

**Univerza v Ljubljani
Veterinarska fakulteta**

Robert Frangež

PATOLOŠKA FIZIOLOGIJA
Študijsko gradivo za študente veterine
2. izdaja

LJUBLJANA, 2007

Kazalo

• Patološka fiziologija: uvod	1
• Etiologija patoloških procesov	12
• Patofiziologija imunskih reakcij	67
• Vnetje	106
• Stres in splošni adaptacijski sindrom	144
• Patofiziologija šoka	160
• Patofiziologija krvi	179
• Anemije	206
• Patofiziologija koagulacije krvi	227
• Telesne tekočine in njih spremembe	242
• Patofiziologija kardiovaskularnega sistema	261
• Patofiziologija respiratornega sistema	343
• Motnje v delovanju ledvic	386
• Motnje v delovanju jeter	440
• Motnje v metabolizmu	477
• Motnje v funkciji endokrinega sistema	508
• Patofiziologija motenj, ki so posledica pomanjkanja ali prekomernega vnosa vitaminov	523
• Genetske spremembe in novotvorbe	539

Patološka fiziologija-uvod

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

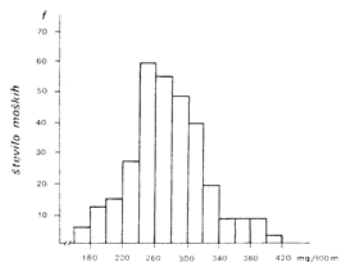
Koncept obolenja

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

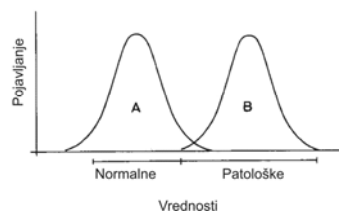
2

Splošni koncepti obolenj

- Koncept normalnosti
 - vsak merilni parameter (fiziološke vrednosti) ima: $\bar{x} \pm SD$
 - kot meja med zdravimi in patološkimi je $2 \pm SD$



Frekvenčna porazdelitev koncentracije holesterola



3

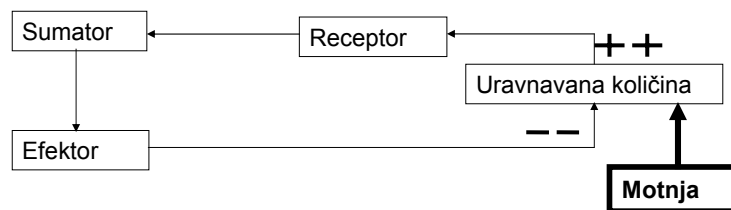
Nihanja fizioloških parametrov nastanejo zaradi

- 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?)

4

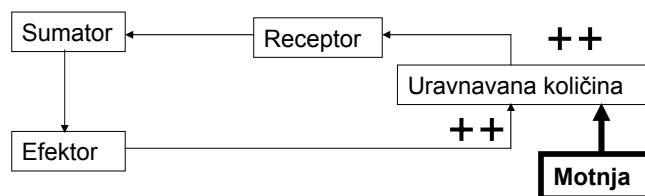
Homeostaza

Negativna povratna zveza



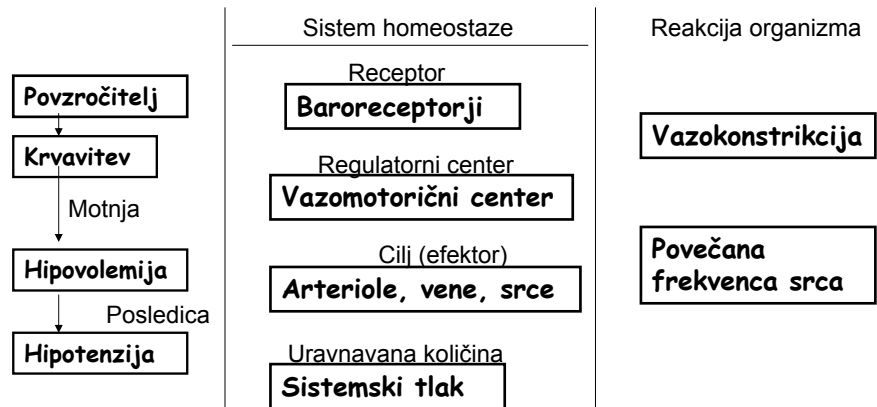
5

Pozitivna povratna zveza



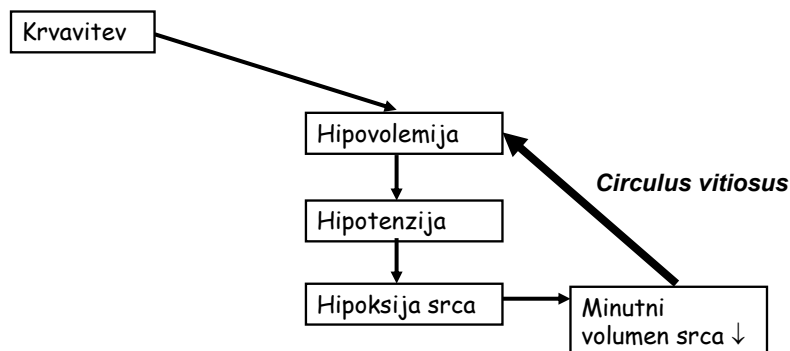
6

Primer homeostatičnega mehanizma (neg. pov. zvez.)



7

Primer homeostatičnega mehanizma (poz. pov. zvez.)



8

Razvoj obolenja

- Etiologija
npr. bacil tuberkuloze-etioološki dejavnik za tuberkulozo; ostali etioološki faktorji so še starost, nutritivski status,...
- 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'

9

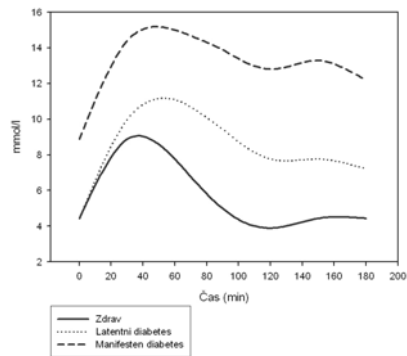
Metode eksperimentalne medicine

- 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

10

Klinične metode

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



11

Klasifikacija bolezni

- Organski sistemi (klinična razdelitev):
 - kardiovaskularne bolezni
 - bolezni pljuč in plevre,.....
- Etiološka:

- dedne - kongenitalne - toksične - infekcijske - travmatske - degenerativne	- imunske - neoplastične - nutritivske - presnovne - psihogene - iatrogene - idiopatične
---	--

12

Bolezen

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

Bolezen klinično:

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

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, ...)

13

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

fibroza pljuč (patološko stanje) - zaradi vdihavanja prahu; pnevmokonioza

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

14

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)

15

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

Manifestna faza: (klinično značilen pojav za bolezen) traja do konca bolezni

Potek: akuten
 kroničen
(rdečica, pljučnica, diabetes)

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

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

16

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

17

Bolezen in smrt

Terminalna stanja in oživljanje

- preagonalno stanje
- agonija
- klinična smrt
- biološka smrt

18

PREAGONALNO STANJE

- KRVNI TLAK pada
- DIHANJE (je nepravilno s presledki) $V \uparrow$
- FREKVENCA SRCA $\uparrow$
- KRI-zastoj v venskem delu (zmanjšani tonus žil)
- ZAVEST (je prisotna)
- REFLEKSI (so prisotni)

Sledi TERMINALNA PAUZA (nekaj s do 4 min.;
padec tlaka (20-40 mm Hg), zastoj dihanja,
sistemski tlak pade)

19

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

- izguba zavesti
- glavni refleksi izginejo
- motnje vseh vitalnih funkcij (delo srca, dihanje, metabolizem, $\downarrow$)
- dihanje je nepravilno, plitko, krvni tlak je zelo nizek, pulz je netipljiv, srčni toni so neslišni
- hipotermija

Traja lahko več ur ali izjemoma več dni.

20

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

Oživljanje:

- vzpostavitev dihanja
- funkcija kardiovaskularnega sistema

21

Biološka smrt

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

22

Etiologija patoloških procesov

23

Splošna etiologija in patogeneza

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

24

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

25

Vprašanja:

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

Dedne bolezni:

1) Kromosomske napake

- število
- struktura kromosoma

2) Genske dedne bolezni (Mendelsko dedovanje):

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

26

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)

27

Kromosomske napake:

(št. kromosomov)

Somatski kromosomi

- poliploidija:
 - triploidija, tetraploidija (trije ali štirje seti kromosomov; nezdružljivo z življenjem)
- aneuploidija (celice z nenormalni št. kromosomov)
 - trisomija (Down-21, Edwards-18, Patau sindrom-13)
 - monosomija (večinoma letalna, razen y kromosoma)
 - mozaicizem (celične linije z različnim kariotipom; nerazdružitev kromosomov v času mitoze v zarodku)

Spolni kromosomi:

- 'Tribarvni' maček-perzijski maček: xxy
- Turnerjev sindrom (manjka X-kromosom) 45,X;

(struktura kromosomov)

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

28

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

- avtosomalno dominantno (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

29

• 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

Posledice:

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

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

30

**TABLE 1-1. EXAMPLES OF HEREDITARY DISORDERS
CHARACTERIZED AT THE MOLECULAR LEVEL**

DISORDER	BREED
<i>Autosomal Recessive Disorders</i>	
Band 4.1 deficiency (elliptocytosis)	Mixed breed dog
Cystinuria	Newfoundland
α -Fucosidosis	English springer spaniel
Globoid cell leukodystrophy	West Highland white and Cairn terrier
Gangliosidosis GM ₁	Korat and domestic shorthair cat
Hyperlipidemia	Cats
Mucopolysaccharidosis I	Plottound
Mucopolysaccharidosis VI	Siamese, domestic shorthair cat
Mucopolysaccharidosis VII	Mixed breed dog
Glycogenosis IV	Norwegian Forest cat
Pyruvate kinase deficiency	Basenji, West Highland white terrier, Abyssinian, Somali
Phosphofructokinase deficiency	English springer spaniel, American cocker spaniel
von Willebrand's disease type 1	Doberman pinscher
von Willebrand's disease type 3	Scottish terrier, Manchester terrier
<i>X-Chromosomal Recessive Disorders</i>	
Hemophilia B	Terrier mix
	Labrador
Hypomyelination of CNS	English springer spaniel
Muscular dystrophy (Duchenne)	Golden retriever
	Rottweiler, German shorthair pointer,
	Domestic shorthair cat
Severe combined immunodeficiency	Basset hound
	Welsh corgi

31

Delovanje različnih zunanjih (ekstrinzičnih) dejavnikov

- mehanski
- zvok, UZ
- atmosferski tlak
- toplotni
- električni tok
- sevanja
- vibracije

32

Etiologija-mehanski dejavniki

- Pospeški+: vpliv na kardiovaskularni sistem (staza, minutni volumen ↓; 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)

33

Zvok

- 16-20000 Hz-slišno področje (človek); akustične poškodbe so lahko posledica eksplozije, sirena, HiFi..
- 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-Kortihev 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

34

Ultrazvok

- nad 20 kHz
- dovolj velika energija (fizikalna terapija); 800-1000 kHz, 2-3W/cm² : delovanje je: mehansko (segrevanje, mešanje tekočin-mikromasaža), kemijsko (pospešitev kemijskih reakcij), biološko (pospešujejo vitalne procese v nizkih dozah, hiperemija, vazodilatacija, pohitrena resorbcija,...)
- majhne doze delujejo stimulativno (zdravljenje poškodb sklepov, mišic, perifernih živcev) doze večje od 5W/cm² 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 CNS: glavobol, vrtoglavica,...

35

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

36

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, 2000.

37

Znižan pO_2 (barokomora)

- $pO_2=133$ mm Hg: (~1500 m, - poskusne živali)
 - apatija
 - mišična slabost
 - slabši refleksi
 - dispneja
 - 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.

38

Sindrom akutne višinske bolezni (akutna višinska hipoksija)

- CŽS: vzburjenost podobno alkoholiziranosti, slabši refleksi, glavobol, mišična slabost, zaspanost, koma (zaplet akutni možganski edem)
- Prebavila: bruhanje (CŽS), žeja,
- Cirkulacija: tahikardija, vazokonstrikcija (vazomotorični center), cianoza
- Dihanje: tahipneja, hiperpneja, dispneja, hipokapnija, (zaplet pljučni edem)

Patogeneza in kompenzacija organizma-poglavje patofiziologija dihalnega sistema

39



40

Prilagoditev na zmanjšan PO_2 obsega:

Hitre spremembe:

- hiperventilacija
- povečana vitalna kapaciteta pljuč
- povečan minutni volumen srca
- povečana difuzijska kapaciteta po aklimatizaciji

Dolgotrajne spremembe:

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

41

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

42

POVIŠAN ATMOSFERSKI TLAK

Povišan pO_2 - živali prenesejo lažje

Povišan pO_2 :

- zmanjšana frekvenca, globoko dihanje
- bradikardija
- venska staza
- motnje v delovanju CNS
- izguba zavesti
- krči

Čisti kisik pod 202,6 kPa - smrt živali

43

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 rezidualna kapaciteta pljuč
- 405 kPa večji dihalni napor (zgostitev plinov)
- večje vrednosti do 500 kPa - živčni sistem (depresija)
- 1013 kPa-ni možno telesno in duševno delo (narkotični učinki dušika)

44

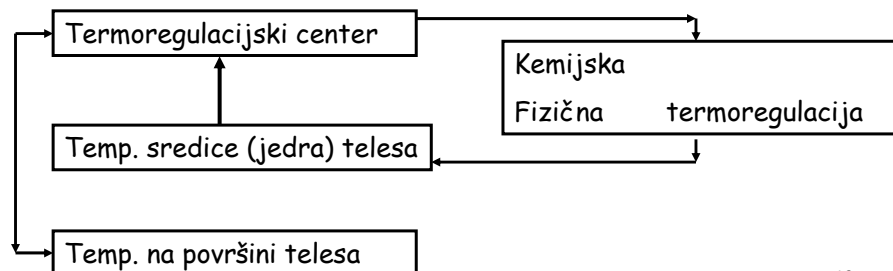
- povečan pritisk na ~ 600 kPa - trikratna zgostitev zraka-otežen pretok zraka v dihalnih poteh
- He-atmosfera-možno vzdržati do 4052 kPa (He-mala atomska masa, počasnejše zgoščevanje, ni narkotičnega učinka dušika)
- zmanjševanje koncentracije kisika v mešanici plinov-se zmanjšajo hiperoksične poškodbe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

45

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, insensibilis-psi*)



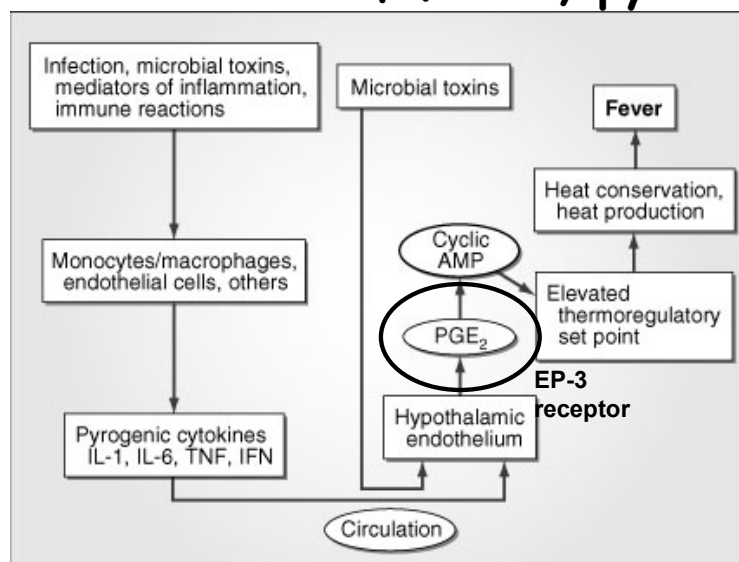
46

Motnje so lahko:

- splošna hipertermija (motnje v metabolizmu in delovanju CNS, respiratornega sistema, srca, pogin?)
- splošna hipotermija
- lokalno: - opekline
- omrzline

47

Povišana telesna T; febris, pyrexia



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

48

Zunanji in notranje pirogene snovi

Eksogene:

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

Endogene:

- $TNT-\alpha$
- interlevkin 1α
- interlevkin 1β
- interferon α , β , γ
- IL-6
- IL-8
- makrofagni protein 1α , 1β

- Circumventricular organ -manjkajo tesne stičnice: monitoring pirogenih snovi

49

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!)

50

HIPERTERMIJA

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

- zunanja (eksogena); zunanji dejavniki
- veliki delovni napor

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 metabolizmu⁵¹

Potek hipertermije

Kompenzacijska faza

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

52

Daljše delovanje povečane zunanje toplote

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

53

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 CŽS, hipoksija in hipertermija možganov (ekcitacija, zaspanost, koma)
- 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
 - insuficienca cirkulacije
 - cirkulatorni šok (motnje vazomotornega tonusa)

55

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, ...)

Vzroki:

- 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 CNS (nezavest, klonični krči, epileptiformni napadi, koma, smrt)

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,....

57

Toplotni krči

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

58

Anhidroza (suha koža)

- hipertermija je posledica zaradi 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)

Zdravili povzročena hipertermija: psihotropna zdravila (inhibitorji MAO, amfetamini, LSD,...)

59

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)

60

Stopnje opeklin

Opekline I, II, III, IV stopnje (odvisno od višine T in časa delovanja)

Opekline I stopnje (*combustio erythematosa*)

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

61

Opekline II stopnje (*combustio bullosa*)

- pojav 'mehurjev'
- plazma s proteini prehod v intersticij (povečan onkotski tlak-pojav mehurjev)
- epidermis se odlepi od podlage
- nastanejo edemi-traja nekaj dni in se resorbira
- v času nastanka edema se zmanjša vol. plazme in filtracija v ledvicah (faza oligurije)

62

Opekline III stopnje

- celice prizadetega tkiva so ireverzibilno poškodovane
- koagulacijska nekroza

Opekline IV stopnje (*carbonificatio*)

- Koža in podkožje sta zooglenela

Klinično:

- površinske
- globoke

63

Splošni pojavi (zapleti) pri opeklinah

- Odvisni od mesta, obsega in stopnje opekline
- Prognoza je resna če zajeto več kot $\frac{1}{4}$ 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

64

Insuficienca ledvic

- zmanjšana filtracija
- mioglobinurija, hemoglobinurija
- sprememba prepustnosti ledvičnih kapilar
- odstranjevanje toksinov prek ledvic (toksično delovanje)
- reabsorpcijska insuficienca
- široko odprta vrata za infekcijo (zmanjšana zaščitna funkcija, zmanjšana proizvodnja protiteles, zmanjšana odpornost)

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

65

Metabolične motnje

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

66

Splošna hipotermija-znižanje temperature telesnega jedra pod 35°C

• Vzroki:

- izpostavljenost zelo nizkim zunanjim T in vetru
- operacije
- patološka hipotermija: (hipotireoidizem, poškodbe hipotalamusa, sepsa, šok)

Faze v razvoju hipotermije:

- 1) Stopnja ekscitacije (razdraženja)
 - vazokonstrikcija na periferiji
 - center v hipotalamusu - aktivira metabolne procese v mišicah in notranjih organih (drhtenje mišic,...)
- 2) Stopnja dekompenzacije
 - zniževanje T telesnega jedra
 - metabolizem se zmanjšuje
- 3) Stopnja globoke hipotermije (klinična smrt)
- 4) Po nekaj urah ireverzibilno stanje (biološka smrt)⁹

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

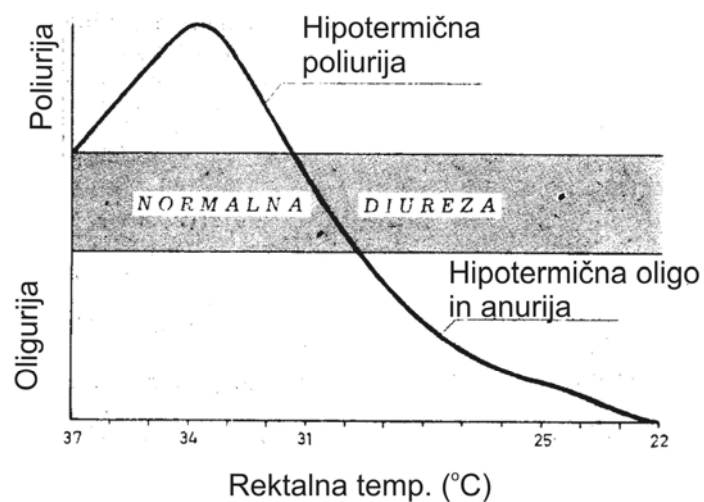
Spremembe, ki spremljajo obdobja hipotermije

Prva stopnja:

- ekcitacija-vzdrževanje homeotermije
- dihanje: hiperventilacija, tahipneja, poraba kisika 5-6 x povečana
- kardiovaskularni sistem: tahikardija, MV ↑
- živčni sistem (refleksi so pojačani), naježene dlake,...
- izraženo je povečano delovanje simpatikusa!

Druga stopnja: (faza dekompenzacije (35-24 °C))

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



70

- na začetku velika poraba kisika (5-8x) in se znižuje ko T temp. pade pod 34°C
- bradipneja (pod 20°C zastoj dihanja)
- metabolna in respiratorna acidoza
- glukozurija (zmanjšana reabsorbcija glukoze v ledvičnih tubolih)
- globoka hipotermija-prehod tekočine v intersticij in celice (edem)
- hemokoncentracija
- pomik disociacijske krivulje za hemoglobin v levo (manjše odpuščanje kisika v tkiva)
- izločanje hormonov ACTH, TSH, inzulina pod 20 °C preneha
- hiporefleksija (pod 32°C)

71

- 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 metabolizma s segrevanjem-nezadosten pretok)
- nevarnost fibrilacija srca (pod 30 °C pri človeku)
- pri ljudeh: 60-90 min. (15 °C) - operacije na srcu⁷²

Klinične manifestacije hipotermije

- nagnjenost k prehladu, respiratornim obolenjem (zmanjšana odpornost predvsem dihalnih poti)
- alergijske reakcije (aglutinini)
- koprivnica (kopanje v ledeno mrzli vodi)
- hladna hemoblobinurija (aglutinacija eritrocitov, hemoliza pri normalni T)-hemolitična anemija, hemoglobinurija, povišana T
- hlajenje zadnjih okončin (pri psu): hematurija, nefritis

73

Lokalno delovanje nizkih T.

