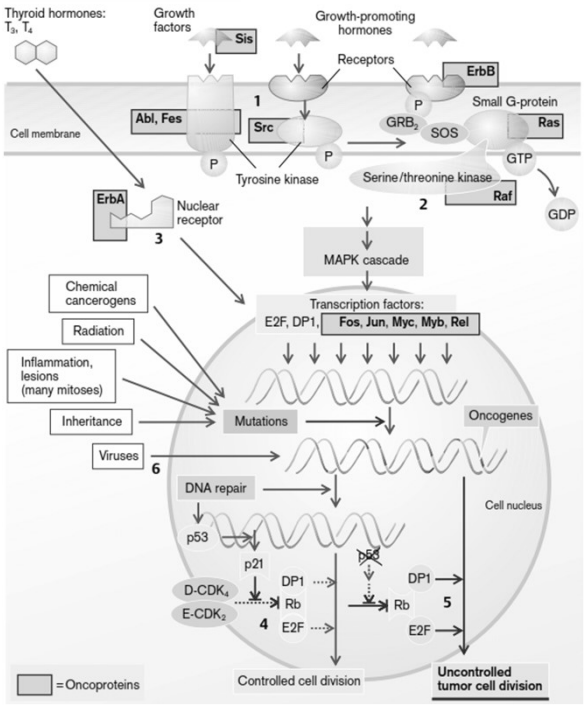
Ionizirajoča sevanja + $H_2O \rightarrow H_2O^+ + e^-$

$H_2O^+ + H_2O \rightarrow H_3O^+ + OH^\cdot$ (hidroksilni radikal); poškodba DNK

Virusna onkogeneza

- Neposredno onkogeni virusi
  - akutno transformirajoči virusi (virus prenaša mutirani v-onkogen, ki sproži nastanek novotvorbe-src gen-tirozinska kinaza)
  - insercijska mutageneza npr. myc-c-onkogen (FeLV) mutiran-kodira trans. faktor-konstitutivno aktiven
- Posredno onkogeni virusi (imunosupresija (FIV)); limfomi, karcinom mlečne žleze, sarkom, skvamozni karcinom, ipd.
- RNA virusi so pomembni kot povzročitelji novotvorb pri: govedu, mački, piščancih

Molekulski mehanizmi nastanka novotvorb



Virusna onkogeneza:

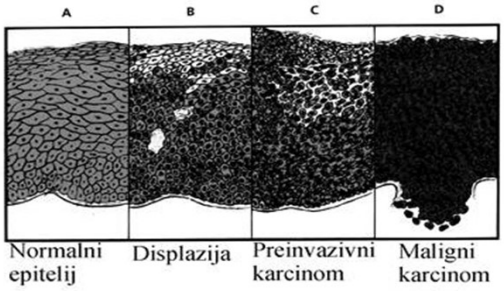
- **insercijska mutacigeneza (vklop v DNA na spec. mestu-v-onc.)**
- **produkti onkogenov so lahko snovi, ki prevzamejo mesto hormonov, receptorjev in drugih snovi**

Poškodba celic:

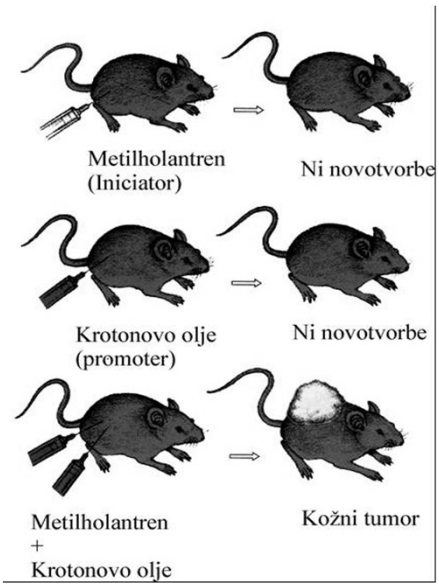
- **proliferacija in reparacija propadlega tkiva**
- **celice, ki se hitro delijo so bolj podvržene mutacijam**

Karcinogeneza (razvoj novotvorbe)