- Omrzline (*congelatio*)
- Tri stopnje omrzlin:
 - *congelatio erythematosa* (rdečina)
 - *congelatio bullosa* (nastanek mehurjev)
 - *congelatio gangrenosa* (nekroza tkiva)
- Mehanizem okvare:
 - Hipoksična poškodba
 - nastopi na začetku (intenzivna vazokonstrikcija)
 - ali po segrevanju (potrebe metabolizma zaradi segrevanja tkiv večje, kot jo lahko zagotovi cirkulacija)

74

Električni tok



75

Upor kože, tkiv

- upor suhe kože je 1-2 M Ω
- upor mokre kože je 1-2 K Ω
- sluznice (ustna, rektalna) 0,2-0,3 K Ω

Ohmov zakon: $I=U/R$

- 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

76

- 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

77

Jakost toka (amperaža):

- 1 mA-se ne občuti
- 4-5 mA - bolečina
- 5-10 mA - bolečina krči
- 15-20 mA - težko se izpusti vir toka
(enosmerni 75 mA)
- 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

78

- izmenični tok (50-60 Hz): 0,3 s, 60-mA-8A - smrt zaradi fibrilacije
- izmenični tok je prib. 5x bolj nevaren kot istosmerni
- pomemben je čas izpostavljenosti

UČINKI ELEKTRIČNEGA TOKA

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

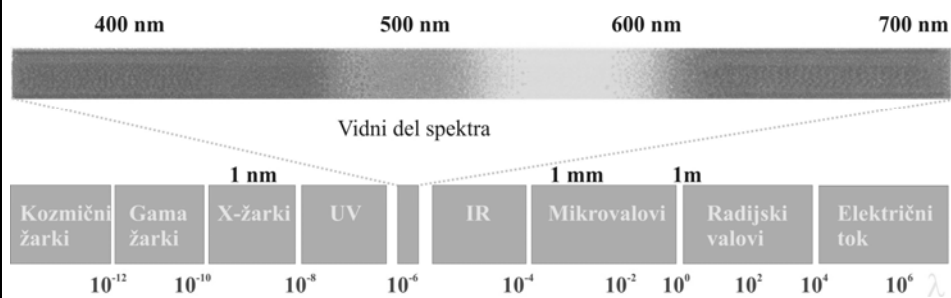
79

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

Udar strele: pogin zaradi kardiorespiratornega zastoja

80

Sevanje



81

Svetlobni žarki (IR, vidni spekter, UV)

Izvor:

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

82

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

83

Vidna svetloba

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

84

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)

85

UV žarki

Fiziološka vloga:

- povečanje obrambnega potenciala organizma
- pretvorba 7-dehidroholesterola v provit. D₃ (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

86

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

87

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*); radiaktivni jod-jedrske nesreče
- pozitroni (antidelec elektrona; razpad β)
- nevtroni (brez naboja)
- protoni (H jedro, + naboj)

88

Ionizirajoča sevanja: Elektromagnetno valovanje:

- **X-žarki**
- **γ -žarki**
- **kozmični žarki**

Ionizirajoče sevanje izzove ionizacijo v tkivih

89

- **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**
- **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)**

90

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 absorpcije⁹¹

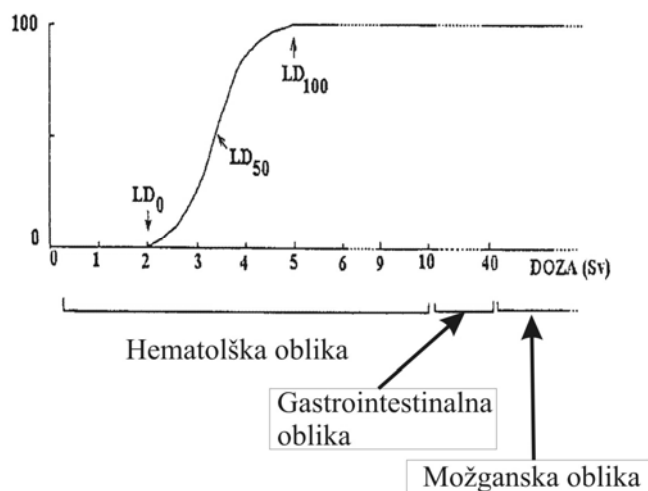
Akutni radiacijski sindrom (sevalna bolezen)

Obdobja sevalne bolezni

- **inicialna faza** (bruhanje-serotonin-draženje vagusa, limfopenija, prehodna nevtrofilija)
- **prodromalna faza** (latentna) (ni znakov, spremembe v krvni sliki: limfopenija)
- **manifestna faza** (hematološka, gastrointestinalna, možganska)
- **zaključna faza** s smrtjo ali okrevanjem⁹²

Oblike sevalne bolezni in smrtne doze

Prag pri ljudeh je 250 mSv-subklinično ali klinični pojav



93

Ionizirajoča sevanja in sevalna bolezen

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

94

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)

95

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

96

Možganska oblika sevalne bolezni

- povzročijo jo absorbirane doze večje od 40 Sv
- inicialna faza takoj preide v manifestno fazo
- privede do okvare mikrocirkulacije možgan-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 molekularne okvare gradnikov celic

97

Ostali biološki učinki pri velikih dozah sevanja

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

98

Občutljivost posameznih organizmov na sevanje

	<u>LD₅₀</u>	<u>LD₁₀₀</u>
• paramecij	77400	
• escherichia coli	1290-1548	
• budra	52-77	103
• podgana	116-155	168-206
• pes	103	155
• kunec	284	335
• človek	116-129	206

Enote so v mC/Kg

Nižje razviti organizmi so odpornejši na sevanje

99

Učinki sevanja na molekularnem, 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)

100

Neparni elektron v orbitali jedra atoma; nestabilen

- Oksidativni stres: oksidativna poškodba lipidov, proteinov, DNK
- Nastajajo:
 - - v procesih metabolizma, pesticidi, zdravila, alkohol, insekticidi, sevanje, kemikalije, prekomerno izpostavljanje sončni svetlobi,...
- Najpogostejši prosti radikali:
 - peroksilni radikal ($\text{ROO}\cdot$) (najpogostejši v bioloških sistemih)
 - hidroksilni radikal ($\cdot\text{OH}$): zelo škodljiv
 - superoksidni radikal ($\text{O}_2\cdot^-$): fagociti
 - dušikov oksid ($\text{NO}\cdot$): vazodilatacija, nevrottransmitter (lahko reagira z superoksidom in tvori peroksinitritni anion)

101

Učinki nuklearnih eksplozij

Učinki na organizem:

- toplotni (opekline, barva oblačila!)
- eksplozivni (zvočni pritisk)
- sevalni (γ , x , žarki, nevtroni-neposredni, radioaktivni izotopi- zakasneni učinki)
 - x , y in nevtroni (nekaj km okrog epicentra-smrt)
 - zapozneli učinki (sevanje izotopov-nevtronov)

102

Kemijski etiološki dejavniki

Najrazličnejši kontakti s kemikalijami vsak dan!

Eksogena obremenitev:

- sinteza velikega števila 'nerazgradljivih' sintetičnih substanc (pesticidi, insekticidi, fungicidi, zdravila, čistila, kozmetika, industrijsko onesnaževanje, ...)

Endogena obremenitev (avtointoksikacija-nastajnje v organizmu):

- odstranjevanje toksičnih spojin (insuficienca ledvic)
- detoksifikacija (okvara jeter)
- intenzivna produkcija toksičnih metabolitov (ketoni)
- resorbcija propadlih tkiv
- intoksikacije s produkti bakterij
- metaboliti (alkohol-acetaldehid, paration-parokson)¹⁰³

Dejavniki, ki vplivajo na toksično delovanje

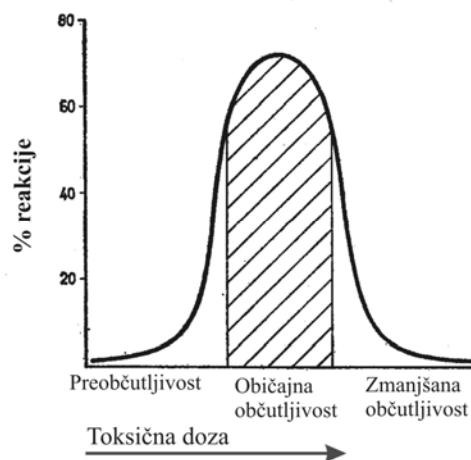
- doza snovi
- topljivost substanc v bioloških tekočinah
- način vstopa v organizem:
 - enteralno (detoksifikacija v jetrih)
 - prek dihal-neposredno v kri (npr. neposredni učinek na CNS-potrebne so precej nižje doze)
- organotropizem (benzol-hiperplazija, nato aplazija kostnega mozga, tetraklor metan-jetra)
- težke kovine-zelo toksični (Pb, Cd, Hg)
- disociacijska konstanta (pH)-sposobnost difuzije¹⁰⁴

Učinki različnih količin snovi na organizem



105

Individualna občutljivost



- mladi organizmi
- individualna odpornost
- splošna zdravstveno stanje
- sposobnost detoksifikacije, metaboliziranja, izločanja snovi
- obolenja jeter

106

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:

- respiratorni sistem
- koža, vidne sluznice
- prebavni sistem
- parenteralna pot

107

Vnos škodljivih snovi prek respiratornega sistema

- najhitrejša pot
- absorpcijska površina pljuč je večja od 100 m²
- količina vdihanega zraka/dan pri človeku ~20000 l zraka v mirovanju
- 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)

108

Resorbcija po inhalacija je možna v naslednjih primerih

- delci manjši od $0,15\ \mu\text{m}$ 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,...)

109

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, povečan minutni volumen-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)

110

Vnos škodljivih snovi prek kože in vidnih sluznic

- liposolubilnost vnesene snovi
- fiziološke odprtine (folikli ob dlakah, odprtine lojnic in znojnic)
- hitrost resorpcije (min. vol. v subpapilarnih kapilarah, absorpcijska površina, koncentracija in topljivost snovi)
- poškodbe, macerirana koža, hiperemija, hipertermija, mehansko vtiranje poveča resorpcijo snovi
- sluznice zelo lahko prepuščajo snovi (resorpcija snovi je odvisna od površine, min. vol. v submukozi in gradienta snovi med sluznico/kri).
- resorpcija je posebno hitra prek popljučnice in potrebušnice (peritonealna dijaliza)

111

Vnos škodljivih snovi prek prebavnega sistema

- želodec: malo snovi se resorbira v želodcu (npr. alkohol), prazen želodec?
- resorpcija v črevesju: intenzivna
- Dejavniki, ki vplivajo na resorpcijo:
 - topnost, disperzija snovi (slabo topljive snovi, nestabilne emulzije se težje resorbirajo)
 - količina hrane v prebavnem traktu
 - cirkulacija, površina resorpcije 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

112

Klasične metode za preprečevanje resorbcije toksične snovi so:

- spiranje želodca
- izzvanje bruhanja
- adsorbcija snovi na npr. medicinsko oglje
- nevtralizacija in razredčenje korozivnih snovi, kislin, alkalij
- sredstva, ki delujejo laksativno

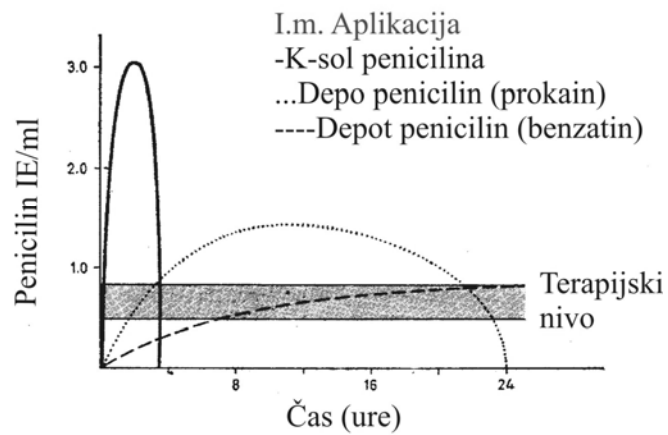
113

Parenteralni vnos škodljivih snovi

- piki žuželk, ugrizi kač, ..
- 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 v ekstravaskularno)
- *S. C.* vnos: resorbcija počasnejša
 - edematozno področje-slabša resorbcija
 - hiperemija poveča resorbcijo

114

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



115

Mehanizmi in mesto delovanja škodljivih snovi

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

116

Delovanje snovi na vhodnem mestu

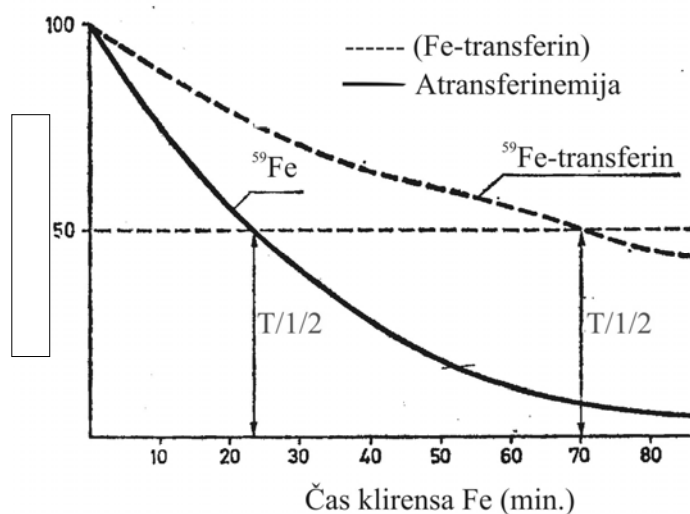
- korozivne snovi -delovanje na kožo (kisline, lugi,...)
- zaužitje korozivnih snovi: edem, transudacija, nekroza npr. požiralnika, perforacija,..
- toksične snovi-pljuča:
 - edem
 - nekroza
- učinki so lokalni in sistemski:
 - korozije požiralnika-zmanjšan vnos vode, hrane
 - sistemska resorbcija škodljive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

117

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,...)
- Npr. železo:
 - po resorbciji se veže na β -globulin transferin
 - transportni vezavni maksimum je 250-500 $\mu\text{g}/100$ ml plazme
 - večje količine Fe ostane prosto in je toksično za celice

118



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

119

- snov lahko zavzame mesto fiziološkega metabolita (dikumarol-strukturni analog vitamina K-hemoragična diateza)
- kompetativno delovanje (CO-večja afiniteta za Hb)

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

- zmanjšana resorpcija
- povečano izločanje
- povečana metabolična razgradnja
- slabše reagiranje na snov
npr. - kofein, nikotin

- Toleranca (alkohol, narkotiki): povečevanje doze (zdravila, mamila,...); mehanizem: neobčutljivost receptorjev, število R, povečan metabolizem-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

120

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 led. kanalčke*

121

Splošno delovanje kemičnih snovi

- Nespecifični učinki:
 - se najprej pojavijo
 - so najverjetneje posledica delovanja 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 diastolni tlak,...)

122

Specifični učinki: Toksikologija

Detoksifikacija in odstranjevanje škodljivih snovi

- ekshalacija (eter, ...)
- ekskrecija (blato, urin, bronhijalni sekret)
- vezava za beljakovinske nosilce (specifični, nespecifični)
- skladiščenje v kosteh (Pb), fagocitoza: makrofagi, levkociti
- Metabolična detoksifikacija:
 - oksidacija-redukcija (morfij v jetrih)
 - vezava na glukuronsko kislino (fenol, morfin, aromatske spojine)
 - vezava na žvepleno kislino (indol, skatol, fenol, histamin)
 - vezanje s SH skupinami AK (cistein, metionin)
 - hidrolitična razgradnja
 - konjugacija benzojeve kisline z glikokolom-hipurna kislina, itd.

123

Biološki etiološki dejavniki

- makroorganizmi (mehanske poškodbe)
- 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, bakterije...)

Toksini so:

- makromolekule (tvorijo pore)
- encimsko delovanje (npr. fosfolipaze A₂ hijaluronidaza, lecitinaza-lizolecitin-hemolizin, nastanek : bradikinin (kininogen+komponente strupa→bradikinin)
- nevrotoksini (blokada aktivacija K⁺ Na⁺ Ca²⁺ kanalčkov); artropodi-klopna paraliza pri psih, mačkah, redkeje pri ovcah govedu, kozah (holocyclotoxin; inhibicija sproščanja ACh v perifernih sinapsah)
- miotoksini
- vpliv na koagulacijski sistem: (stimulatorji koagulacije - DIC, hemoragična diateza (pomanjkanje faktorjev koagulacije, zmanjšano št. trombocitov)
- neznano delovanje

124

2) Nekateri infekcijski dejavniki izzovejo intenziven vneten 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)

125

Psihološki etiološki faktorji (psihosomatska obolenja)

- akutni in kronični psihološki vplivi lahko:
 - negativno vplivajo na že obstoječe obolenje
 - lahko izzovejo funkcionalne spremembe in organske spremembe
- postavitve diagnoze, zdravljenje ni dovolj (potrebno je zagotoviti optimalne pogoje za funkcioniranje organizma glede na obremenitve)
- nekateri poskusi, ki kažejo na pomen psiholoških faktorjev:
 - plašenje psov-povečana kislost želodčnega soka
 - pomen psiholoških obremenitev pri nastanku želodčnih razjed
 - motnje v laktaciji in menstrualnem ciklusu
 - leningrajska hipertonijska (nevrogena)

126

Psihološki etiološki faktorji lahko izzovejo različne funkcionalne reakcije:

- utrujenost, slabost, bruhanje,
- diareja, obstipacija
- *palpitatio cordis*
- bolečine v sklepih, hrbtenici
- motnje v laktaciji, menstrualnem ciklusu

Psihološki etiološki faktorji - organske spremembe:

- koronarna tromboza - vzburjenje
- kronične emotivne poškodbe (pomembna vloga nevrovegetativnih in endokrinoloških motenj - adrenalin ↑, kortikoidi ↑)
- splošni adaptacijski sindrom
- organopatije-vloga limbičnega sistema
- limbični sistem (kontrolira jemanje hrane, agresivnost, razpoloženje...) → vpliv na hipotalamus in hipofizo → vpliv na visceralne organe (motiliteta in izločanje želodca, bronhijev, ščitnice, vazomotorika)¹²⁷

Organske psihosomatske reakcije: npr.:

- kožne spremembe (koprivnica)
- nevrodermatitis
- ulkus
- ulcerozni kolitis
- migrena
- astmatični napadi

Kardiovaskularna psihosomatska stanja:

- povečana frek. srca, povečan minutni volumen, povečan sistemski tlak

Respiratorna psihosomatska stanja:

- hiperpneja, astmatični napadi, ..

Gastrointestinalni psihosomatske motnje:

- apetit, emesis, pohitrena peristaltika, ...

O psihosomatskem sindromu je možno govoriti, ko se izključijo ostali etiološki dejavniki.

128

Splošna reaktivnost organizma

Različni škodljivi dejavniki iz okolja → adaptacijska 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):
 - humoralna
 - celična

129

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

130

Odnos med okoljem in genetskimi dejavniki

- zunanji dejavniki v velike 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. galaktozuriya - 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 zaščitijo organizem v določenih pogojih (npr. srpasta anemija-heterozigoti so odporni proti malariji -v tem primeru je motnja prednost)¹³¹

Diateza (nagnjenost organizma k obolenju)

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

Primeri diatez:

- eksudativna diateza (obilni eksudat)
- spazmofilna diateza (povečana živčno mišična vzdražnost-posledica znižane koncentracije Ca^{2+})
- 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,...)

- pogosto je vezana na vrsto (ptice ne obolevajo za antraksom, mumps-bolevaro ljudje, mačke in psi pa ne)
- spolne razlike v občutljivosti na infekcije (hormonalni status, npr. nosečnost-povečana frekvenca vnetij urogenitalnega trakta)
- starost (mladi in stari organizmi so občutljivejši na infekcije)
- vpliv prehrane (pomanjkanje C in A vitamina)

134

Mehanizmi prirojene odpornosti

Zunanje prepreke:

- 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 inhibitornih 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 bronhialnim³⁵ obolenjem); avtosomalno recesivna bolezen

- kislo okolje v želodcu (propad večine bakterij)
nekateri 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)-hidroliza bakterijske stene G^+ bakterij (se nahaja še v nosni sluznici, celicah, plazmi)

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

137

Dejavniki odpornosti v organizmu

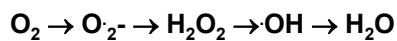
- povišana telesna T: (citokini: IL-1 β , IL-2, IL-6, interferon, TNF- α)
- sekvestracija Fe: IL-1 $\uparrow$ (levkociti): (monociti ne izločajo Fe, ki se veže na transferin/lactoferin)
- protitelesa (IgM-nizka specifičnost; prisotna še pred stikom z določenim antigenom)
- levkociti so najpomembnejši 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, pleuralni makrofagi
 - osteoklasti (kosti)

138

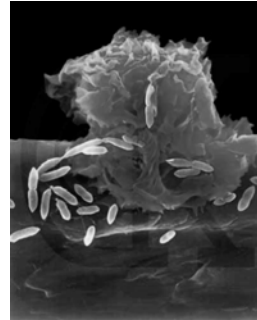
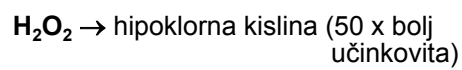
Proces fagocitoze

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

superoksidna
oxidaza dismutaza



halidi



139

Imunske reakcije:

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

140

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

141

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, vaccine, transplantirano tkivo, itd.)
- 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 Å ali sladkorjev in je precej manjši od antigena!
- več epitopov na enem antigenu

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

142

Reakcija na antigene

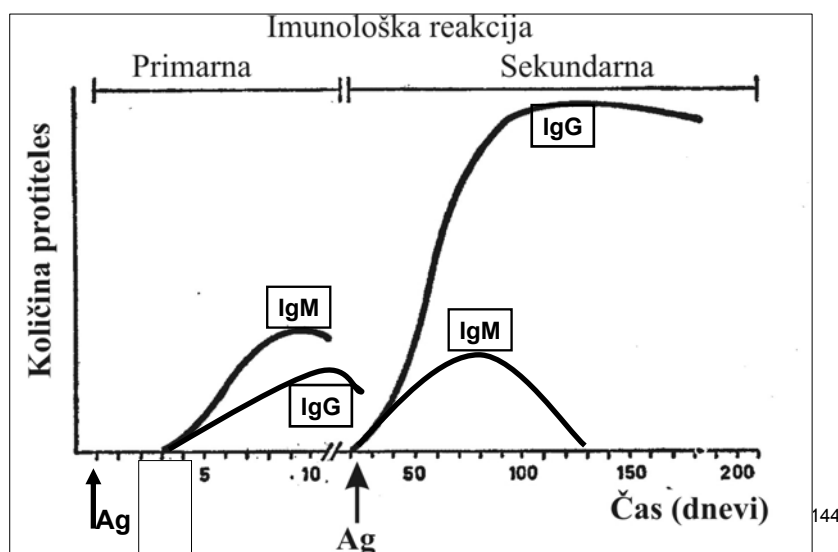
- Reakcija v dveh stopnjah (prim, sekund. odgovor)

Odstopanje od 'normalne' reakcije:

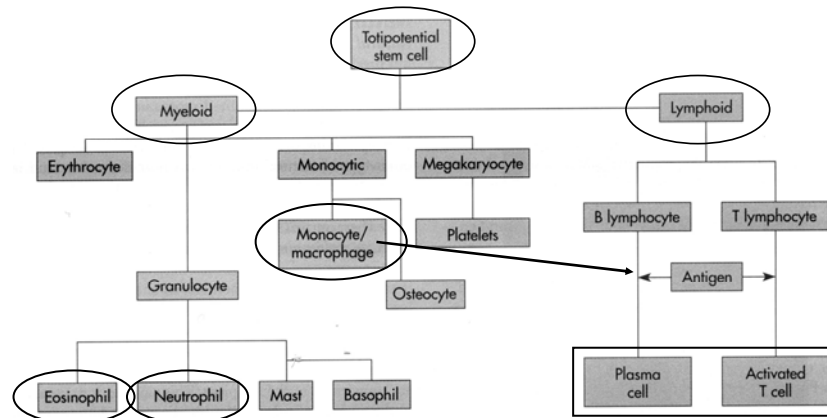
- hiperaktivna reakcija (senzibilizaija-alergija)
- hipoaktivna reakcija (organizem ne reagira na vnos antigena)

143

Primarni, sekundarni odgovor na antigen

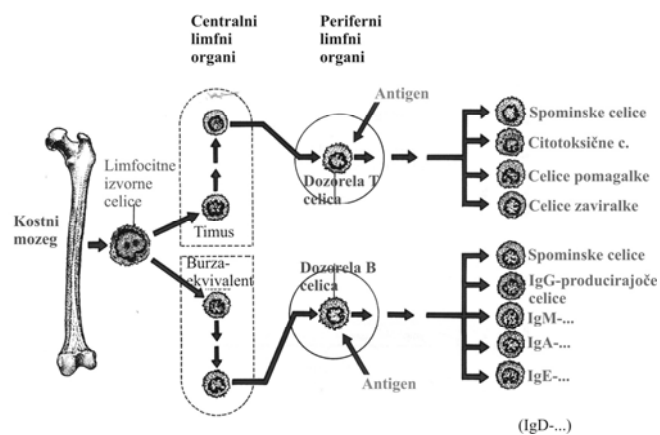
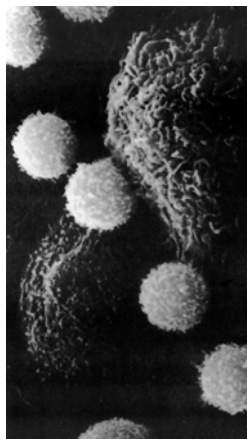


Celice v imunoloških reakcijah!



145

T in B-limfocitna pot dozorevanja



146

Sprožitev imunskega odgovora

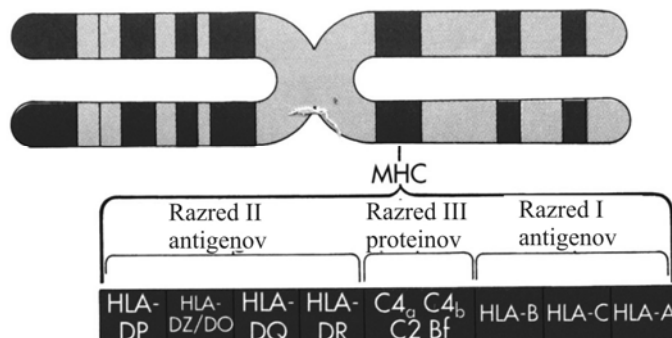
- imunski sistem-sposobnost prepoznavanja lastnih antigenov v normalnih pogojih- imunska toleranca
- Prepoznavanje tujih snovi?
- histokompatibilnostni antigeni:
- proteini, ki so na vseh celicah organizma (koda, ki poskrbi za prepoznavanje)
- skupina genov, ki kodira HLA antigene se imenuje velik histokompatibilni 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

147

Vloga MHC antigenov:

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

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



148

Karakteristike imunske reakcije

- antigeni
- levkociti (Limfociti-B, Limfociti-T)
- na različne načine poskušata uničiti 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)

149

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)
- vsak B-celica odgovori samo na en antigen
- po stiku z antigenom:
 - klonalna selekcija-proliferacija in diferenciacija plazmatskih celic
 - set celic s spominom

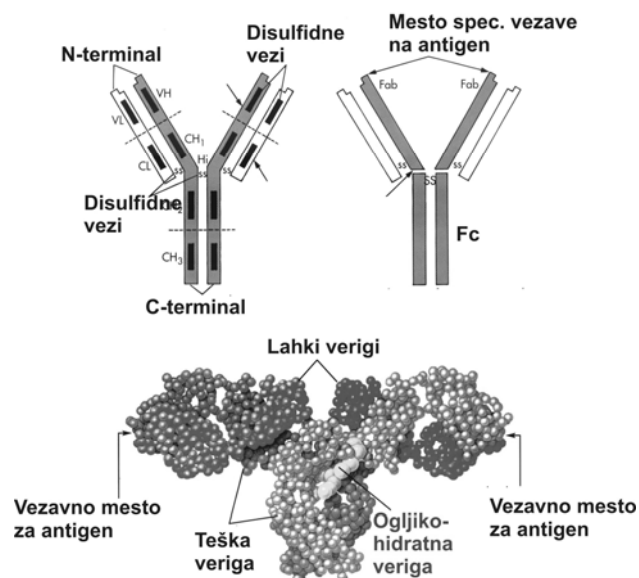
150

Imunoglobulini

- imunoglobulin: serumski glikoproteini (plazmatske celice-antigen)
- protitelo: specifičnost za točno določen antigen (epitop)
- pet razredov imunoglobulinov glede na tip teške verige (IgA, IgG, IgM, IgE, IgD)

151

Zgradba Ig



152

Razredi imunoglobulinov

TABLE 5-3 Biologic Properties of Immunoglobulins

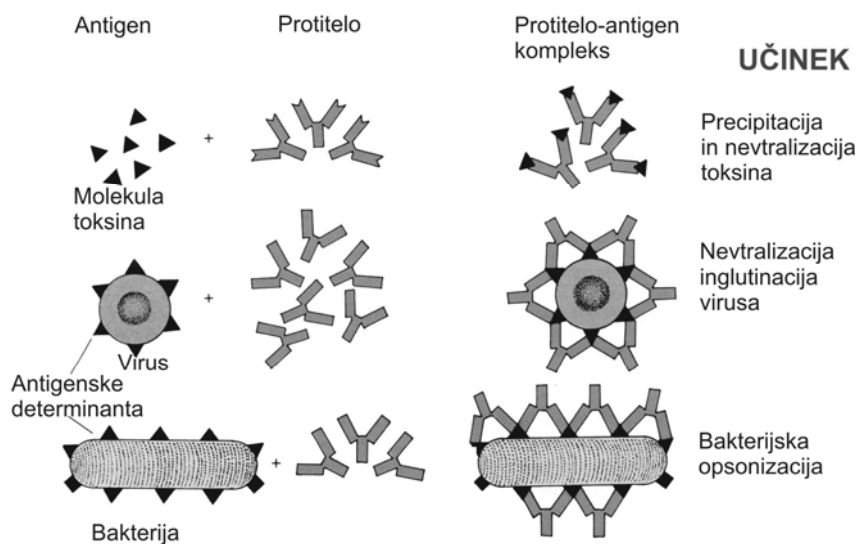
Subclass	Complement Activation		Binding to Fc Receptors on				Placental Transfer	Presence in Secretions	Induction of Agglutination
	Classical	Alternate	Macrophages	PMNs	Mast Cells	Platelets			
IgG1	++	-	+	+	-	+	+++	±	+
IgG2	+	-	-	-	-	+	+	±	+
IgG3	+++	-	+	+	-	+	+++	±	+
IgG4	-	-	-	±	+	+	++	±	±
IgM	++++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

153

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

154

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 virusov

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

157

Bakterije

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

158

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 IgA₂); sekretorni del dodan v sluznici- I_GA dimer
- IgM-primarni imunski dogovor
- IgD-so na površini B limfocitov
- IgE (primarno protitelo v alergičnih reakcijah, in parazitarne obolenjih)

159

Sekretorni imunski sistem

- IgA, IgG, IgM
- lokalna obramba
- mikroorganizmi:
 - povzročijo lokalno obolenje (dizenterija)
 - vdrejo sistemsko - septikemija, če je motena integriteta v črevesju
 - prenašalci mikroorganizmov (slaba lokalna imunost)
- preprečijo vezavo in vdor patogenih organizmov (gastrointestinalni, pulmonalni, genitourinarni sistem)
- novorojenci (zaščita pred infekcijo)

160

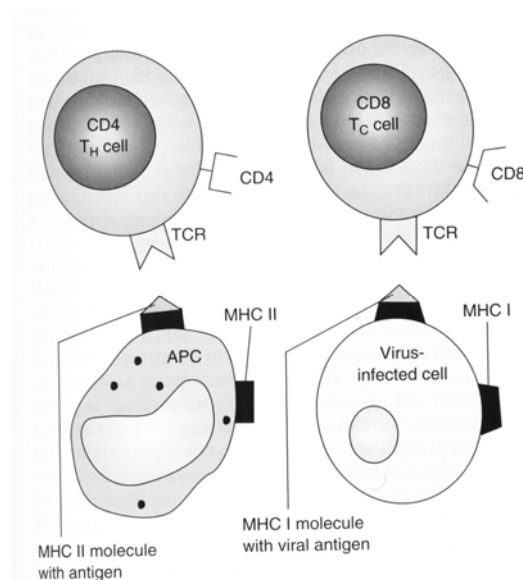
Celična imunska reakcija

Pet tipov dozorelih T celic:

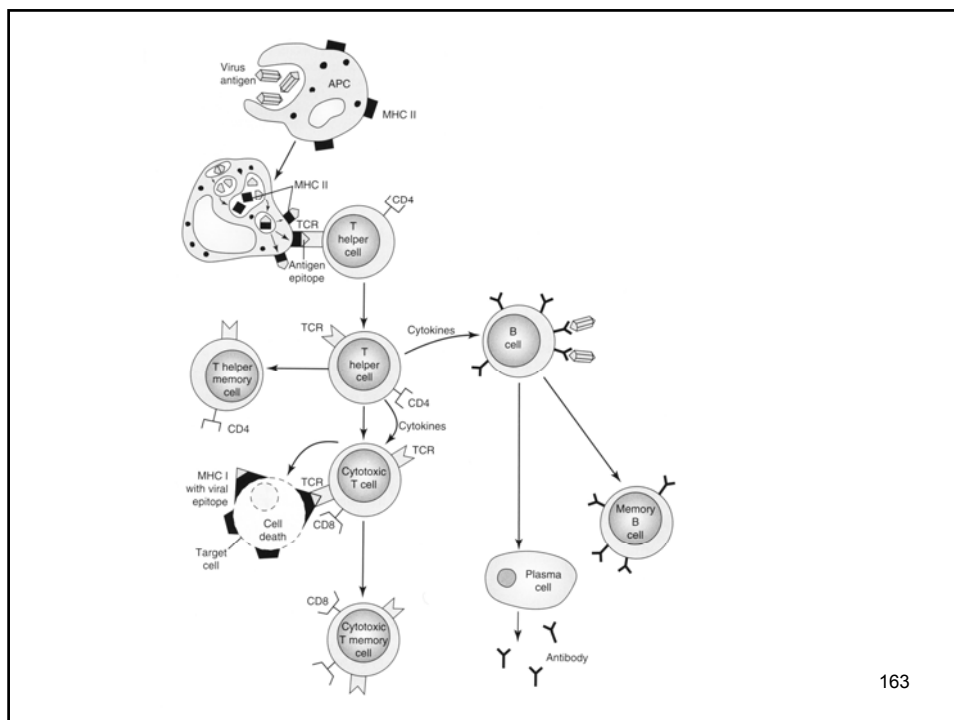
- spominske T celice (sek.imun. odgovor)
- celice, ki proizvajajo limfokine (zakasnela hipersenzitivnost - limfokini-akt. makrofagov)
- citotoksične $CD8^+$ T_c celice (napadejo antigen neposredno, ki je na površini prizadetih celic)
- celice pomagalk (CD4⁺ Th - helper-T; TH1, TH2; proizvajajo različne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

Th in Ts kontrolirata humoralno in celično imunost

161



162



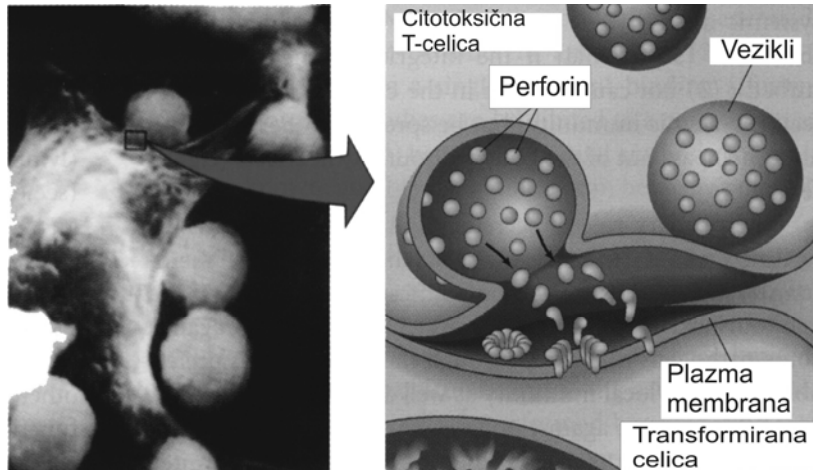
- nastanek v kostnem mozgu
- proces maturacije v timusu
- CD-proteini (proces maturacije) proteini diferenciacije (pomen v razvoju imunskega odgovora; CD4, CD8)
- timus (timozin, timopoinetin, ubikvitin, timostimulin,...)
- imunokompetentni T limfociti

NK celice (celice ubijalke) (prisotnost CD-65, 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

164

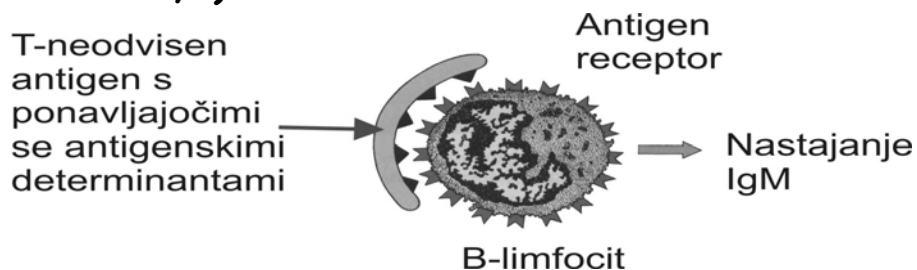
Citotoksične T-celice in NK; mehanizem ubijanja



165

Celična interakcija v imunskih reakcijah

- malo antigenov lahko neposredno aktivira B-celice (T neodvisni antigeni)
- večina potrebna interakcija antigena z večimi subpopulacijami T celic (Th in APCs - makrofagi, endotelijske celice, Langerhans celice, ...)



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)
 - $\text{TNF-}\alpha$ (makrofagi, T celice, NK celice): sproščanje pri infekcijami z G- bakterijami, vnetju,...

167

Predelava antigena, predstavitev in spoznanje

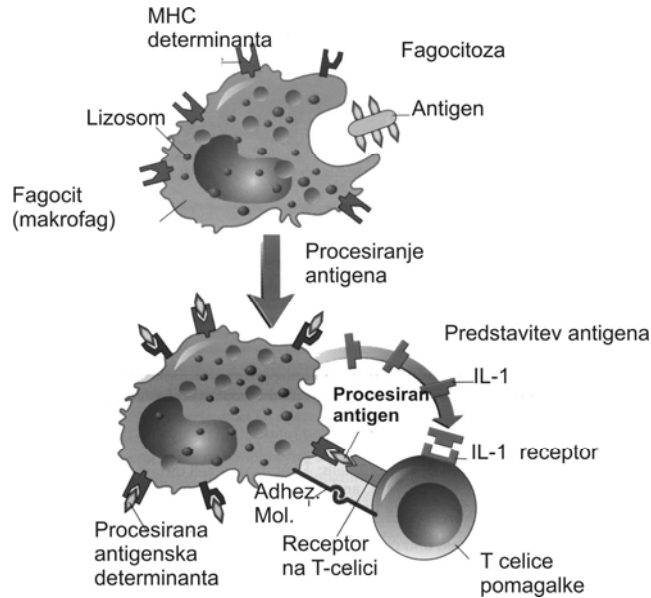
- prehod antigena skozi vranico (če vstopi i.p., i.v)
- lokalni limfni vozli (per os, s.c.)
- fagocitne celice-ingestija
- prezentacija T in B celicam (nujna za večino imunskih reakcij)
- za uspešno prezentacijo: antigen mora biti skupaj s MHC antigeni
- MHC II- aktivacija Th celice
- MHC I- aktivacija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

Antigeni 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)

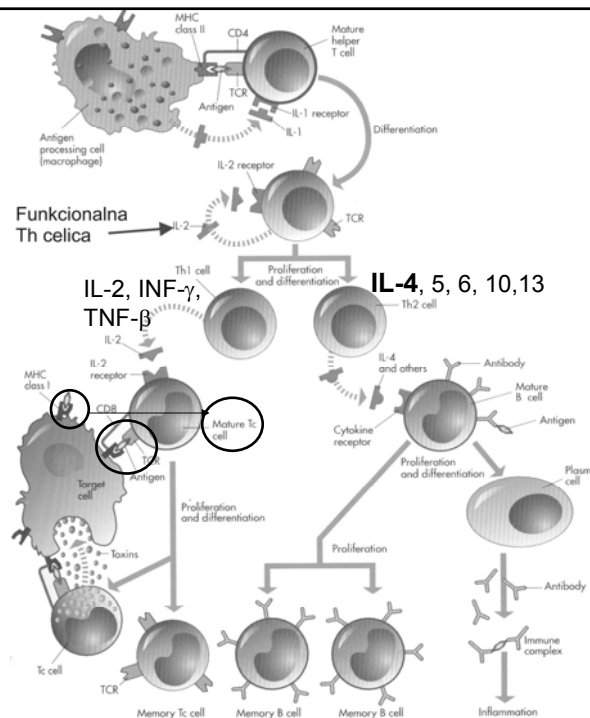
168

Predelava antigena in predstavitev



169

Celična komunikacija in imunski odgovor

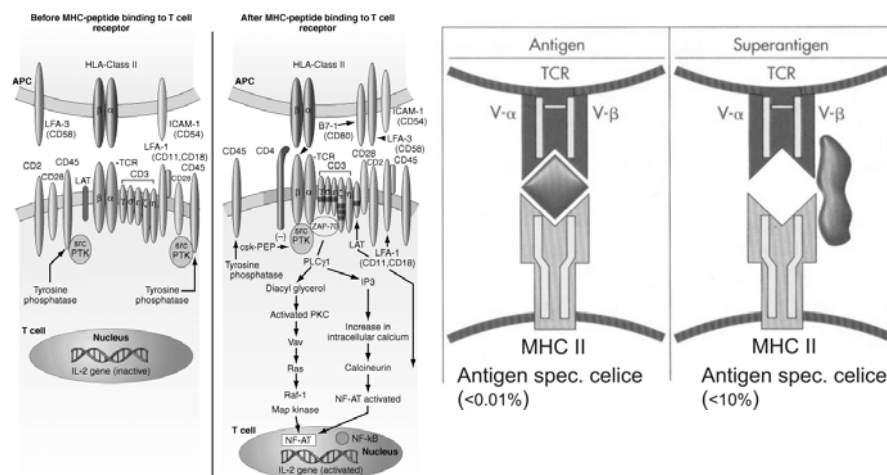


Superantigen

Procesiran antigen

- antigenska nespecifičnost variabilni del β -verige T celičnega receptorja
- bakterije, ki povzročijo toksični šok (eksotoksini); stafilokokni enterotoksini, streptokokni eksotoksini, 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, $\text{TNF}\alpha$)
- povečan nivo citokinov je odgovoren za večino kliničnih znakov bolezni (hipotenzija, toksični šok)

171



172

Motnje v organizmu vezane na imunske reakcije

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

173

- **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!)**
- **Aloimuna obolenja: imunološka reakcija na tkivo
drugega organizma iste vrste (transfuzija,
transplantacija, fetus)**

174

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)

Reakcije so lahko (po predhodni senzibilizaciji!):

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

175

Pojavljanje alergijske reakcije

Vnos antigena v senzibiliziran organizem:

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

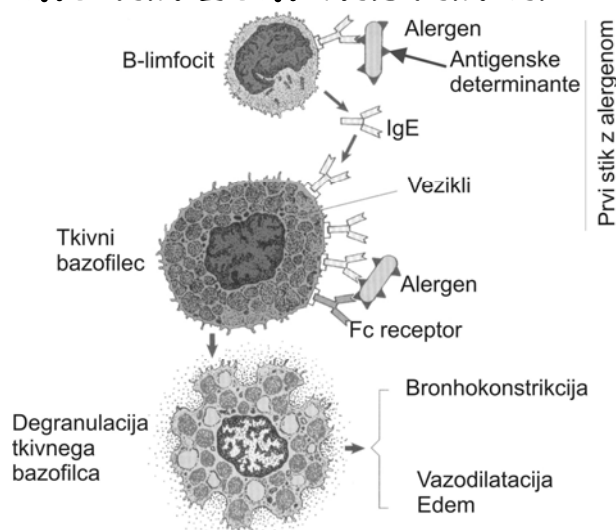
176

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

177

Tip I preobčutljivostnih reakcij-mehanizem nastanka



178

Anafilaksa, anafilaktični šok

- je najtežja trenutna preobčutljivostna reakcija: lokalna, sistemska
- najhitrejša in najtežja oblika je anafilaktični šok
- za senzibilizacijo je potrebna relativno velika količina alergenov za produkcijo IgE
- obsežno izločanje in sinteza različnih mediatorjev (večinoma istih kot pri vnetju; histamin, PG, adenzin, ACh, nevtralne proteaze; kinini)
- šok je posledica sproščanja različnih citokinov pri alergični reakciji (imunološko inducirano sistemska 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

179

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

Hujši primeri: laringealni edem, angioedem, cirkulacijski kolaps, respiratorni distress, znižan krvni tlak, cirkulatorni šok in pogin

Lokalna anafilaksa: znaki lokalnega vnetja

180

Poznamo:

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

Lokalna anafilaksa:

- Ko antigen ne prodre sistemske
 - dihalni organi (astma)
 - prebavni trakt (alergija na hrano, zdravila)
 - koža (urtikarija)
- Atopija: nagnjenost (genetska predispozicija) k povečani produkciji IgE in več receptorjev Fc na mastocitih (psi, mačke-hrana, piki insektov)
- produkcija TH₂ 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

181

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

182

Posredniki (mediatorji) anafilaktične reakcije

Ne glede na obliko reakcije (lokalno, sistemska):

Histamin:

- **H₁ receptorji:**
 - kontrakcija mišic bronhusov
 - povečana permeabilnost postkapilarnih venul
 - edem
 - arteriolodilatacija-povečan dotok krvi v prizadeto področje
 - srbež
- **H₂ receptorji:**
 - povečana sekrecija želodčne sluznice

183

Delovanje histamina je kratkotrajno (histaminaza)

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

Serotonin (5-hydroxytryptamin):

- posrednik bolečine (5-HT₃ receptorji)
- povečan tonus gladke mišičnine (5-HT_{2A} receptorji)
- povečana prepustnost postkapilarnih venul

Heparin: se izloča iz mastocitov (podaljšana koagulacija)

184

- 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

185

Anafilaktični šok-klinični znaki

- klinični znaki so večinoma posledica delovanja
histamina
- največ histamina in serotoninina je tkivnih
bazofilnih, bazofilnih levkocitih, trombocitih,...
- mastocitov je največ prebavnem traktu, koži,
dihalih
- klinična manifestacija predvsem s strani
omenjenih organskih sistemov

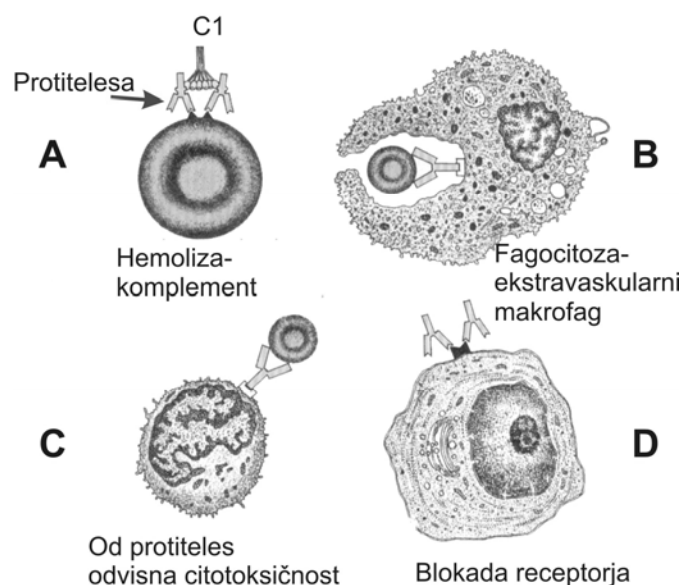
186

Desenzibilizacija

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

187

Tip II preobčutljivostnih reakcij - tkivno specifične reakcije; mehanizem nastanka



188

Tri najpomembnejše oblike citotoksične reakcije (tip II):

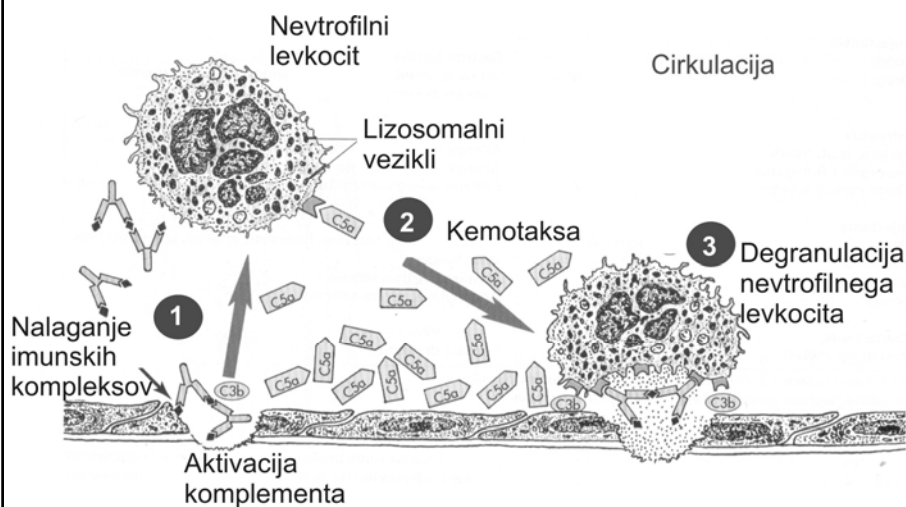
- izoimunizacija (transfuzija, transplantacija);
- hemolitična anemija novorojencev (Rh faktor: fetus Rh⁺, mati Rh⁻); ali po porodu-prehod fetalnih eritrocitov v cirkulacijo) transfuzija (izohemaglutinini)
- blage anemije, levkopenija, trombocitopenija: dajanje heterolognih ali homolognih serumov pri zdravljenju
- ekvidi: mula, mezeg- citotoksična protitelesa v kolostrumu-velika razlika v antigenih (hemolitična anemija); pri govedu, prašičih je ta tip hemolitične anemije zelo redek
- avtoimuna (avtoprotitelesa); avtoimuna hemolitična anemija, Hashimoto tiroiditis (protitelesa proti ščitnični peroksidazi), idiopatična trombocitna purpura (specifični antigeni)

Protitelesa proti hormonskim receptorjem (tip V preobčutljivostnih 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 metaboliti-se vežejo predvsem na PM npr. eritrocitov in trombocitov-tarča za tip II preobčutljivostne reakcije

189

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



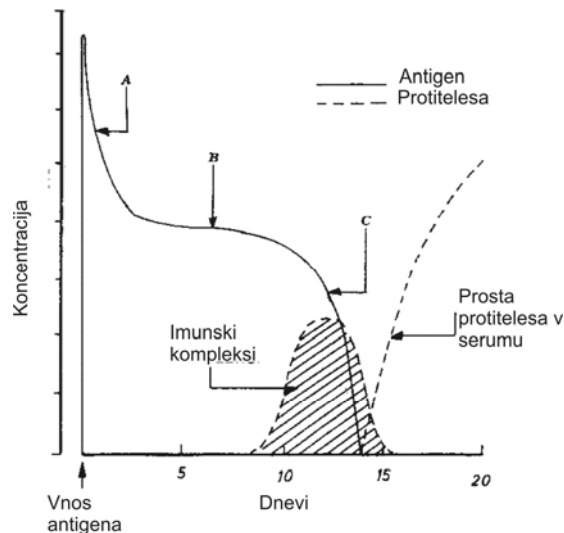
190

- **Arthusova reakcija:** je oblika alergične vnetne reakcije prvič opisana 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
- zmanjšana količina komplementa v plazmi (diagnostika, ločevanje ostalih treh preobčutljivostnih reakcij: koncentracija komponent komplementa je normalna)¹

Primeri 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.....
 - 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)
 - vztrajanje antigena in slab humoralni odgovor; virusni hepatitis
- Pri ljudeh:
 - Raynaud fenomen: precipitacija imunskih kompleksov v periferni cirkulaciji pod vplivom nizkih temperatur
 - spremembe v vseh tkivih!