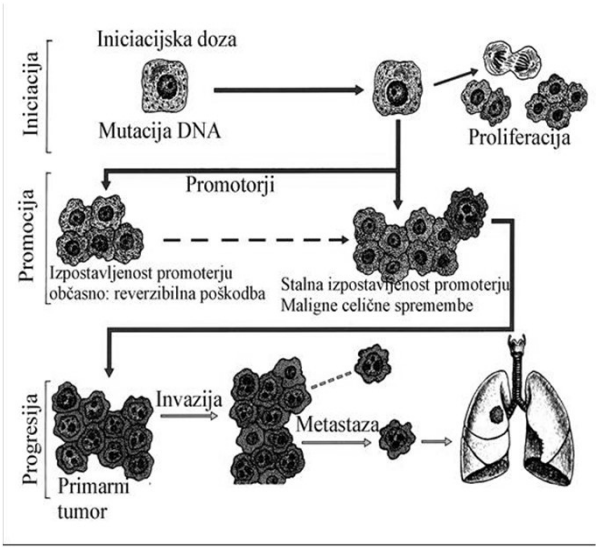
- monoklonalni izvor
- več dogodkov, ki povzroče transformacijo (naraščanje verjetnosti za tumor s starostjo)
- razvojni stadiji v razvoju (je proces !)



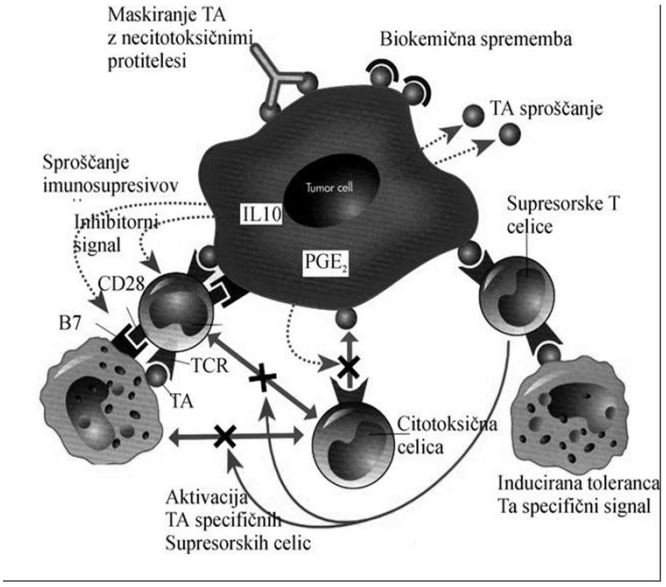
Iniciacija (mutacija), promocija



1) **iniciacija (transformacija)**
2) **promocija (razvijanje, napredovanje)**
3) **progresija (pozna faza promocije-invazija, metastaziranje)**