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



193

Tip IV preobčutljivostne reakcije

Primarna vloga v patogenezi imajo senzibilizirani limfociti

Vključena sta lahko dva tipa T celic:

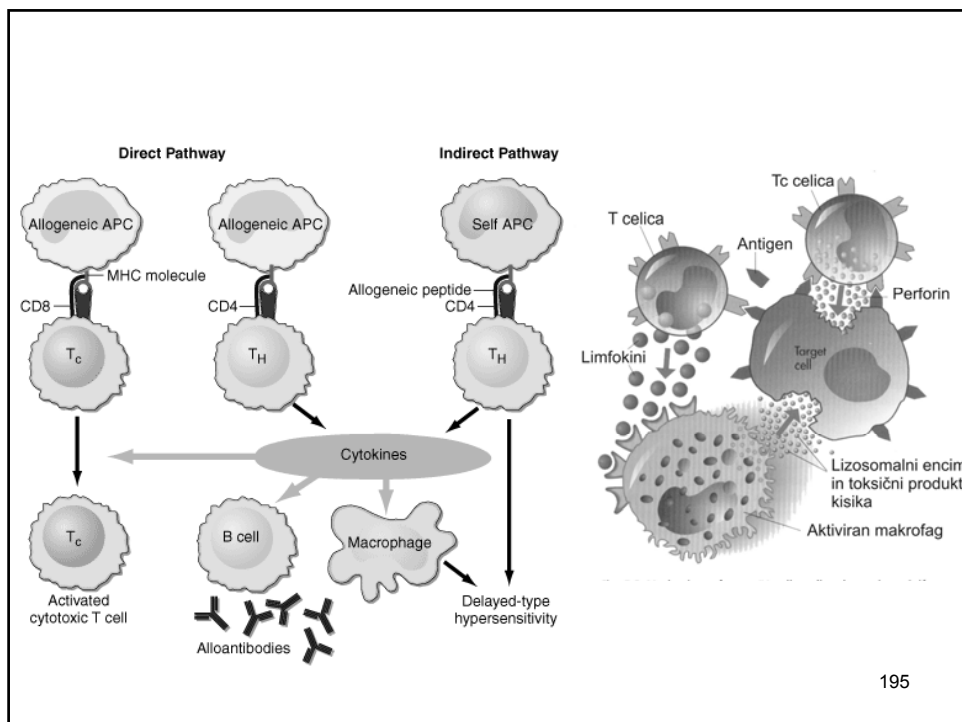
- citotoksični limfociti (Tc); neposredno uniči tarčo
- limfociti, ki producirajo limfokine (Th-CD4); aktivacija makrofagov, sproščanje lizosomskih encimov,...

Klinični primeri:

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

Pasivno se lahko prenese samo s senzibiliziranimi limfociti!

194



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,...)

196

Alergija na zdravila

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

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

197

Preobčutljivost (alerģija) – imunološki mehanizmi poškodbe tkiv

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

198

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) |
|-------------------|--------|---------------------------|

199

Avtoimunost

- motnje v toleranci
- npr. pogosto po različnih infekcijah (streptokoki skupine A-pri ljudeh; revmatično obolenje srca)
- 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), revmatoidni artritis,...
- Avtoimuna reakcija: lahko koristna pri odstranjevanju poškodovanih celic in njihovi ostanki (npr. kronične infekcije, opekline,...)

200

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
- spremembe v antigenih eritrocitov pri npr. babeziozi in anaplazmozi goveda

• Skriti lastni antigeni

- CNS, 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, ...

Navzkrižni antigeni (molekularna mimikrija):

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

Spremembe v imunološkem sistemu:

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

202

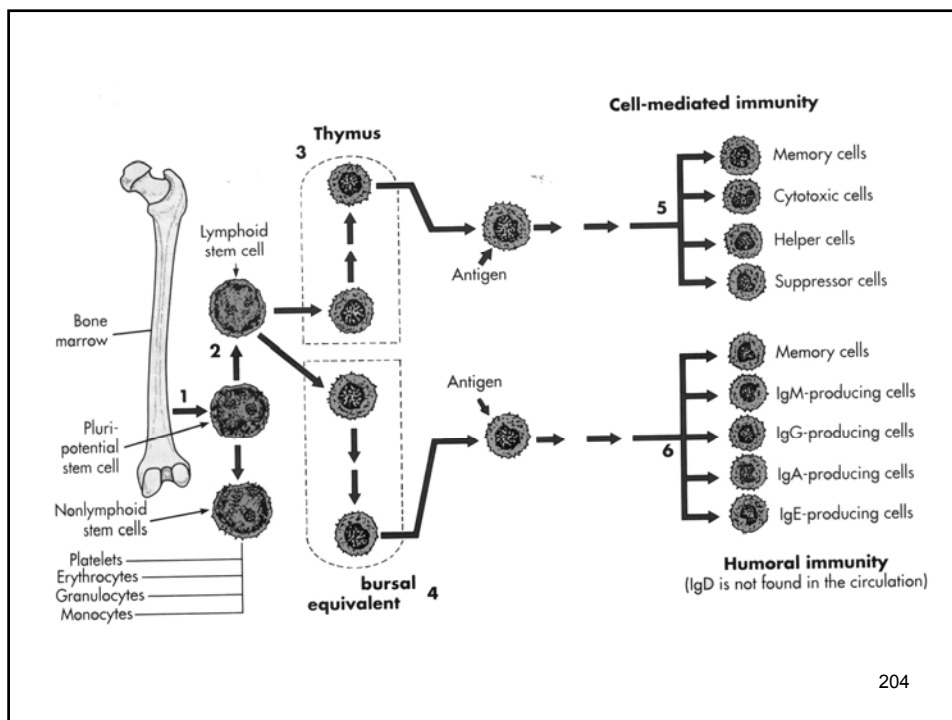
Sindrom pomanjkljive (defecitarne) imunosti

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

Prirojene motnje imunosti

- selektivno pomanjkanje IgA: (psi)
- prirojena agamaglobulinemija (Brutonova bolezen); infekcije 9 mesecev po rojstvu (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

203



204

- **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 tretira)
- **Prirojena zmanjšana sinteza Ig (IgG₂) rdeče dansko govedo**
 - nagnjenost k infekcijam (pjučnice, mastitisi)
- **Kombinirana pomanjkljiva imunost (žrebci-arabec)**
 - kombinirana: oslavljen celični in humoralni odgovor (pasivna imunost - preživi do 4. meseca starosti)
 - (mehanizem: mutacija receptorja za IL-2 (psi), mutacija katalitične enote DNA odvisne-protein kinaze: vloga v V(D)J rekombinaciji)
- **Zmanjšana adhezija levkocitov (holštajn-frizijsko govedo)**
 - granulocitopatija avtosomalna napaka (homozigoti ne preživijo);
 - mutacija gena, ki kodira CD18-podenoto β -integrinov-proces²⁰⁵ adhezije

Sekundarne oblike imunske pomanjkljivosti (pridobljene)

- Nezmožnost prenosa ali zmanjšan pasivni prenos protiteles iz kolostruma
- Atrofija limfatičnega tkiva (limfopenija)
 - virusne infekcije (herpesvirus pri konjih, BVD)
 - bakterijske infekcije (mikoplazma sp; paratuberculosis)
 - fiziološki stres pri porodu
 - toksini (tetrakloretilen, mikotoksini)
- Splošna supresija imunskega sistema:
 - glukokortikoidi (limfopenija)
 - pomanjkanje Zn, pantotenske k., vit. E

206

Nespecifična supresija imunološkega sistema (pridobljena)

Nekatera fiziološka in patofiziološka stanja, ki prispevajo k imunosupresiji:

- nosečnost
- infekcije (npr. TBC)
- maligna obolenja (levkemija)
- stres (emocije, fizični stres)
- pomanjkljiva prehrana
- diabetes
- staranje?
- ciroza (alkohol)
- imunosupresivno tretiranje s kortikosteroidi, citotoksična zdravila, ionizirajoče sevanje
- anestezija?

207

Nutricijska supresija imunološkega sistema

- pomanjkanje kalorij in beljakovin vodi zmanjšane funkcije 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

208

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 (zmanjša humoralni odgovor proti bakterijam – *Staphylococcus aureus*, skupina A streptokokov); smanjša nivo IgM, opsonini ↓

209

Supresija imunskega odgovora kot posledica stresa

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

210

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.v.* ali takoj po rojstvu-imunska toleranca (celice-trajna toleranca, topni antigeni dokler so v organizmu)

211

Vnetje-odgovor organizma na telesno poškodbo

Vnetna reakcija

- kadarkoli pride do poškodbe 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)

213

Znaki akutnega vnetja

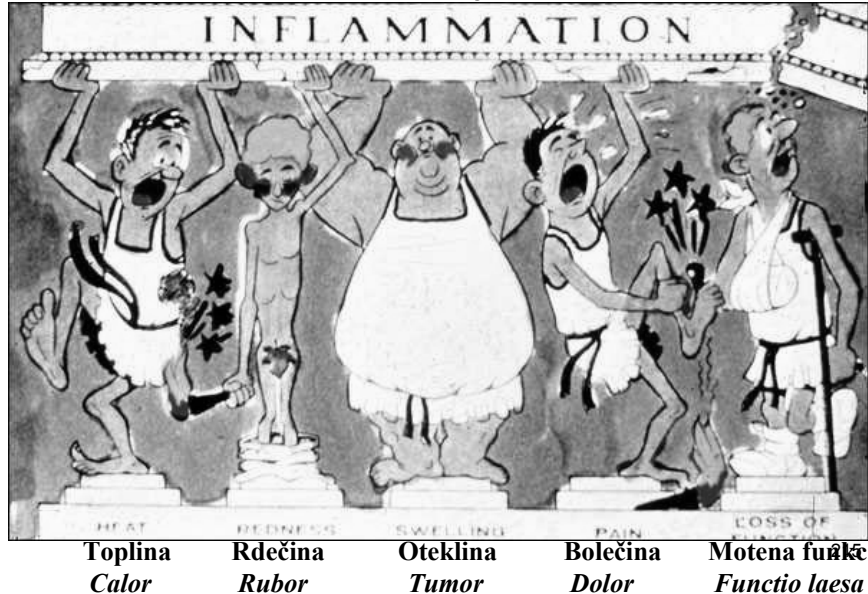
- akutno vnetje je trenutni odgovor organizma na poškodbo ali celično smrt
- pred 2000 leti opisani najpomembnejši znaki vnetja (Celzus):
 - rdečina (*rubor*)
 - toplina (*calor*)
 - bolečina (*dolor*)
 - oteklina (*tumor*)

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)

214

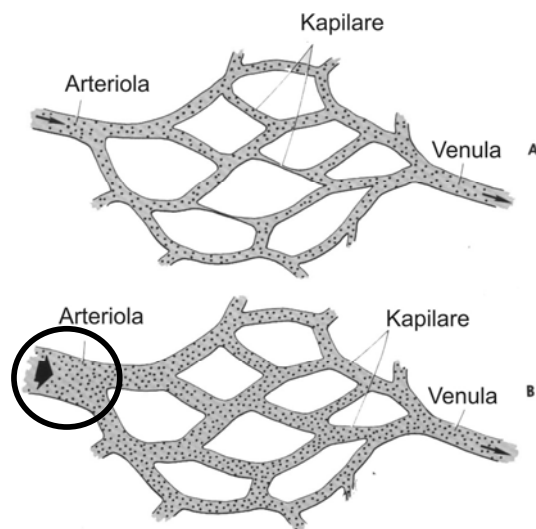
Najpomembnejši znaki akutnega vnetja



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



217

Toplina (*Calor*)

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

218

Bolečina (*Dolor*)

Pomembnih je več dejavnikov:

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

219

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 exudat
- na začetku je predvsem tekočina, zatem pa levkociti,...
- posledica prehoda je: edem, bolečina, zmanjšana funkcija organa

220

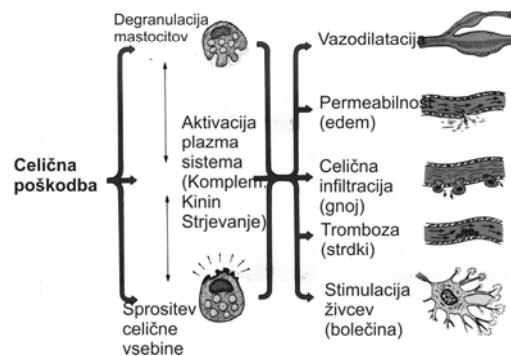
Motena funkcija- *functio laesa*

- Motena funkcija organa:
 - artritis
 - pljučnica
 - nefritis
 -

221

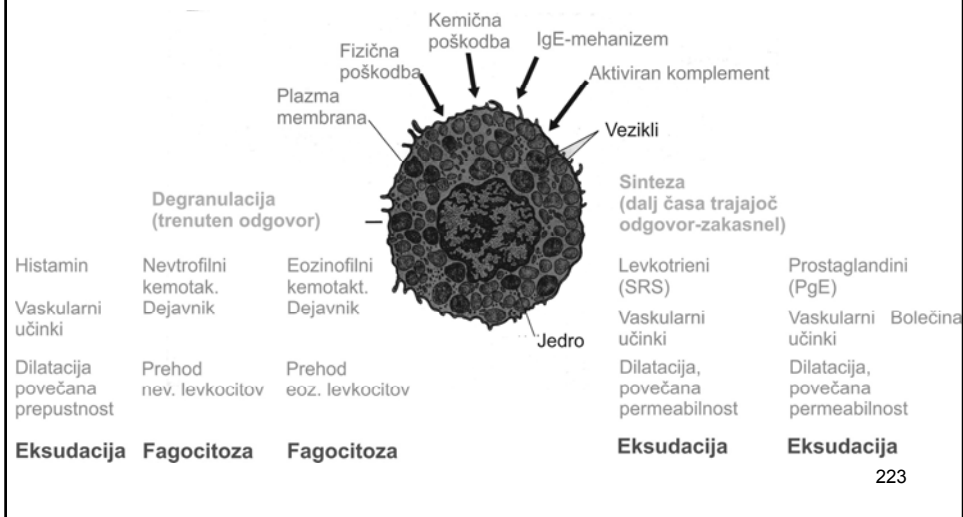
Akutni vnetni odgovor

- Žilna reakcija (hemodinamske spremembe)
- Celična faza



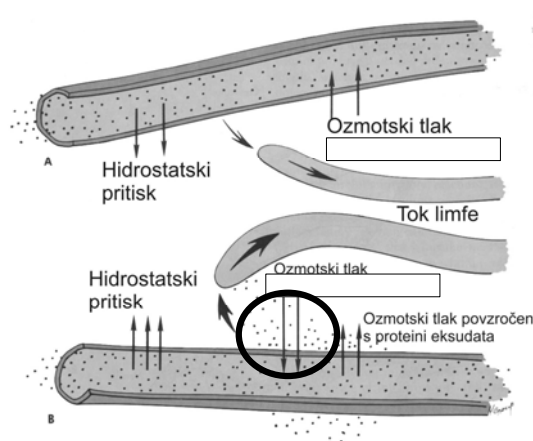
222

Učinki degranulacije in sinteze mastocitov



Vnetje - aspekt prehoda tekočine

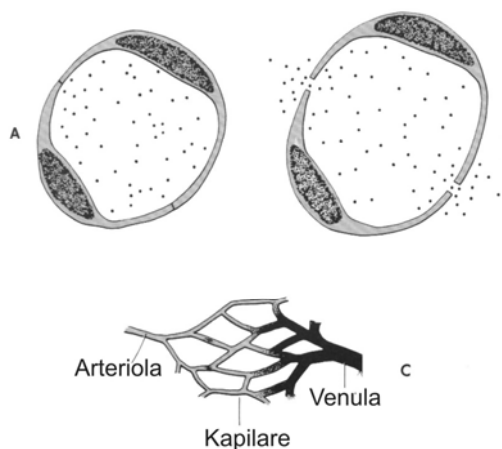
- ravnotežje sil pri prehodu tekočine med telesnimi oddelki



- 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
- sprememba ozmotskega ravnotežja (intra/ekstravaskularno)
- prehod tekočine in razvoj vnetnega edema
- dodatno-dilatacija arteriol - večji dotok in polnjenost-povečan intravaskularni tlak-povečan hidrostatski tlak-prehod tekočine v intersticij
- prehod se zgodi v največji meri postkapilarno-postkapilarne venule!

225

Mehanizem povečane žilne propustnosti pri akutnem vnetju



26

Limfna 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)

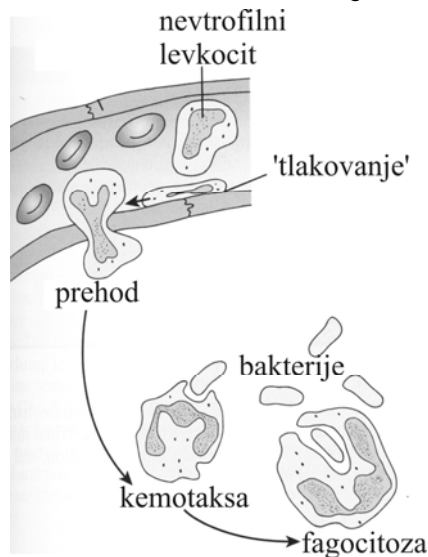
227

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 histamina, kininov, levkotrienov, IL-1, ...)
- migracija levkocitov v intersticij (ameboidno gibanje)
- prehod v nekaj minutah (milijoni v relativno kratkem času - nekaj ur)

228

Pretok krvi in celični fenomen v akutnem vnetju



229

Kemotaksa

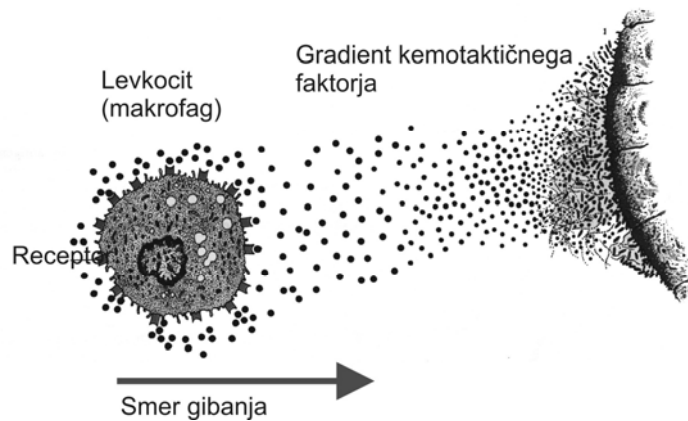
- Ko levkociti zapustijo žilo je gibanje usmerjeno proti različnim biokemičnim signalom (kemotaksa)

Kemotaktično lahko delujejo npr.

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

230

Kemotaksa



231

Posredniki vnetja (mediatorji)

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

232

Posredniki vnetja

- vazoaktivni amini: histamin, serotonin
- komplement - C1-9 liza celic, opsonini
- 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, inhibicija vnetja
- Ostali:
 - H₂O₂, NO, lizocim, kisikovi prosti radikali...

233

Razdelitev posrednikov vnetja glede na funkcijo:

- vazoaktivni, kontrakcija GMC: histamin, prostaglandini, levkotrieni (LTC₄, LTD₄-SRS),
- kemotaktični: PAF, fragmenti komplementa
- aktivacija komplementa in sistema strjevanja krvi: proteaze v plazmi
- reaktivne molekule in citokini: v primeru sproščanja v zunajcelični prostor lahko poškodujejo okolno tkivo

234

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 permeabilnost postkapilarnih venul, konstrikcija GLMC v velikih žilah-večji dotok krvi v mikrocirkulacijo

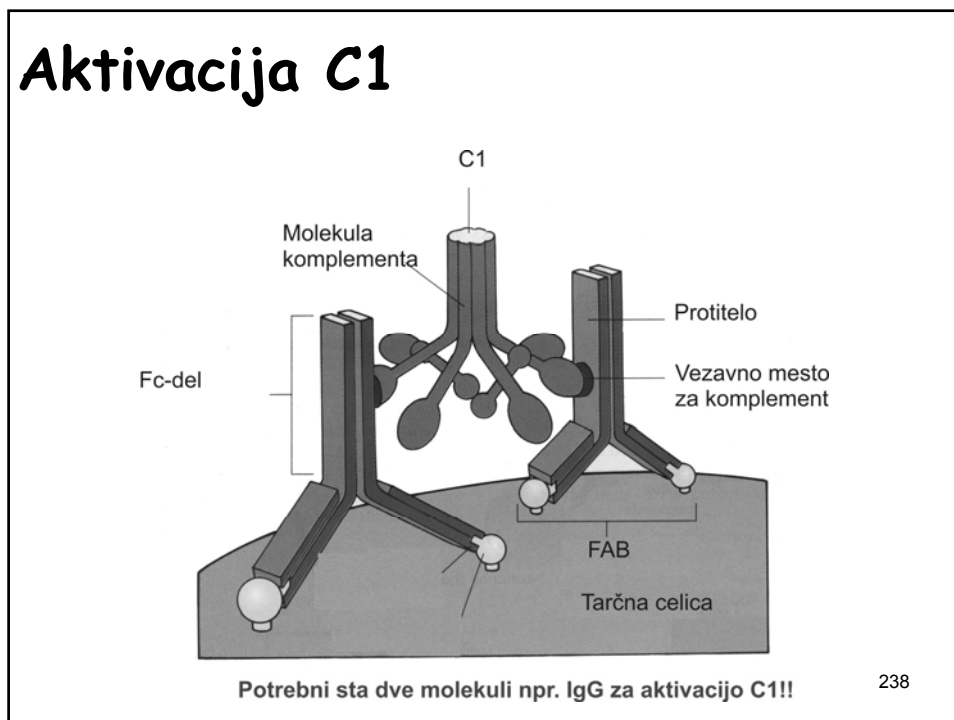
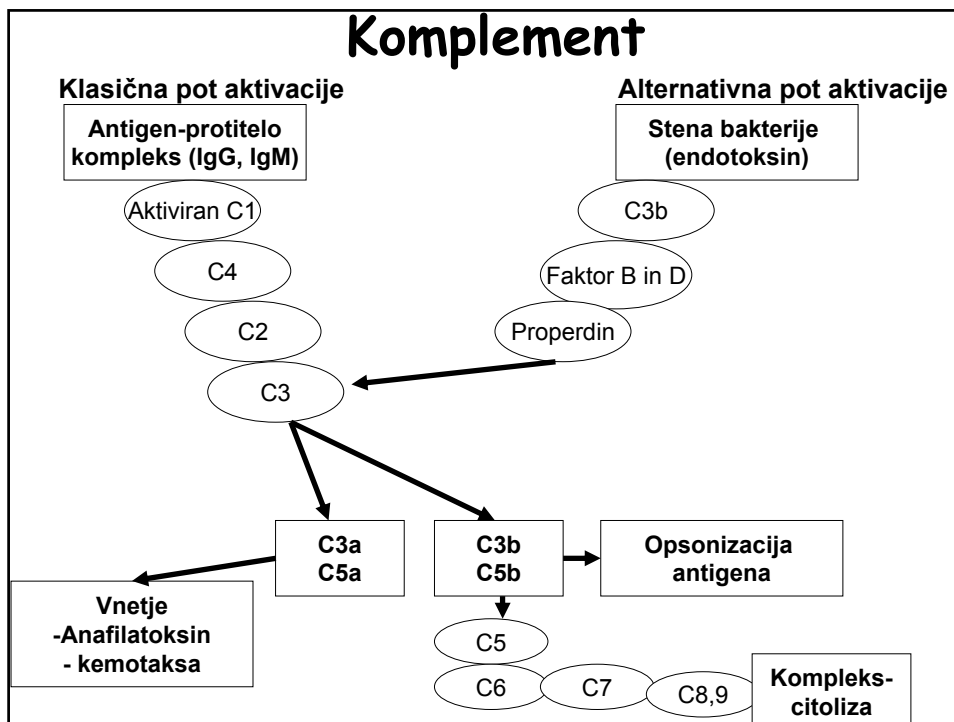
235

Faktorji plazme

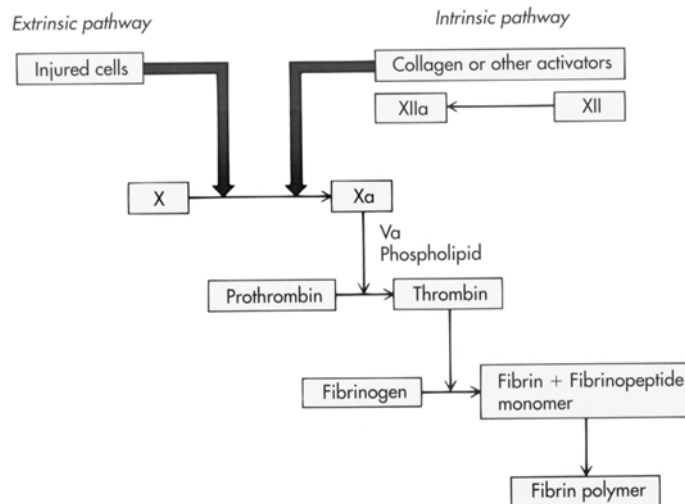
Trije sistemi, ki so pomembni 'mediatorji' vnetja:

- komplement
- sistem koagulacije
- kinin sistem

236



Sistem strjevanja krvi



- fibrinozni 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

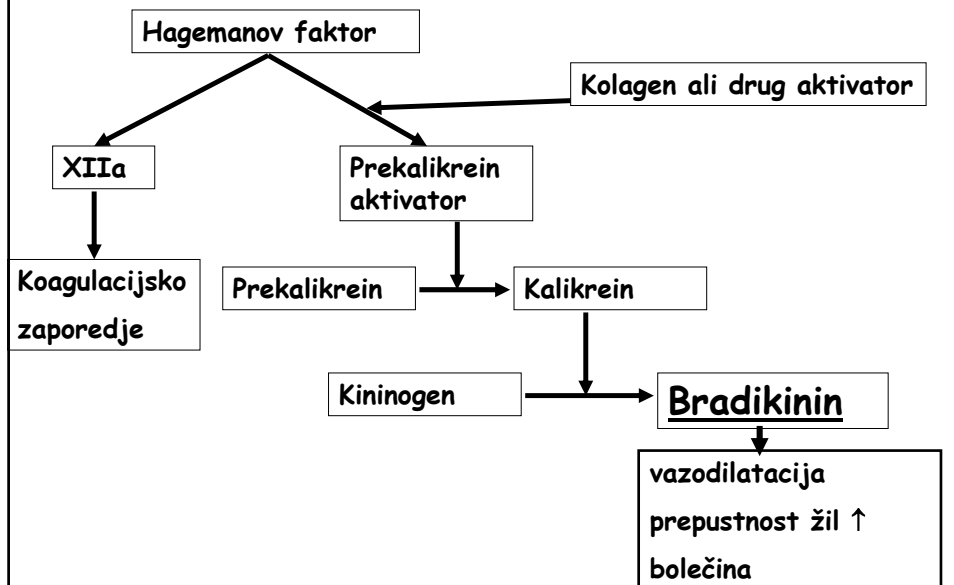
Aktivacija sistema:

- kolagen, proteaze, plasmin, bakt. endotoksini

Po aktivaciji nastanek dveh nizko molekularnih peptidov (fibrinopeptida)-delujeta kemotaktično-nev. levkociti.

240

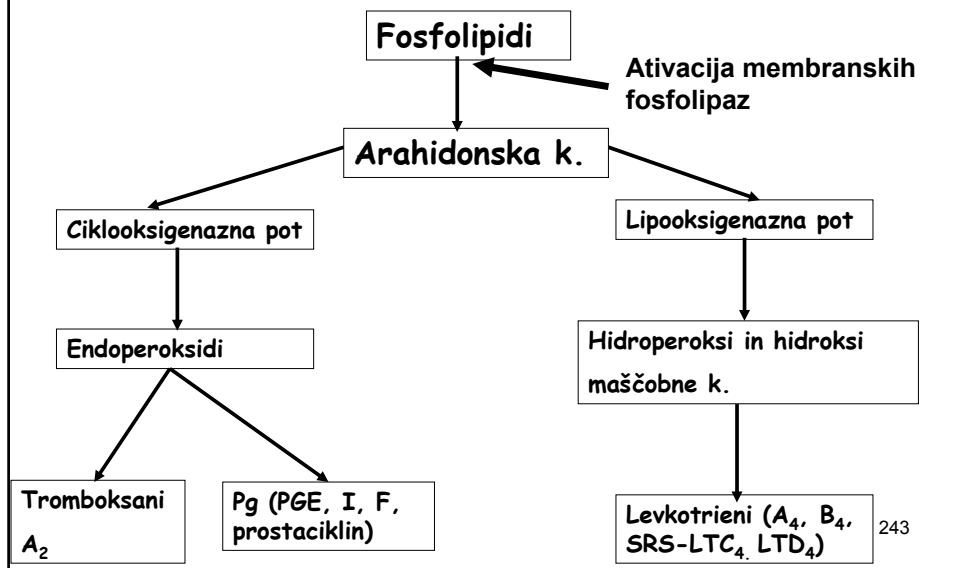
Kinin sistem



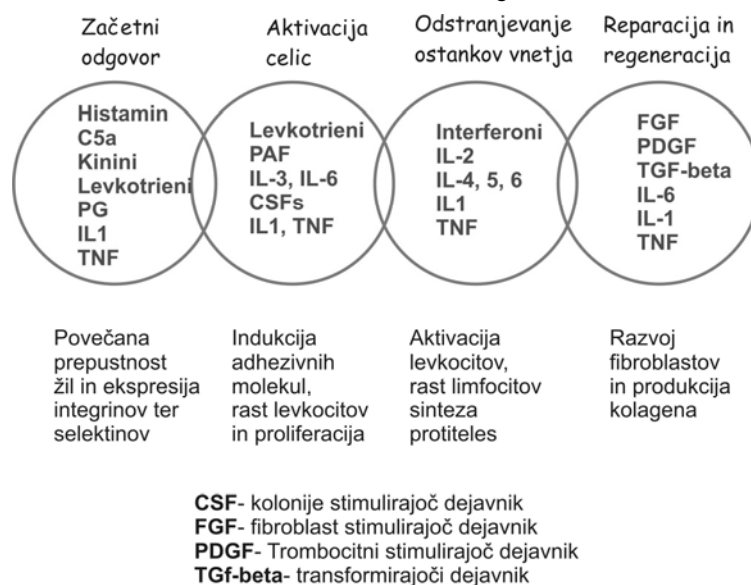
Učinki bradikininina:

- dilatacija žil
- bolečina
- ektravaskularna kontrakcija GLMC
- povečana prepustnost žil
- kemotaksa-levkociti
- skupaj s PG - retrakcija endotelijskih celic
- Najverjetneje pomemben v kasnejši fazi vnetja

Metaboliti arahidonske kisline



Mediatorji vnetja v posameznih fazah vnetja



Celične komponente vnetja

245

Levkociti

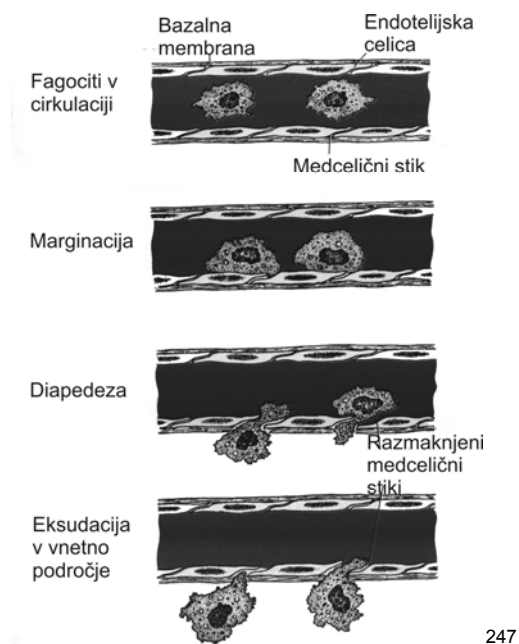
- granulociti, monociti, limfociti
- v vnetno področje prihajajo na podlagi kemotakse (ne naključno!)

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)

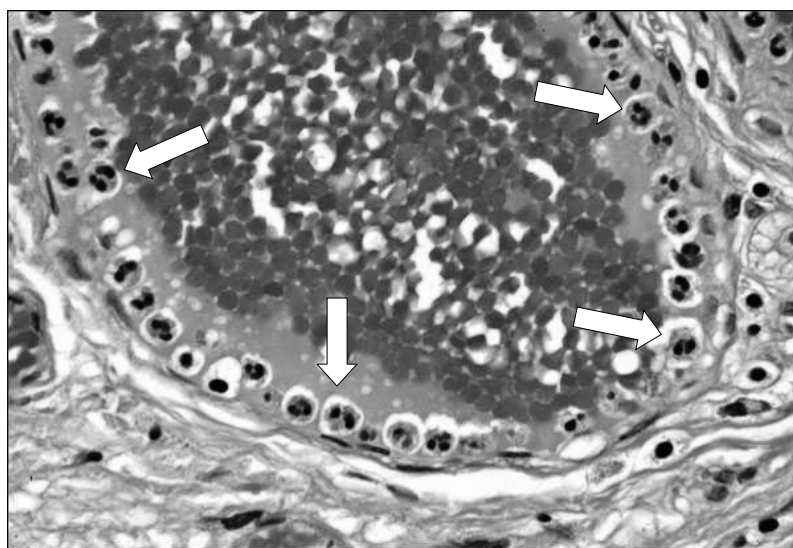
246

Diapedeza fagocitov



247

Marginacija levkocitov



248

Funkcija fagocitov

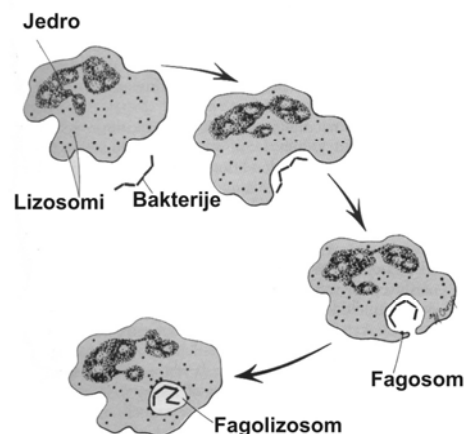
Razlika med makrofagi/monociti in nevtrofilnimi levkociti:

- 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 tuje materiala

249

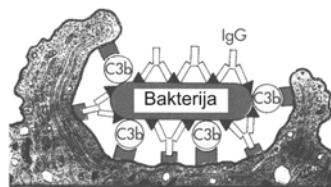
Uničenje živega mikroorganizma

- sprememba pH po endocitozi (3,5-4)
- antibakterijske snovi v fagocitotni vakuoli
- proizvodnja antibakterijskih snovi (npr. vodikov peroksid, metaboliti O_2 , NO)
- kationski proteini
- lizocim in elastaza-mokopeptidi 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?)



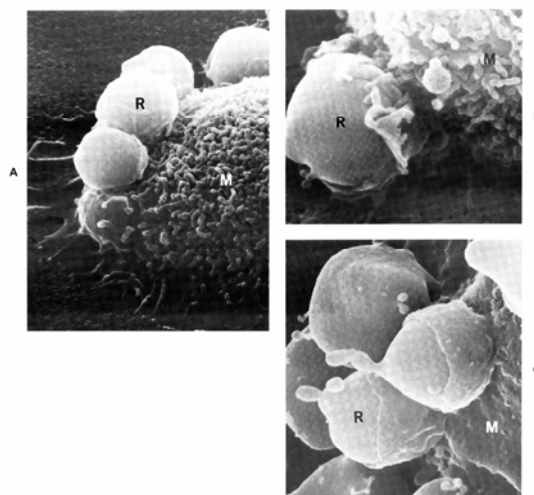
250

Fagocitoza opsonirane bakterije



251

Stopnje fagocitoze



252

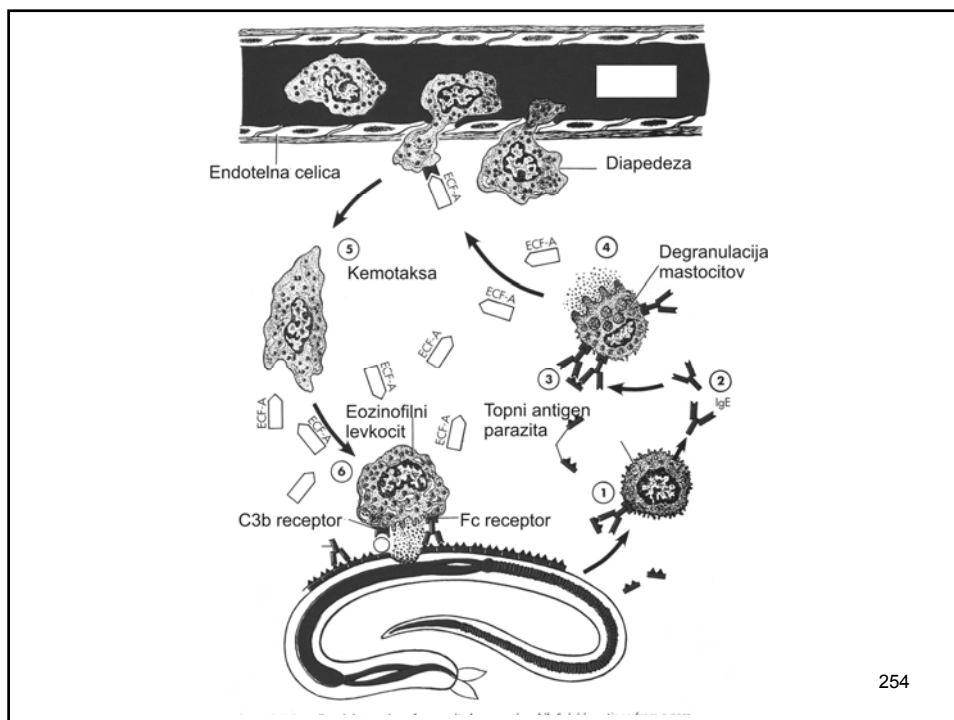
Eozinofilni levkociti

- 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

253



254

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),
metabolizem Hb!

255

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

256

Celični produkti makrofagov

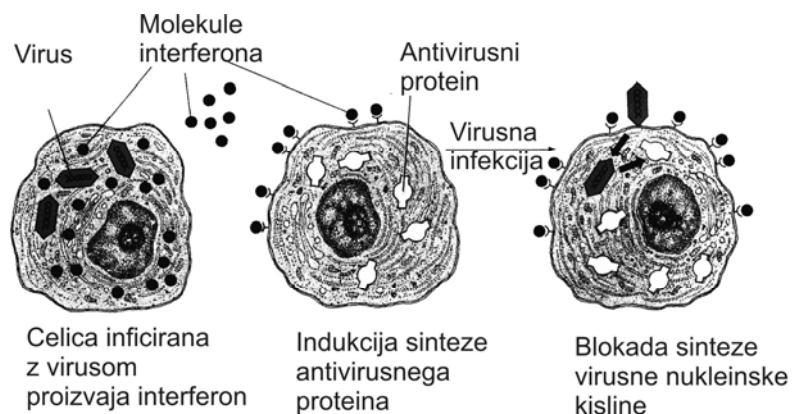
Vnetni citokini

- **TNF (makrofagi):** predvsem pri okužbi z *G-* bakterijami
 - povečana ekspresija adhezijskih molekul na endotelu (emigracija nevtrof. levkocitov)
 - delovanje na hipotalamus (povišana telesna temp.)
 - 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 (limfocitni makrofag inhibitor faktor):** prepreči 'odhod' makrofagov z vnetnega področja
- **MAF:** (poveča fagocitno aktivnost makrofagov)

Interferoni: virusne infekcije

257

Mehanizem delovanja interferonov



258

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)

259

Trombociti

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

260

Oblike vnetja

Glede na:

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

Trajanje vnetne reakcije:

- akutna (faza aktivne eksudacije)
- subakutna (eksudacija je prisotna, zgodnja faza reparacije)
- kronična (eksudacija in očitno prisotna napredujoča reparacija)

261

Vloga eksudata

- 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)

262

'Brezcelični' eksudati

263

Serozni eksudat

- pogost na začetku vnetja ali pri blagem vnetju
- serozni eksudat (prisotne so beljakovine in levkociti v majhnem številu) npr. žulj
- 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

264

Fibrinozni eksudat

- ekstravazat vsebuje precej fibrinogena
- konverzija 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

265

Celični eksudati

266

Eksudat bogat z nevtrofilnimi levkociti

- pogost je purulenten 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)
- gnoj sestoji iz: polimorfonuklearnih nevtrofilnih levkocitov (živi, mrtvi, dezintegrirani), presnovljeno okolno tkivo, tekočinski eksudat, pogosto bakterije²⁶⁷

- 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*,...
- gnojno difuzno vnetje (flegmona-flegmonozni proces)

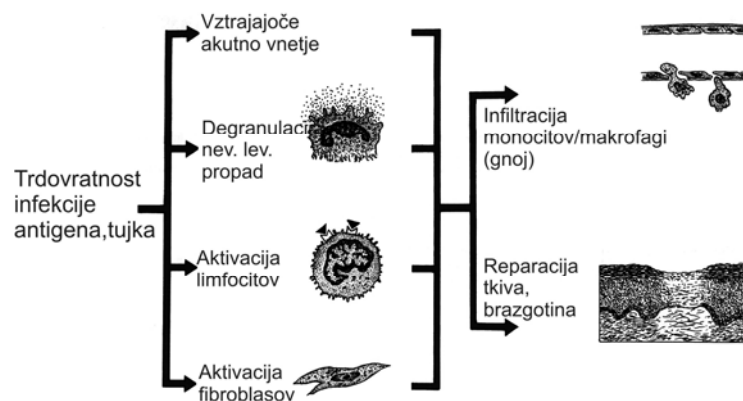
268

Mešan eksudat

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

269

Kronično vnetje



- nespecifično kronično vnetje
- granulomatozno vnetje

270

Granulomatozno vnetje

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

271

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)

272

Regenerativna sposobnost tkiv

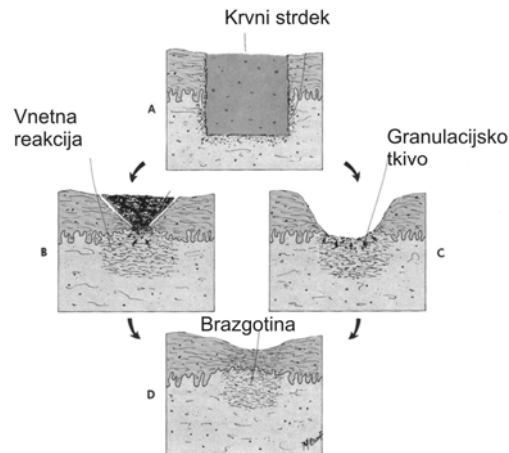
- epitelna tkiva- koža, sluznice, ledvični kanalčki, epitelij žlez-dobra regeneracija
- mišice-slaba regeneracija
- srčna mišica-ni regeneracije
- nevroni CNS-ni regeneracije

273

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, hematoma, 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

275

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
 - remodeliranje brazgotine

276

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)**

277

- **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 na mesto vnetja)**
- **energija-glukoza (ATP-fagocitoza, kemotaksa, znotrajcelično uničenje antigena); diabetes-infekcije (poškodovana mikrocirkulacija, glikoziliran Hb-večja afiniteta do O₂)**

278

Disfunkcija v času rekonstruktivne faze

- Zmanjšana sinteza kolagena
 - pomanjkanje vit. C
 - kofaktorji: Fe, Mg, Cu, Ca,...
- Prekomerna sinteza kolagena: keloid
- Nezadostna epitelizacija:
 - protivnetna zdravila
 - hipoksemija
 - ionizirajoče sevanje
 - pomanjkanje Zn
 - čiščenje ran (fiziološka raztopina (povidon, peroksid-upočasnita epitelizacijo-izsušita) ²⁷⁹

- 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

Sistemiški vidik akutnega vnetja

Povišana telesna temperatura (primarno IL-1, $\text{TNF}\alpha$, IL-6, interferon)

- produkcija v nevtrofilnih levkocitih in makrofagih po fagocitozi, izpostavitvi bakterijskim toksinom ali kompleksom antigen-protitelo

Koristi povišane telesne T za organizem:

- zmerno povišanje-nekateri 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 ²⁸¹ 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 $\text{TNF-}\alpha$ na CNS
- **SIRS** (sepsa in septični šok); je resna sistemska manifestacija vnetja

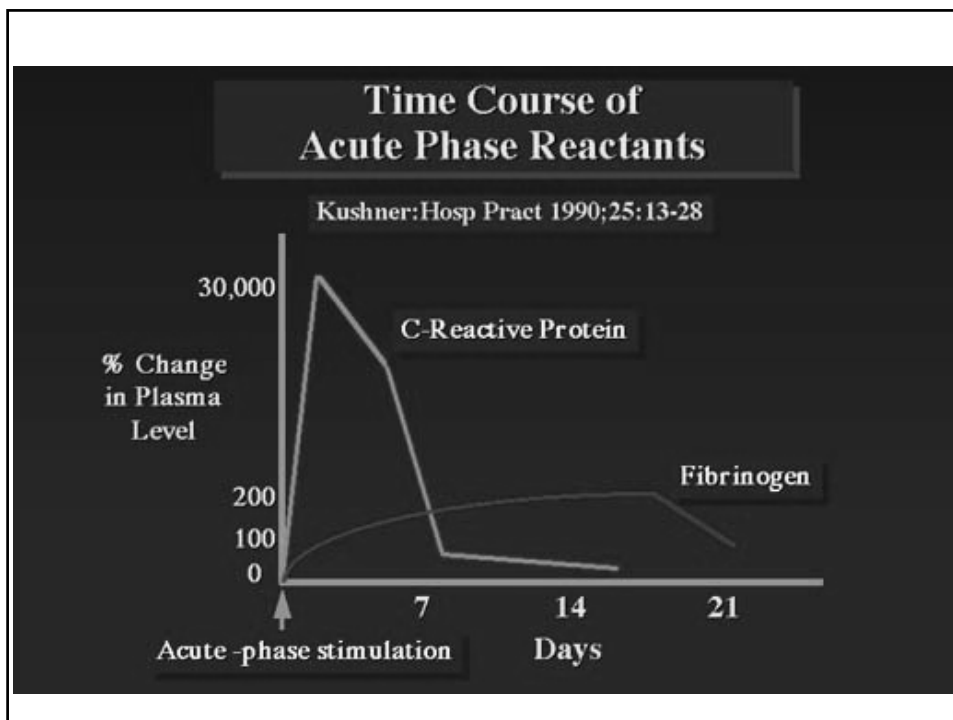
282

Spremembe v cirkulacijskih proteinih pri vnetju

283

Funkcija	Zvečane vrednosti	Zmanjšane vrednosti
Faktorji koagulacije	fibrinogen protrombin faktor VIII plazminogen	
Inhibitorji 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

284



Zapleti pri vnetni reakciji in celjenju- novu patološko stanje

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

Stres in splošni adaptacijski sindrom

Definicija stresa in stresorji

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

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

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

Dve vrsti stresorjev:

- 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)

288

Inzulti odgovorni za stres-stresorji

- kemični, biološki, fizikalni
- strah (ločevanje mladičev od samice)
- izolacija živali
- motnje v strukturi-hierarhiji, transport
- prevelike skupine živali (veliko živali na m²)
- infekcije, opekline, kronična vnetja



Stresorji

Akutna izpostavljenost:

- transport, lakota, žeja, porod, odstavev, kastracija, vakcinacija,...