Imunološki odgovor na tumorske celice

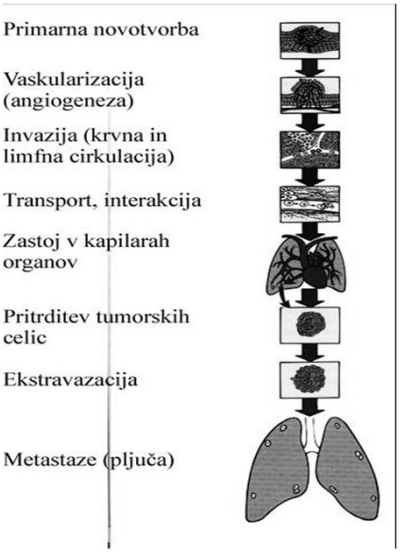


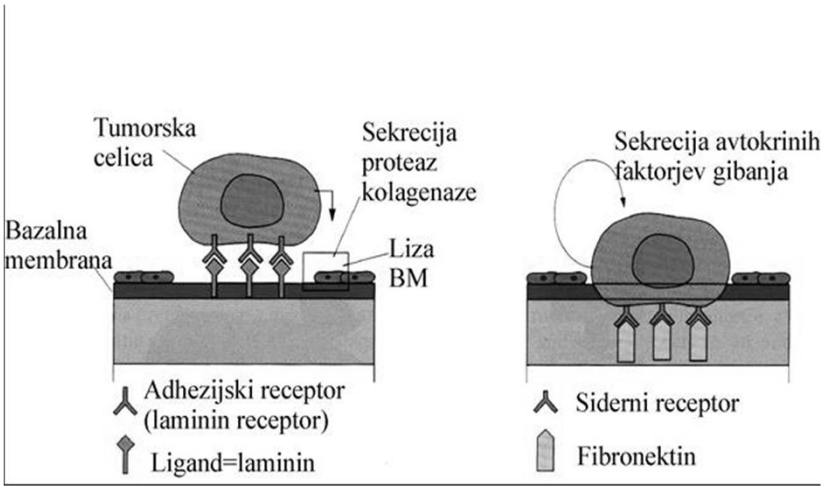
Širitev tumorjev: METASTAZIRANJE'

1) Mehanizmi lokalne širitve:

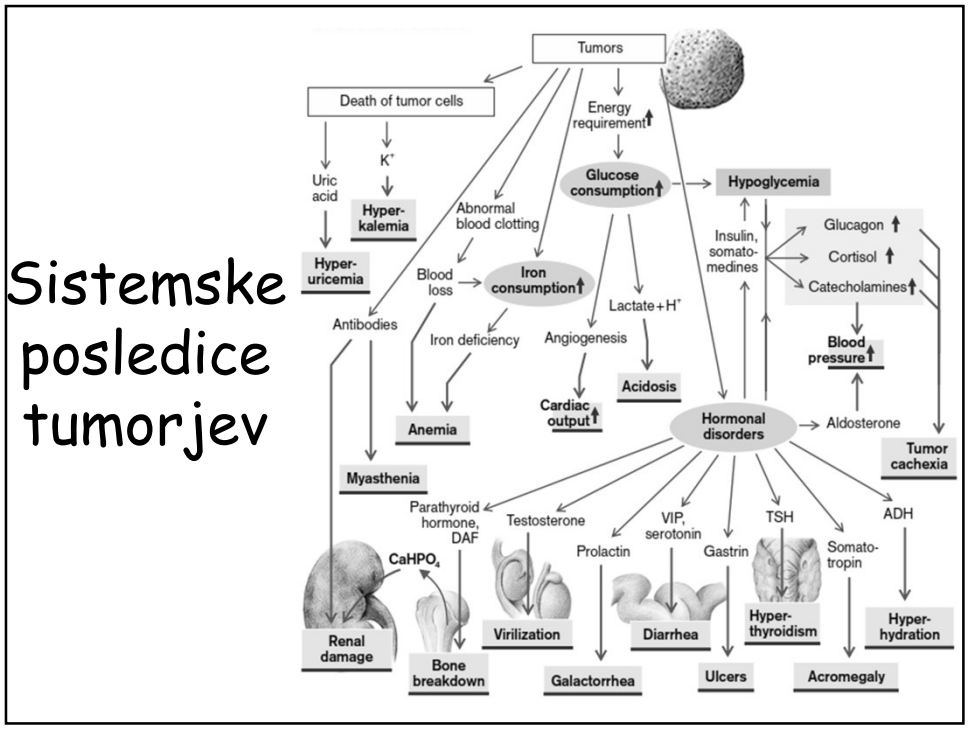
- **celična delitev**
- **mehanski pritisk**
- **tvorba in izločanje litičnih encimov**
- **zmanjšana medcelična povezanost**
- **povečana gibljivost individualnih tumorskih celic (avtokrini faktor gibanja)**

2) **Metastaziranje v oddaljene organe prek limfe in ven (transplantacija organov)**





Klinična manifestacija novotvorb

- **Znaki:**
- **Lokalno:**
  - **npr. večje tkivne mase, spremembe na koži, edem vratu, glave (limfom timusa-fizikalni učinek), bruhanje-zapora prebavil, ipd.**
- **Sistemsko:**
  - **npr. anemija (levkemija), sinkope-inzulinoma, krvavitve, povišana telesna T, ipd.**

Sistemske posledice tumorjev