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

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 limfoidnih struktur
 - razvoj krvavečih razjed v sluznici želodca in dvanajsternika

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

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

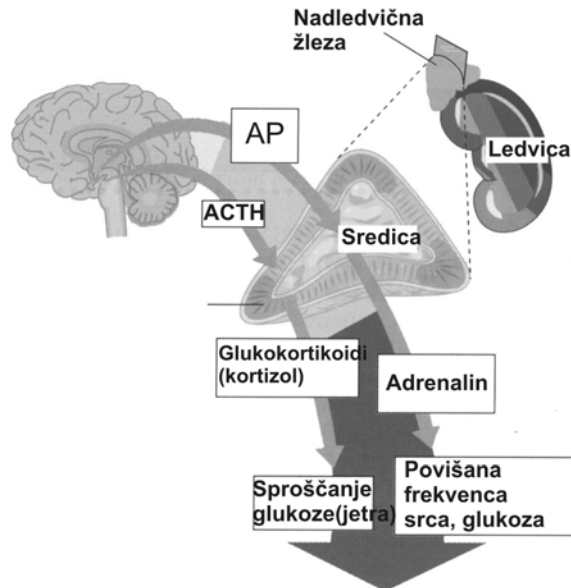
291

Tri stopnje v razvoju SAS

- alarmna reakcija (izzvan CNS, mobilizacija obrambnih 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)

292

Alarmna reakcija



293

Adaptacijska faza

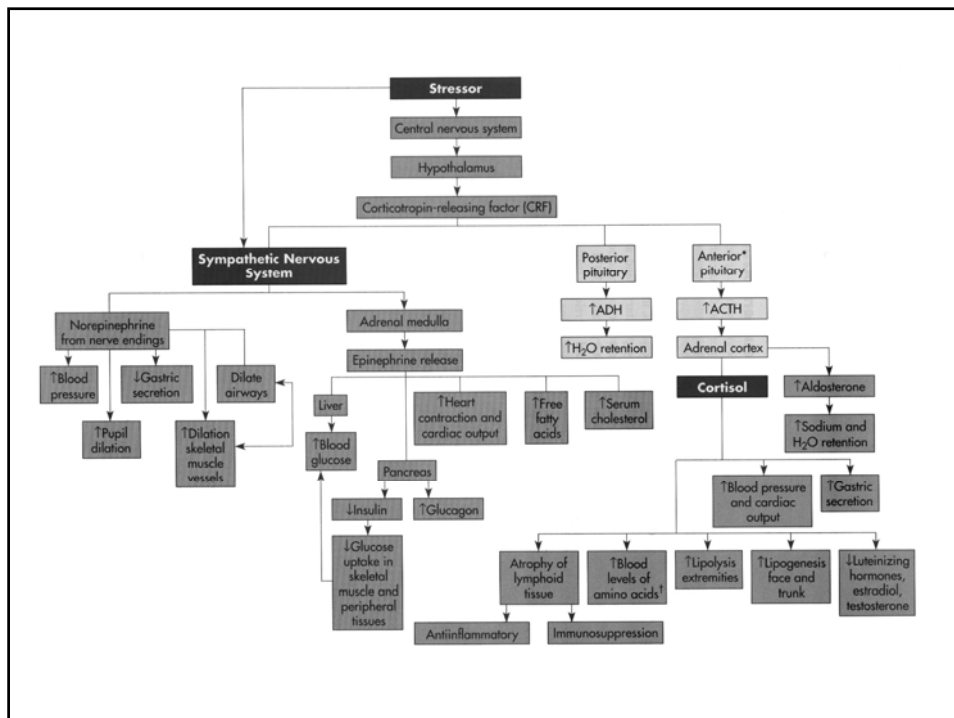
Se začne z 'delovanjem' hormonov nadledvične žleze (kortizol, adrenalin, noradrenalin)

294

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. kardiovaskularna obolenja - 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,...

295



Faza izčrpanja

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

297

Fiziološki stres

- je kemična ali fizikalna motnja v celični ali tkivni tekočini povzročena s 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 organizma)

298

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 povzročijo fiziološki stres

299

Homeostaza kot dinamično stacionarno stanje

- mehanizmi- konstantna sestava
- homeostaza ne pomeni konstantne sestave
- dinamično ravnoesje-bolj primeren izraz za homeostazo (npr. zaloge maščobe 'konstantne': sestava se spreminja!)
- stresorji povzročijo spremembo dinamičnega ravnoesja 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*

300

Stresni odgovor

- **psihonevroimunološka regulacija**
 - zavest (psiha)
 - CNS (nevro)
 - imunološka (obramba organizma)
- **imunski sistem je integriran z ostalimi fiziološkimi procesi in je občutljiv na spremembe v delovanju CNS in endokrinega sistema**
- **reprodukcija, rast in ščitnični hormoni so inhibirani v času stresa (ohranjevanje energije)**

301

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)**

302

1) Kateholamini

- adrenalin potuje v jetra in skeletne mišice in se hitro metabolizira
- ostala tkiva učinki prek simpatične stimulacije
- ne prehaja krvno možganske bariere (lokalna sinteza kateholaminov)
- vpliv na tkiva prek:
 - 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

303

Fiziološki učinki kateholaminov

- **Možgani:**
 - povečan pretok krvi
 - povečan metabolizem 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

304

- **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

305

2) Kortizol (hidrokortizon)

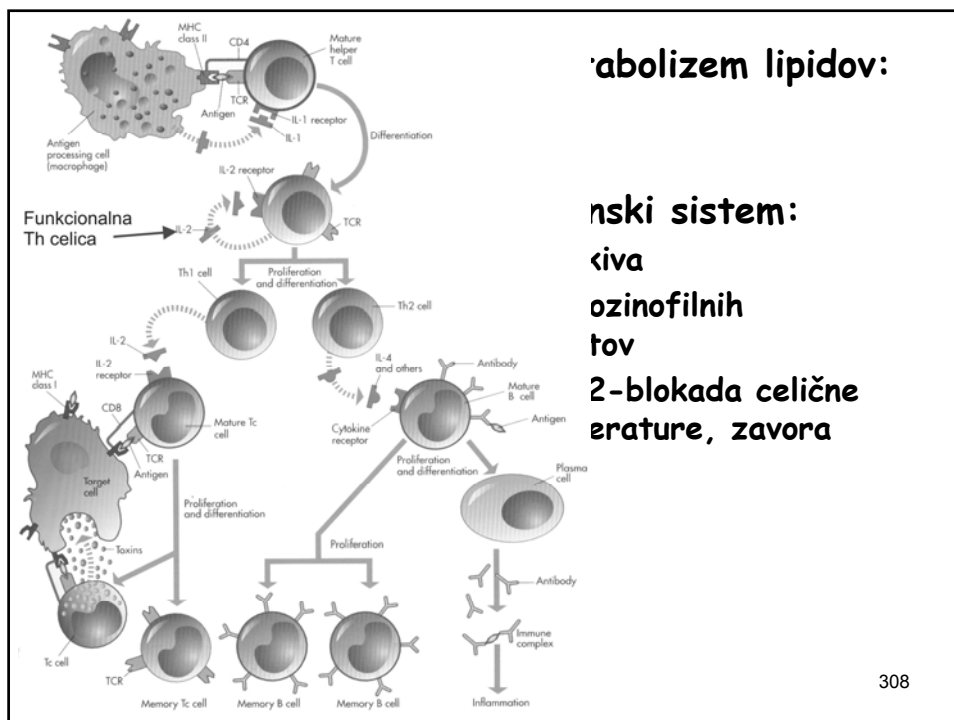
- Prib. 8 % prostega v plazmi-biološko aktiven del
- Fiziološki učinki kortizola:

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

306

- **Učinki kortikosteroidov na vnetne reakcije:**
 - zmanjša število cirkulacijskih 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

307



308

- **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

309

Kortizol

- **Izločanje je koristno?**
 - zaradi glukoneogeneze-zagotavljanje dovolj velike koncentracije glukoze (CNS!)
 - 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

310

Ostali hormoni (nevroendokrina regulacija)

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

311

- Prolaktin:
 - povečan v hujših stresnih situacijah (npr. kirurški posegi)
 - vpliva na metabolizem lipidov, sladkorjev in proteinov
 - na nekaterih razredih limfocitov so receptorji za prolaktin
- Spolni hormoni:
 - testosteron: (sekundarni spolni znaki, libido)
 - koncentracija v stresnih situacijah pade
 - deluje imunosupresivno
 - estrogeni: povečana odpornost na infekcije in avtoimuna obolenja

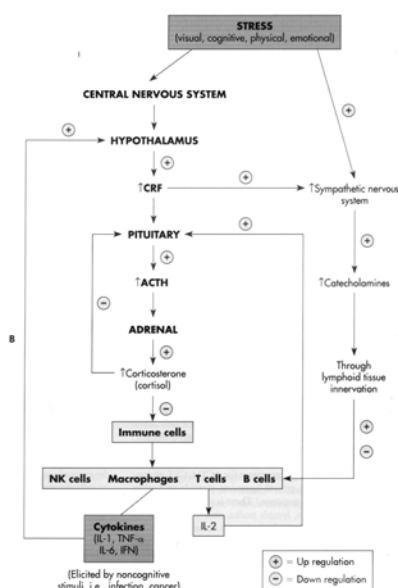
312

Vloga imunskega sistema

- mnoga imunska stanja in obolenja so združena s stresom
- specifični stres-induktivni mehanizem ni jasno poznan
- neposredni učinki CNS in neuropeptidov 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,...)
- prisotna je neposredna inervacija vranice, timusa, limfnih vozlov,...
- citokini vplivajo na živčno in endokrine funkcije posredno in neposredno

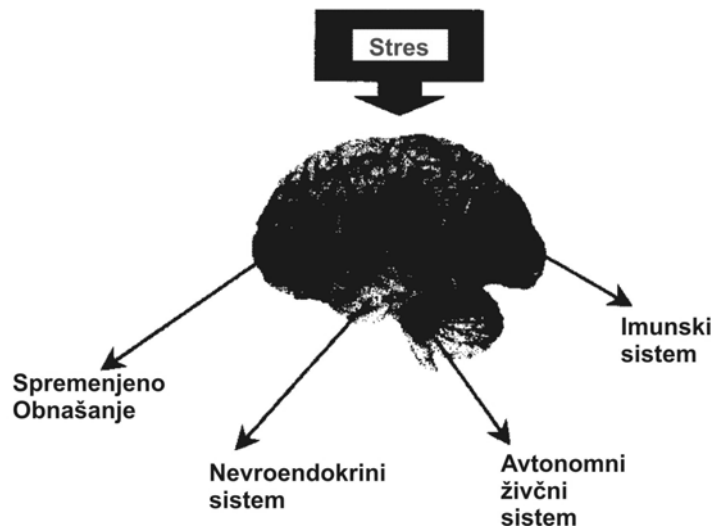
313

Interakcija med živčnim/imunskim/endokrinim sistemom



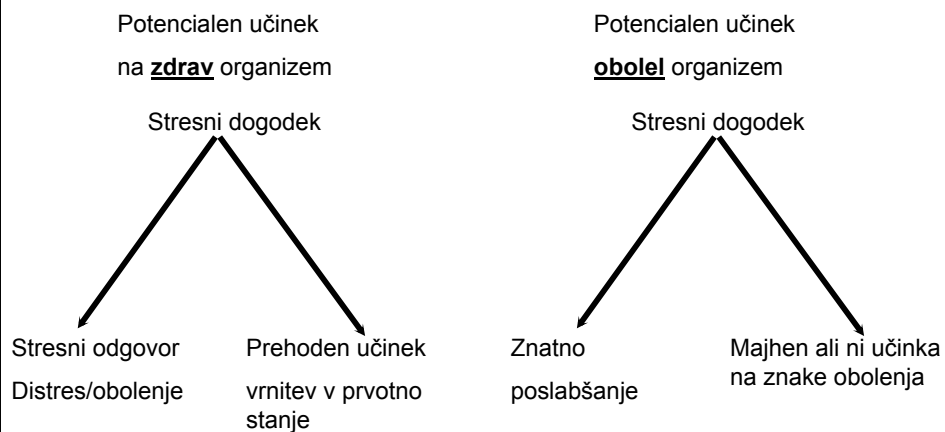
314

Splošni tipi biološkega odgovora v boju živali s stresom



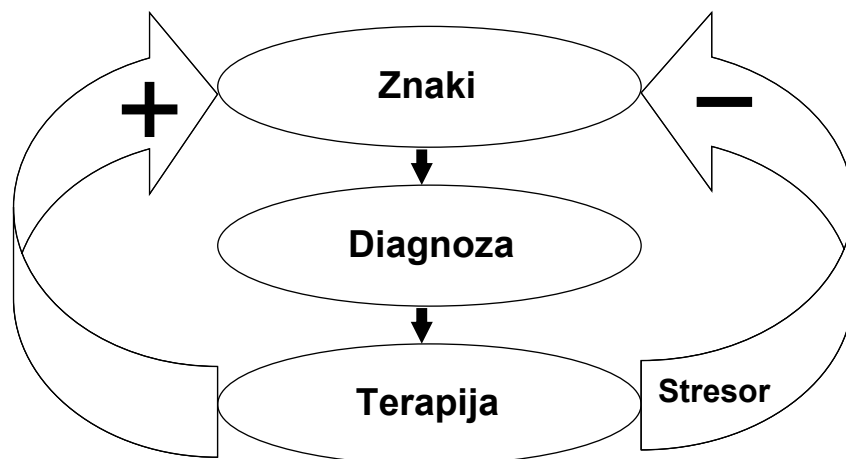
5

Rezultat je odvisen od mnogih dejavnikov



316

Diagnostika, terapija-kot stresni dogodek



317

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	gastrointestinalni sistem	- 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	centralni živčni sistem	- utrujenost in depresija ³¹⁸ - nespečnost

PATOFIZIOLOGIJA ŠOKA

Kaj je šok?

- akutna, subakutna motnja v cirkulaciji
- neustrezna perfuzija tkiv
- zmanjšanje (motnje) celičnega metabolizma
- 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 tkiva

Vzroki

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

Tkivni pretok je odvisen:

- Sistemskega krvnega tlaka
 - Ta je produkt:
 - srčnega minutnega volumna (večinoma vzrok)
 - perifernega upora
- Znižanje enega ali obeh brez kompenzacije drugega povzroči:
 - hipotenzijo
 - hipoperfuzijo tkiv

321

Motnje v celičnem metabolizmu pri šoku

Zmanjšana poraba O₂

- anaerobni metabolizem (ATP ↓)
- motnje v delovanju črpalk
- AP in MP ↓
- nabiranje Na⁺ v celicah (celični edem); predvsem prizadeto srce in CNS (poškodba membran, sproščanje lizosomalnih encimov, poškodba celic)
- zmanjšan cirkulatorni volumen

Tri pozitivne povratne zveze, ki vplivajo negativno na izrabo kisika

- 1) aktivacija kaskade strjevanja krvi (hud šok)
 - aktivacija vnetnega odgovora (hipoksična okvara črev. sluznice)Prispeva k komplikaciji šoka:
 - DIC (upočasnjena cirkulacija)
 - akut. odpoved ledvic
 - akutni respiratorni distress (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, zmanjšan metabolizem na večjem področju tkiva in večja področje poškodbe
- presnovna acidoza
 - padec pH v krvi - zmanjšana kapaciteta prenosa O_2 , sproščanje lizosomalnih encimov

323

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 metabolizem lahko pospešen (povišana telesna T) ali upočasnen: zmanjšan prehod glukoze v prisotnosti vazoaktivnih toksinov, endotoksinov, histamina, kininov,...

Ostale spremembe

- 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 - oslavljen imunski sistem
- glukoneogeneza (pomanjkanje prot. za reparacijo, replikacijo)
- razgradnja proteinov srčne in respiratornih mišic- oslabljen funkcija oskrbe s O_2

324

Vrste šoka (cirkulatorni 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 (osnovni etiološki mehanizmi)

- 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 melitus, insipidus, obsežne opekline*)
- Distributivni šok (spremembe v razpodelitvi cir. volumna)
 - septični šok, metabolični ali toksični, endokrinološki, mikrocirkulatorni, nevrogeni, anafilaktični

326

Hipovolemični šok-etilogija

Vzroki:

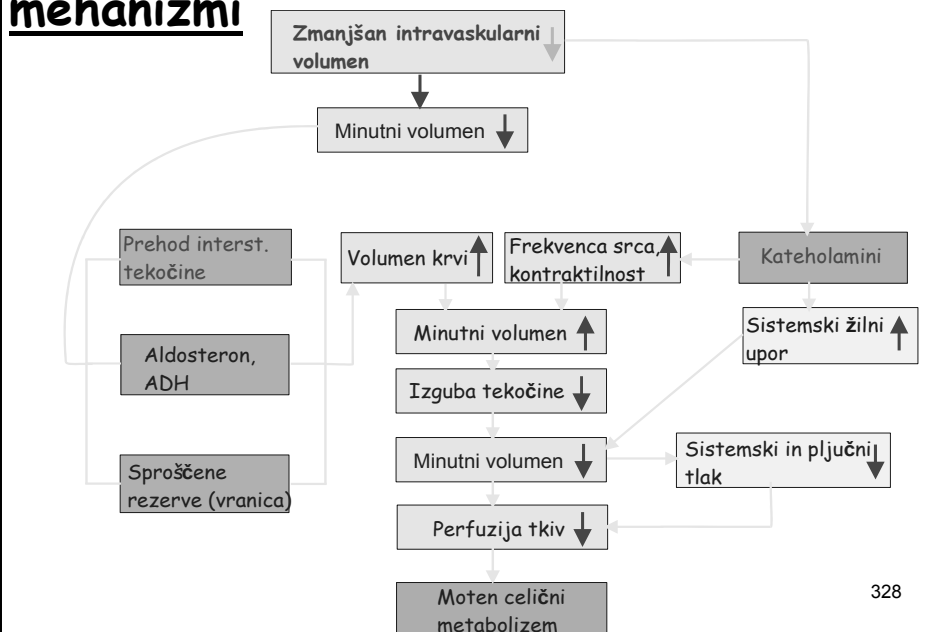
- izguba krvi; hemoragični šok (krvavitve; kirurški posegi, poškodbe, notranje krvavitve-rupture organov, ruptуре anevrizme)
- izguba plazme (obsežne opekline, poškodbe kapilar s toksini, alergeni)
- izguba intersticijske tekočine - prekomerno znojenje, sladkorna bolezen, *diabetes insipidus*, emesis,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

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

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

327

Hipovolemični šok-kompenzatorni mehanizmi



328

Izguba 10-20 % intravaskularne tekočine

- Domače živali so različno občutljive
 - predšokovno stanje (kompenziran šok)
 - Se uspešno kompenzira
 - periferna vazokonstrikcija (baroreceptorski refleksi)
 - zaloge krvi
 - povečana frekvenca srca (minutni vol. povečan)
 - prehod intersticijske tekočine
 - zmanjšana diureza in sekrecija v črevesju
- Krvni tlak je običajno normalen ali celo nekoliko povečan (*kompenzatorni mehanizmi*)

329

Izguba nad 20-40 % intravaskularne tekočine-dekompenziran šok

Pri ljudeh 25-30 %

- progresivno poslabšanje (motnje metabolizma)
- prevladujejo anaerobni procesi (mlečna k.); presnovna acidoza
- sledi širjenje prekapilarnih sfinktrov (staza krvi)
- hiperkapnija (acidoza)
- tahipnoa (kompenzacijska alkalozna)
- zmanjšan Ht
- porušena razmerja med Na^+_i in K^+_{ec}
- povečana frekvenca srca
- zmanjšana glomerularna filtracija (ureja $\uparrow$)

330

- kasnej konc. ureje pade-zmanj. sinteza v jetrih
- povečana koncentracija fosfatov, povečane AK
- prepustnost kapilar se povečuje
- hemokoncentracija (počasnejši pretok)
- nekrotične spremembe v črevesju
- ishemija ledvic (15-20 min. toleranca hujše ishemije); akutna tubularna nekroza, akutna odpoved
- zmanjšan koronarni pretok
- zmanjšan pretok skozi vazomotorični center (zmanjšani kompenzacijski refleksi)
- če pravočasno odstranimo vzrok in nadomestimo tekočino-reverzibilni šok
- 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

331

Osnovno:

- motena je oskrba s kisikom in hranljivimi snovmi
- motnje v celičnem metabolizmu

Travmatski šok:

- + toksični produkti poškodovanega tkiva
- + močna bolečina!

332

Kardiogeni šok

- Nastane zaradi odpovedi srca iz katerega koli vzroka

Patofiziologija kardiogenega šoka:

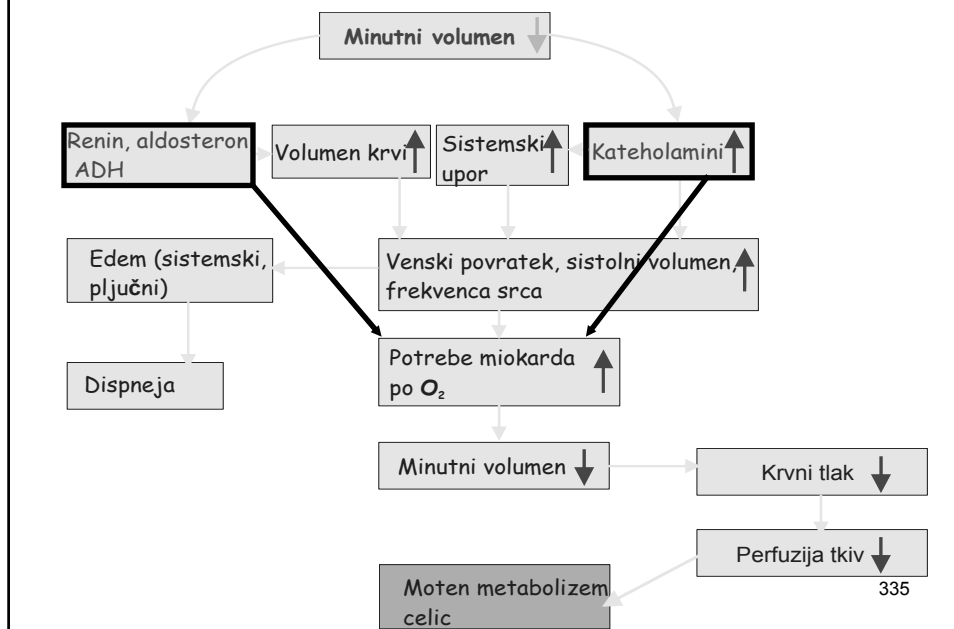
- centralni venski tlak je povečan
- nastane zaradi primarne ali sekundarne odpovedi srca

Vzroki:

- akutni miokarditis
- tamponada srca
- 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 metabolizma:

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

Razlika v klinični sliki med kardiogenim in hipovolemičnim šokom;

- razlike v količini intravaskularne tekočine
- ohranjenost miokarda

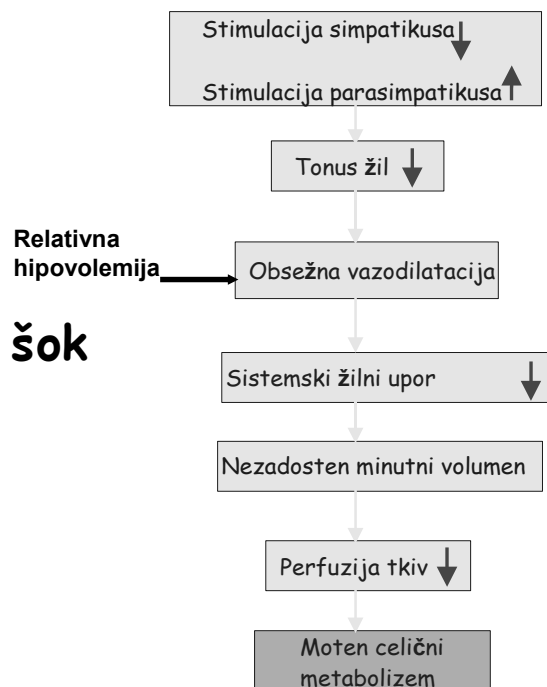
336

Nevrogeni šok (vazogeni)

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

337

Nevrogeni šok



338

Znaki

- nizek sistemski upor
- bradikardija
- nezavest (ko tlak pade na točko, ko ni možno z odgovarjajočim metabolizmom vzdrževati zavesti)

339

Anafilaktični šok

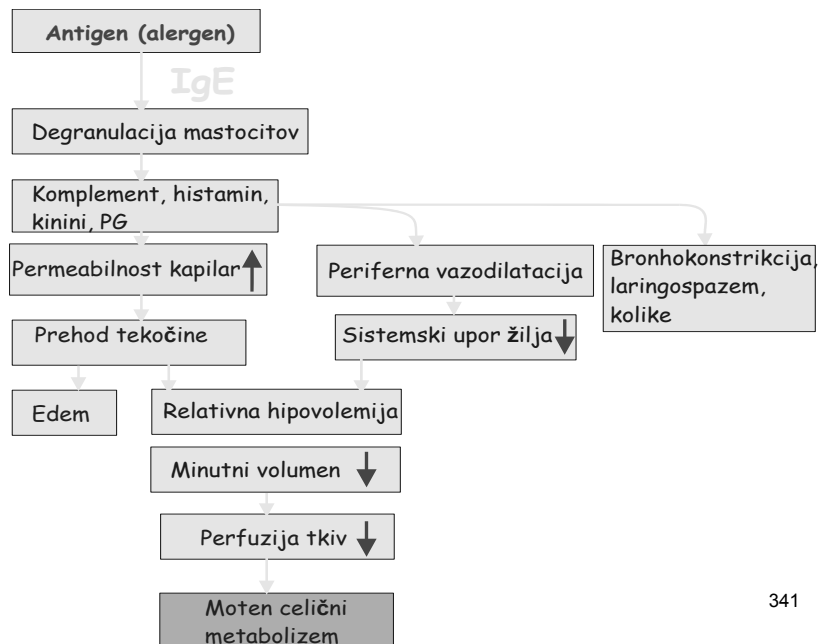
- nastane zaradi preobčutljivosti, različne snovi-alergene (npr. hrana, serum, penicilin, čebelji strup,...)
- splošna reakcija-anafilaksa

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

- hitro lahko zajame cel organizem
- sproščanje vazoaktivnih snovi (npr. histamin, serotonin, ipd.)
- periferna distenzija žil, povečana permeabilnost žil
- prehod tekočine v intersticij in nastanek edemov
- zmanjšan venski povratek
- bronhokonstrikcija (dispneja)
- zmanjšana perfuzija tkiv
- motnje metabolizma

340

Anafilaktični šok



341

Znaki anafilaktičnega šoka

- nenaden pojav (po piku čebele, penicilin, serum, ...)
- lahko napreduje do pogina v nekaj minutah
- zmanjšan sistemski upor (povečan ali normalen udarni volumen)
- dispnoa
- gastrointestinalni krči
- edem, koprivnica
- oligurija
- izguba zavesti

342

Septični, (endo)toksični šok

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

Vzroki:

- infekcija s *G*- bakterijami (endotoksini, encimi, lipopolisaharidi)
- infekcija z *G*+ bakterijami (eksotoksini, proteaze)

Sirs se začne:

- infekcijo (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 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, alkaloz, 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)
- sledi kemotaksa, aktivacija granulocitov, reaktivacija fagocitov in reaktivacija kaskade vnetja
- poškodbe endotela-povečana prepustnost (edemi)

344

Patogeneza

Poškodba endotelija (najpomembnejši mehanizem MODS po nastanku šoka)

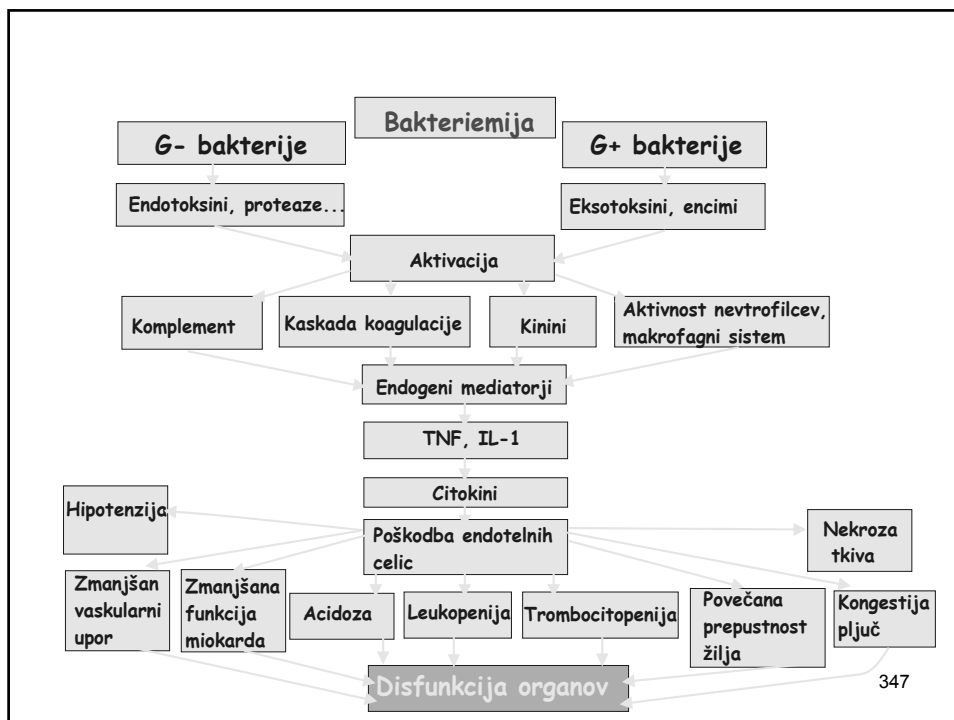
- k poškodbi prispevajo vnetni mediatorji in trombi
- $\text{TNF-}\alpha$: stimulira endotelijske celice, da proizvajajo NO, citokine, PAF, ipd.
- adhezijske molekule na end. celicah: prilepljanje levkocitov (povečana žilna prepustnost, mikrovaskularna tromboza, DIC)
- DIC: IL-6 in ostali: indukcija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

345

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,...
- velike količine endo/exo toksinov-ireverzibilni šok
- i.v. infuzija $\text{TNF-}\alpha$: izzove znake sepse; večji odmerki: šok, DIC in pogin
- respiratorni distress
- 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

346



Osnovni znaki šoka

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

348

Šok - faze v razvoju šoka

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

349

Kompenzacija:

- 1) Krvni tlak (baroreceptorji-CNS-simpatikus; periferna vazokonstrikcija)
- 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 ↑, → angiotenzin II ↑, vazokonstrikcija, občutek žeje, stimulira sekrecijo aldosterona
 - aldosteron ↑, retencija soli

350

Manifesten šok (dekompenziran)

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

351

Ireverzibilen šok

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

- zmanjšan celični metabolizem
- nabiranje produktov metabolizma v celicah in intersticiju
- te snovi so toksične-motene celične funkcije in integralnost celičnih membran
- ko je poškodovano (dovolj) veliko celic (poškodba membran) - izhod lizosomskih encimov - ATP ↓, ireverzibilen šok
- poškodbe organov in MODS

352

Ishemična reakcija CNS

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

353

Nekateri mehanizmi-*circulus vitiosus*-v patogenezi šoka

Vazokonstrikcija $\Rightarrow$ pretok $\downarrow \Rightarrow$ viskoznost krvi $\uparrow$
pretočni upor $\uparrow \Rightarrow$ hitrost pretoka $\downarrow \Rightarrow$ kompletna staza $\Rightarrow$ DIC

Volumen $\downarrow \Rightarrow$ hipoksija $\Rightarrow$ poškodba kapilar $\Rightarrow$ tvorba strdkov $\Rightarrow$ DIC $\Rightarrow$ krvavitev v tkiva $\Rightarrow$ volumen $\downarrow \downarrow$

Hipoksija $\Rightarrow$ poškodba kapilar $\Rightarrow$ tvorba strdkov $\Rightarrow$ hipoksija $\uparrow$

Minutni volumen $\downarrow \Rightarrow$ krvni tlak $\downarrow \Rightarrow$ koronarna perfuzija $\downarrow \Rightarrow$ miokardna hipoksija $\Rightarrow$ acidoza, ATP $\downarrow \Rightarrow$ kontraktilnost miokarda $\downarrow$ minutni volumen $\downarrow \downarrow$

Krčljivost miokarda $\downarrow \Rightarrow$ pretok krvi $\downarrow \Rightarrow$ tromboza $\downarrow \Rightarrow$ pljučna embolija $\downarrow \Rightarrow$ hipoksija $\downarrow \Rightarrow$ kontraktilnost miokarda $\downarrow \downarrow$

Hipoksija $\Rightarrow$ kontraktilnost srca $\downarrow \Rightarrow$ edem pljuč $\Rightarrow$ hipoksija $\uparrow$

Krčljivost miokarda $\downarrow \Rightarrow$ minutni volumen $\downarrow \Rightarrow$ krvni tlak $\downarrow \Rightarrow$
koronarni pretok $\downarrow \Rightarrow$ krčljivost miokarda $\downarrow$

355

Terapija šoka

Terapija:

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

356

Nato podporna terapija:

- nadomestiti izgubljeno tekočino

 - (kri, plazma, fiziološka)

 - koloidne raztopine (dekstrani, želatina, albumin...) - razen kardiogeni šok (odvajala)

- kardiotonične snovi

- antiinflamatorne snovi: kortikosteroidi, antihistaminiki (septični šok)-večinoma neuspešne

- zmanjšanje bolečine

- kisik

357

Patofiziologija krvi

Namen

- naloge krvi
- sestava krvi
- motnje v fiziologiji krvi

359

Funkcije krvi

Transport (O_2 , CO_2 , hranljive snovi,...)

Obramba organizma (vnetje, imun. reak.)

Perfuzija tkiv (tlaki)

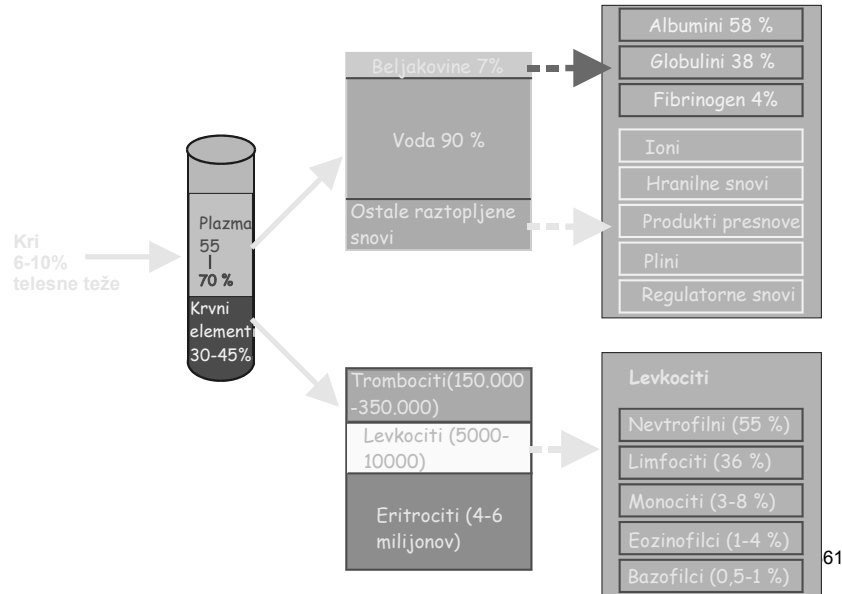
Regulacija pH, termoregulacija

Hemostaza

Homeostaza

360

Sestava krvi



Količina krvi v organizmu

- 6-11 % telesne mase
- odvisna od: starosti, spola, telesne mase, ..
- normovolemija
- hipovolemija (normo, oligo, policitemična)
- hipervolemija (normo, oligo, policitemična)

362

Hipovolemija (Hypovolaemia)

Zmanjšan volumen krvi v organizmu

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

Posledice:

- zmanjšana fizična zmožnost
- 1/3-1/2 izguba krvi lahko vodi v smrt

363

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

364

Spremembe v krvni plazmi

Organske sestavine krvne plazme

Hipoproteinemija

Zmanjšana vsebnost beljakovin v krvni plazmi

- Vzroki:

- dolgotrajno stradanje
- poškodbe jeter
- glomerulonefritis, nefroza (proteinurija)
- opekline večjega obsega, kronični abscesi...
- kronična stanja: npr. krvavitve, paraziti, ..

- Posledice:

- edemi, ascites
- zmanjšana odpornost
- koagulopatije, ...

366

Hiperproteinemija

(povečana vsebnost proteinov v plazmi)

- pogosto pri povečanju γ -globulinov
- Je lahko:
 - prava hiperproteinemija
 - navidezna hiperproteinemija (relativna): hemokoncentracija

Vzroki:

- največkrat plazmacitom

367

Disproteinemija

Porušeno razmerje med posameznimi beljakovinskimi frakcijami plazme

Vzroki:

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

Posledice:

- ascites
- edemi

368

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 metabolizmu proteinov (amiloid)

Posledice:

- kopičenje proteinov v tkivih; amiloidna degeneracija, nefroza, intersticijski nefritis, ...

369

Nebeljakovinski dušik

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

●koncentracija zgoraj navedenih metabolitov je lahko spremenjena zaradi:

- povečane proizvodnje
- zmanjšanega izločanja skozi ledvica
- neproteinski dušik ↑: insuficienca ledvic, dehidracija, šok, nekatere akutne infekcije....
- urea ↑: uremija
- sečna k. ↑: protin (putika), insuficienca jeter in ledvic
- kreatin in kreatinin ↑: insuficienca ledvic, jeter, deg. mišic
- bilirubin ↑: ikterus
- aminokisline ↑: poškodbe jeter (aminoacidurija)

370

Fizikalno-kemijske lastnosti krvi

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

371

Specifična teža krvi

- je odnos med maso krvi in volumnom (gostota)
- specifična teža eritrocitov je večja od plazme
- specifična teža krvi je med 1,041-1,055 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)

372

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,...

Patološko zmanjšanje: hidremija, izguba Na^+ skozi ledvica

373

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

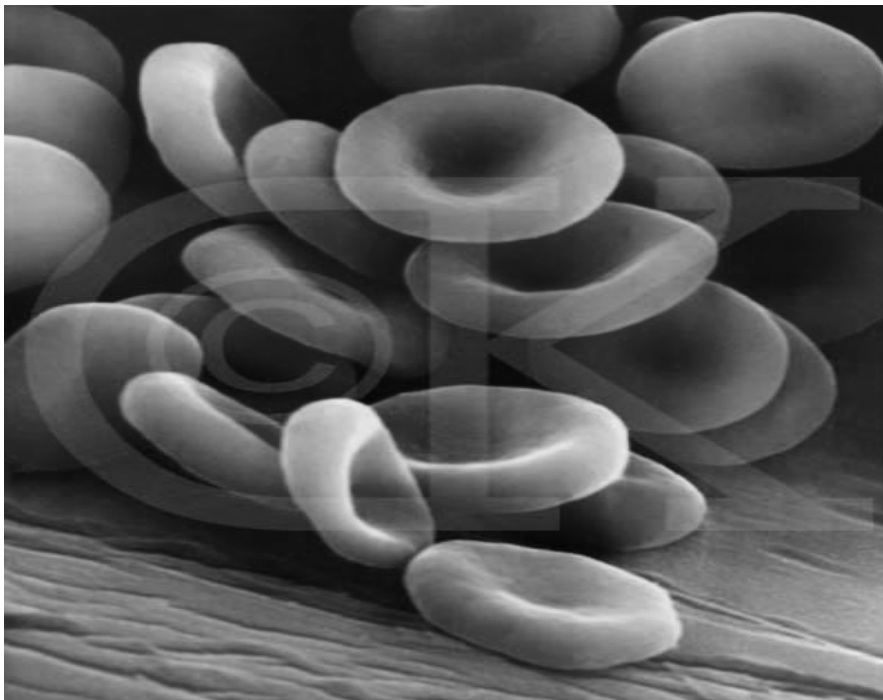
Zmanjšana viskoznost krvi: anemije, hemodilucija,...

374

Spremembe v formiranih krvni elementih

ERITROCITI

375



Faktorji, ki vplivajo na eritropoezo

- O₂: pO₂ ↓ eritropoeza ↑
- hipoksija: (astma, atelektaza, ..) eritropoeza ↑
- eritropoetin ↑: eritropoeza ↑
- endokrini sistem: hipofunkcija ščitnice, adenohipofize in nadledvične žleze: eritropoeza ↓

377

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

378

Število eritrocitov

• Približno število eritrocitov v μl periferne krvi:

- Govedo	$6-8 \times 10^6$
- Konji	$9-12 \times 10^6$
- Ovce	$10-13 \times 10^6$
- Koze	$13-14 \times 10^6$
- Psi	$6-8 \times 10^6$
- Prašiči	$6-8 \times 10^6$
- Kokoši	$6-8 \times 10^6$
- Človek	$4-5 \times 10^6$

379

Spremembe v številu eritrocitov (1)

Oligocitemija (oligocythaemia, 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 šok
- primarna (idiopatska); vzrok nepoznan, pogosto mieloproliferativna motnja
- sekundarna: kronična hipoksemija-kronična obolenja pljuč, srčne napake: desno-levi šunt, nizek pO_2 -velika nadmorska višina, methemoglobinemija, motnje v delovanju ledvic: tumor-EPO, ciste, hidronefroza

380

Spremembe v številu eritrocitov (2)

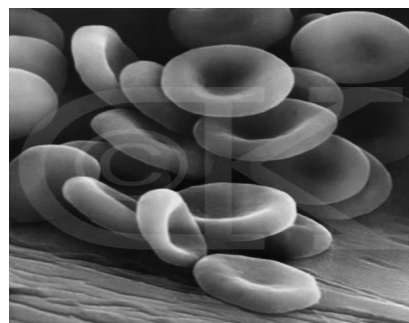
- Splenogena poliglobulija (zmanjšana funkcija vranice)
- Polycithaemia vera (idiopatična policitemija, primarna policitemija) (*psi, mačke*)-mieloproliferativna motnja (EPO normalen ali znižan)

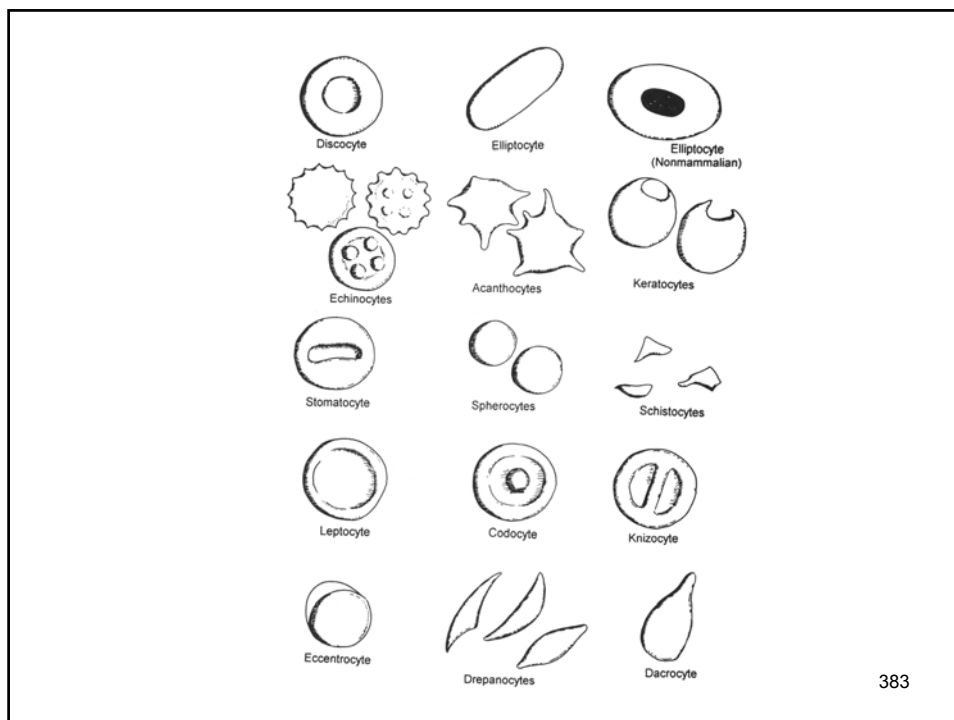
381

Morfologija eritrocitov: spremembe v obliki, velikosti in izgledu eritrocitov

Nepravilna oblika:

- Pojkilocitoza (splošen pojem):
(ovalni, sferociti, polmesečasti, eliptociti, keratociti, diskociti),



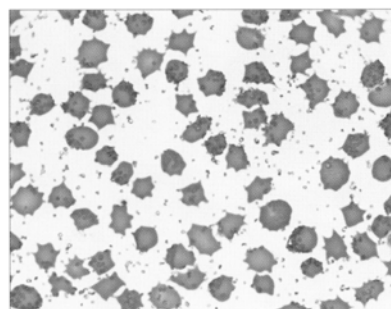


383

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

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



Ehinociti: (prašič)

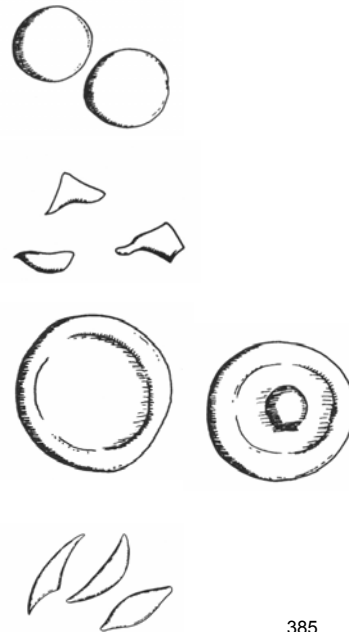
384

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

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



385

Spremenjena morfologija eritrocitov

Rouleaux: normalen pri konju in mačkah
- fibrinogen $\uparrow$, globulini (vnetne reakcije):
potenciranje tvorbe rouleaux

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

Rouleaux



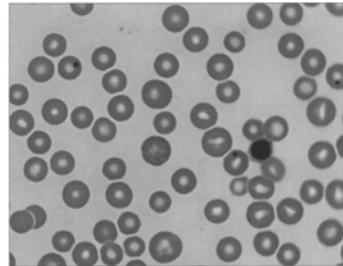
Aglutinacija



386

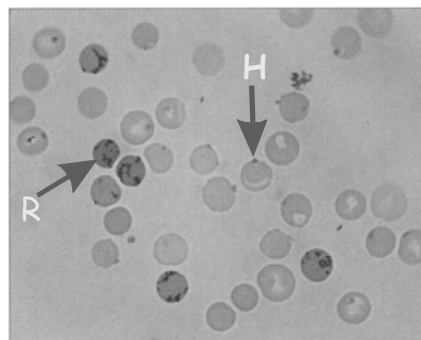
Spremembe v barvanju eritrocitov

- 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
- Heinz telesca: agregati oksidirane Hb ob notranji strani membrane: anemija-mačke, splenektomija



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

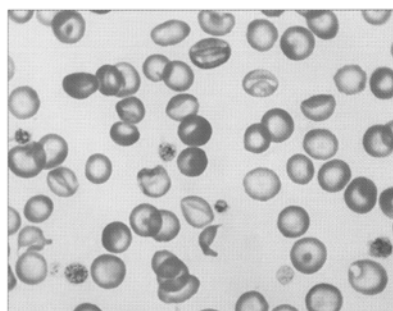
387



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

388

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



Hipokromazija (pes; Fe-anemija); prisotna poikilocitoza

389

Spremembe v velikosti eritrocitov

Velikost:

- makrocitemija: $MCV \uparrow$ 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**)

390

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

391

Spremembe v formiranih krvnih elementih

Levkociti

392

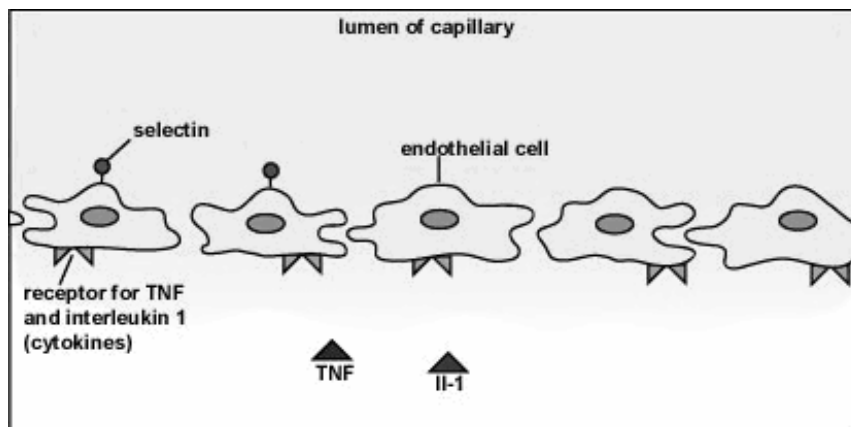
Funkcije levkocitov: nev. levkociti

Obramba pred mikroorganizmi (predvsem bakterije)

- L-selektin na površini nev. levkocitov-adhezija na endotel (aktiviran: P, E selektini); glikoproteini
- aktivirane endotelne celice izločajo IL-8 in PAF (fosfolipid); aktivacija nevtrofil. levkocitov; sledi povečana ekspresija β_2 integrinov (CD11a, b, c/CD18)
- vezava β_2 integrinov nev. lev. na ICAMS (medcelične adhezijske molekule) endotelnih celic; močna adhezija na endotelne celice in pojav psevdopodij, degranulacija, tvorba superoksida, metaboliti arahidonske kisline
- aktivirani nev. lev. imajo povečano št. receptorjev za kemotaktične dejavnike (C5a, kalikrein, levkotrien B4, limfokini, monokini, PAF, produkti bakterij)
- kemotaksa in vezava bakterij (adhezija pospešena z protitelesi, fragmenti komplemента); nev. lev. imajo receptorje za Ig (CD32) in C3b (CD35); sledi fagocitoza

393

Vnetje - aspekt prehoda celic



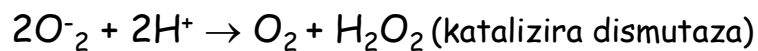
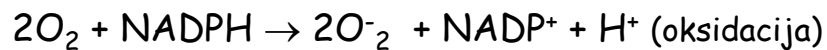
394

Uničevanje bakterij

- Dva celična dogodka:
 - a) pospešena respiratorna veriga
 - b) degranulacija

A:

- aktivacija encima NADPH oksidaze (običajno neaktiven)
- aktiviran encim je lociran v PM
- vgradnja v fagocitno vakuolo
- katalizira redukcijo $O_2 \Rightarrow$ tvorba superoksida

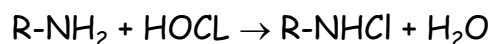
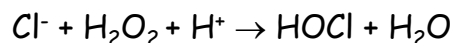


395

- možna je difuzija superoksida in peroksida v citosol; levkociti imajo superoksidno dismutazo in glutathion peroksidazo-konjugacija in zaščita
- prosti radikali ubijejo bakterije (vezava na proteine, peroksidacija membran)

B: degranulacija

- zlivanje lizosomov s fagocitno vakuolo
- mieloperoxidaza (Fe): poveča baktericidni učinek H_2O_2



(halogenacija bakt. stene, izguba integritete)

- v lizosomih so prisotni še: kolagenaza, hidrolaze, defenzini (peptidi 4 kDa), laktoferin
- prenovki-eksocitoza; poškodba tkiv predvsem zaradi oksidantov

396

Motnje levkocitov

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

397

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 $\times 10^3$	25-30	2-5	1	60-65	5
Konj	8-11 $\times 10^3$	50-60	2-5	1	30-40	5-6
Svinja	15-22 $\times 10^3$	30-35	2-5	1	55-60	5-6
Ovca	7-10 $\times 10^3$	25-30	2-5	1	60-65	5
Koza	8-12 $\times 10^3$	35-40	2-5	1	50-55	5
Pes	9-13 $\times 10^3$	65-70	2-5	1	20-25	5
Mačka	10-15 $\times 10^3$	55-60	2-5	1	30-35	5
Kokoš	20-30 $\times 10^3$	25-30	3-8	1-4	55-60	10

398

Spremembe števila levkocitov

- Levkocitoza (↑)
- Levkopenija (↓)
- Levkocitoza: relativna, absolutna, fiziološka, patološka
 - fiziološka: gravidnost, napori, strah, ...
 - patološka: infekcije, vnetje, opekline, ...
- Levkopenija: relativna, absolutna, fiziološka, patološka
 - fiziološka: prirojena, izpostavljanje nizkim temperaturam
 - patološka: toksini, antibiotiki, ionizirajoče sevanje, maligne novotvorbe, nekatere bakterijske in virusne infekcije

399

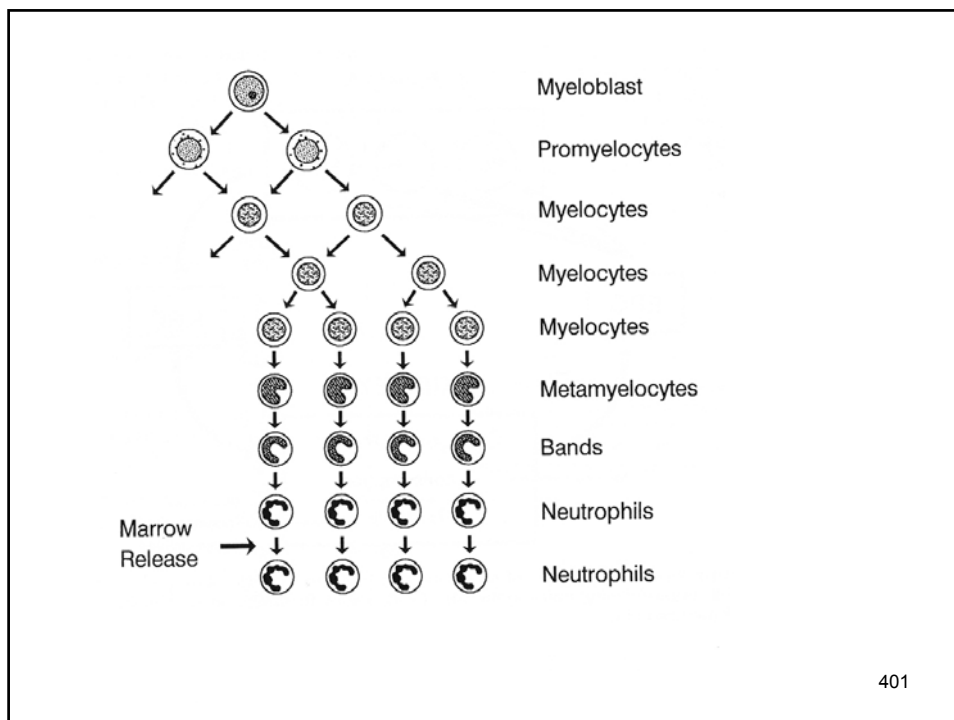
Pomik v levo

- 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)
 - hiperadrenokorticism
 - dedna motnja (absorbcija kobalamina); psi

400



Spremembe v razmerju med posameznimi vrstami levkocitov (nevtrofilni levkociti)

•Nevtrofilija:

- infekcije, endogene intoksikacije (protin, uremija, akutna difuzna nekroza jeter, črevesne intoksikacije....),
- adrenalin (fiziološka nevtrofilija): napor, vzburjenje, strah,.. (prehod levkocitov iz marginalne cone v center)
- glukokortikoidi (zavirajo njihov prehod v tkivo in povečano sproščanje iz kostnega mozga); eozinopenia, limfopenija- 'stresni levkogram'
- eksogene (digitalis, Pb, Hg,)

402

- psi, govedo - (dedno) pomanjkanje β_2 integrin molekul v PM nevtrofilnih levkocitov
- 50000-100000/ μ l, pomik v levo; sum na purulentno vnetje (npr. piometra)

Nevtropenija:

- zmanjšana tvorba nevtrofilcev 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

403

Prirojene motnje nevtrofilnih levkocitov

- Chediak-Higashi sindrom: prisotnost velikih zrn-c-fuzija lizosomov-nepravilen razvoj
 - 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,)
 - prizadeti so tudi monociti

Pojavljanje: irski seter, holštajn govedo

404

Spremembe v razmerju med posameznimi vrstami levkocitov (eozinofilni levkociti)

•Eozinofilija

- parazitarna obolenja (migracija po organizmu)
- alergijske reakcije (urtikarija, astma pri mačkah, piki bolh-preobčutljivost...)

• Eozinopenija

- stres, zunanji ACTH, glukokortikoidi (sekvestracija v kostnem mozgu)
- dolga izpostavljenost glukokortikoidom (zmanjšana produkcija eozinofilnih levkocitov zaradi zmanjšane produkcije rastnih faktorjev iz T-limfocitov)

405

Spremembe v razmerju med posameznimi vrstami levkocitov - monociti

Monocitoza:

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

406

Spremembe v razmerju med posameznimi vrstami levkocitov (limfociti)

Limfocitoza:

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

Limfopenija:

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

407

Levkocitna reakcija

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

Nevtrof. levkociti ↓, monociti ↑,

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

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

408

Motnje v nastajanju trombocitov

- Normalno št: 160-430 (pes), 300-800 (mačka), 100-270 (konj), 200-730 (govedo), prašič (200-800), ovca $300-800 \times 10^3 / \mu\text{l}$ krvi
- Življenska doba 8-11 dni
- Pomen: hemostaza

Trombocitopenija nastane zaradi dveh osnovnih vzrokov:

- Poškodbe kostnega mozga
- Povečane razgradnje trombocitov
- Praprotni (*Pteris aquilina*)
 - Tiaminaza
- Triklor etilen
- Glivice (mikotoksikoze):
 - *Stachybotrys alternans* (konji)
 - *Aspergillus flavus*, *Penicillium rubrum* (onesnažena koruza);

409

Vzroki za poškodbe kostnega mozga:

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

Vzroki za povečan propad trombocitov:

- Infekcije
- Hipersplenizem
- Izoaglutinini

410

Anemije

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

411

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

412

Količina Hb

➤ Hb-Fe²⁺

➤ 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

413

Zmanjšani transport kisika

1) spremenjen Hb (nefunkcionalen)

2) anemije

Posledice:

- hypoxaemia (krvni pO₂ ↓)
- hypoxia (tkivni O₂ ↓)

414

Patološko znižana koncentracija in biokemične spremembe Hb

- o zmanjšana sinteza Hb
- o večje izgube eritrocitov in Hb ali povečan razpad
- o Biokemične spremembe Hb: (posledica je hipoksija)
 - o Hb-CO (karboksi Hb): 200 x večja afiniteta Hb za CO kot O₂
 - o Methemoglobin: $\text{Hb-Fe}^{2+} \rightarrow \text{Hb-Fe}^{3+}$
 - o methemoglobinemija: $\geq 1,5$ % skupnega Hb
 - o 10 %-rjavo obarvana kri
 - o motnje pri 40 % methemoglobina
 - o 60-75 % - nastopi smrt

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

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

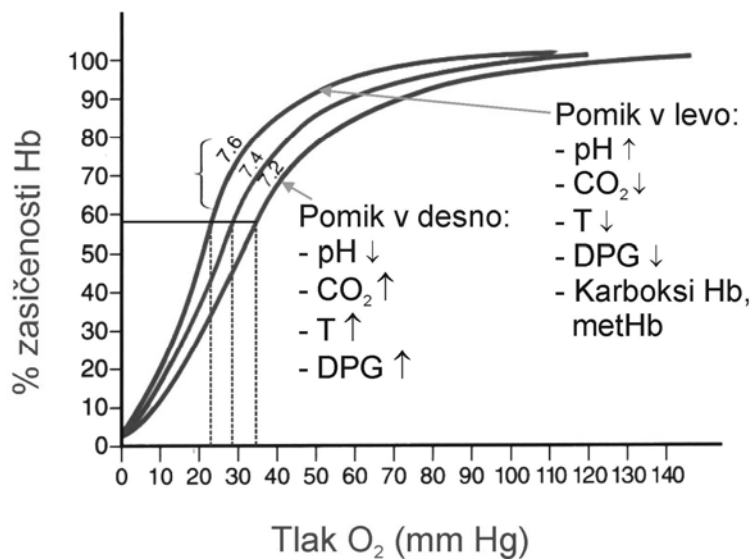
Sulf-Hb: (H₂S-obstipacija-ireverzibilna sprememba)...⁴¹⁵

Nefunkcionalnost Hb

2, 3 DPG

- ❖ žrebci in prašički - 2/3 potrebnega DPG oskrba tkiv z O₂↓
- ❖ zmanjšana produkcija: hypoxia, povišana telesna temperatura, acidoza, izčrpanost

O₂-Hb disociacijska krivulja



417

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

418

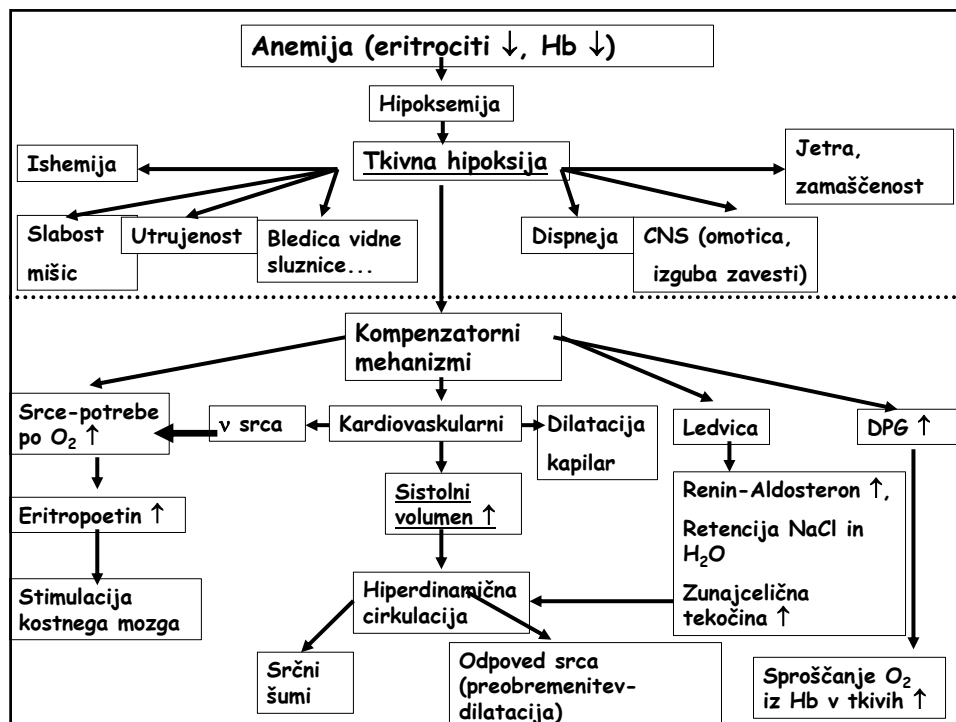
Anemija je rezultat vsaj enega izmed treh osnovnih mehanizmov

- izguba krvi (prva pozornost)
- zmanjšana eritropoeza (retikulocitopenija)
- prekomerna hemoliza

419

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)			

420



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, hipoadrenokorticism, hypoandrogenizem)
- kronična obolenja: vnetje, novotvorbe
- citotoksične snovi: (snovi iz praproti, citostatiki, kloramfenikol (mačke), trimetoprim-sulfadiazin (psi), sevanje)
- infekcijski povzročitelji: *Ehrlichia spp.* (psi, mačke, konji), FeVL
- imunski mehanizem: selektivna eritroidna aplazija (psi),⁴²³ idiopatična aplastična anemija

OKVARJENA ERITROPOEZA

- motnje v sintezi hema, globina (pomanjkanje Fe, Cu in piridoksina)
- motnje v sintezi nukleinskih kislin (pomanjkanje folne k. in B₁₂)
- nepravilno dozorevanje: eritrolevkemija (mačke), dedna motnja: motena eritropoeza (Hereford teleta, springer španjel)

424

2) Prekomerna hemoliza

- Imunski mehanizem poškodbe eritrocitov:
 - avtoimuna hemolitična anemija (psi)
 - *lupus erythematosus* (psi, mačka, človek); avtoimuno obolenje
 - inkompatibilna transfuzija krvi
 - zdravila: penicilin, cefalosporini
- Celični paraziti:
 - *Anaplasma spp.* (govedo)
 - *Eperythrozoon spp.* (prašiči, ovce)
 - *Haemobartonella spp.* (mačke, psi)
 - *Babesia spp.*
- Ostali infekcijski povzročitelji:
 - *Leptospira*, *Clostridium* (prežvekovalci), FeLV, IAK⁴²⁵

- Kemične snovi, rastline (večina oksidanti):
 - Čebula, rdeč javor (konji), *Brassica spp.* (prežvekovalci), Cu (ovce), benzokain (psi, mačke), vitamin K (psi), propilen glikol (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 z⁴²⁶ inzulinom (mačke, psi)

- Prirojene motnje eritrocitov:

- Pomanjkanje:

- piruvat kinaze (mačke, psi; basenji, terierji); avtosomalno recesivna bolezen
- fosfofruktokinaze (psi; springer španjel); pojav anemije pri večjih naporih
- glukoze-6-fosfat dehidrogenaze ($\text{NADP} \rightarrow \text{NADPH}$); obnova glutaciona-zaščita pred prostimi radikali (človek); edin način sinteze NADPH-ni cikla citronske kisline!

- stomatocitoza (psi)

- eritropoetična porfirija (govedo)

Ostalo:

- odpoved jeter (konji)
- hipersplenizem
- torzija vranice (psi)

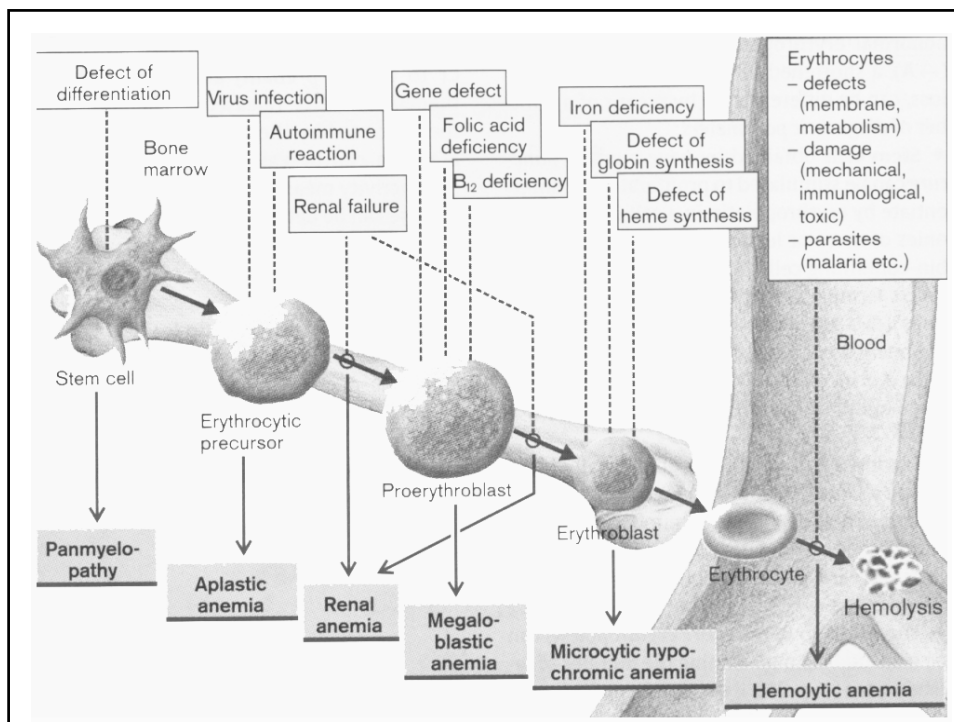
427

3) IZGUBA KRVI

- Kronična, akutna

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

428



Klasifikacija anemij glede na parametre eritrocitov in etiologijo

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)

Makrocitne, normokromne

- regenerativne anemije
- FeVL infekcija
- 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)

431

Klasifikacija anemij glede etiologijo

Hipoplastične, aplastične anemije

Vzroki:

- 1) idiopatična
- 2) poškodba kostnega mozga (ionizirajoče sevanje, toksini, zdravila, kemijski strupi)
- 3) maligna obolenja (metastaze)
- 4) govedo: praprot (*Pteris equilina*), vsebuje tiaminazo

Patogeneza: odvisna od vrste povzročitelja

Posledica: aplastična anemija

432

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

Anemije zaradi pomanjkanja vitaminov:

- B₁₂
- Folna kislina
- B₂ in B₆ (mikrocitna, hipokromna anemija)
- C (resorbcija Fe, folna k.-folinska k.)

Anemije zaradi pomanjkanja mikroelementov:

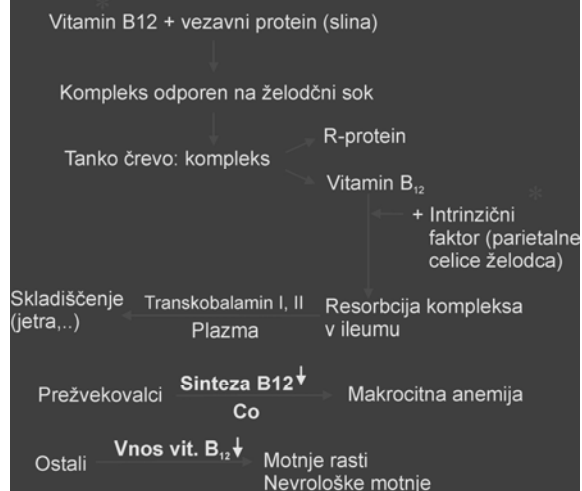
- Fe
- Cu
- Co

433

Pomanjkanje vitamina B₁₂

Vloga vit. B₁₂

- Sodeluje kot koencim v metabolizmu nukleinskih kislin
- Verjetno kofaktor v sintezi in reparaciji mielina



434

Anemija zaradi pomanjkanja Co (normokromna, normocitna anemija)

- Co je sestavni del vitamina B₁₂ in potreben za njegovo sintezo
- Vitamin B12 sintetizira črevesna flora
- Obolevajo prežvekovalci (predvsem ovce)

435

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 B₁₂

Psi: uničena bakterijska flora v črevesju

436

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 B₁₂

Psi: uničena bakterijska flora v črevesju

437

Anemija zaradi pomanjkanja Fe (hipokromna anemija)

- Najpogosteje pri pujskih
- Teleta (blaga klinična oblika)

438

Anemije, ki so posledica hemolize

Zunanji dejavniki:

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

Notranji dejavniki:

- Poškodbe membran
- Metabolične motnje
- Hemoglobinopatije

439

Toksini

- Insekti, kače, rastline, ...
- Zdravila: sulfonamidi,
- Kemijski strupi: fenol, benzol, nitrati, nitriti, saponini
- Hrana: zelje, repa, žir, rastline rodu *Brassica*

440

Avtoimune anemije

- Avtoprotitelesa proti eritrocitom (predvsem psi)
- Transfuzija napačne krvne skupine (plazme)
- Morbus haemoliticum neonatorum (žrebeta, prašički), zgradba placente!

441

Bakterijske infekcije:

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

Protozoji:

- Babesia spp. (piroplazmoza),
- Anaplasme marginale, centrale, ovis

Virusi: parvo...

Poškodbe membran (motnje v citoskeletu in odnosu do membrane, f-actin, ankyrin, spectrin...)

- Prirojena sferocitoza
- Prirojena eliptocitoza
- Pridobljena stomatocitoza

443

Idiopatske anemije

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

444

Hemoglobinopatije (nepravilna sinteza Hb)

- Anemija srpastih celic
- Talasemija (alfa, beta)

445

Anemije zaradi izgube krvi (posthemoragične, mikrocitne anemije)

- Potek:
 - akuten
 - kroničen
- Vzroki:
 - akutna: poškodbe, motnje v koagulaciji, krvavitve v notranjih organih (npr. ulkus, tujek...)
 - kronična: manjše, ponavljajoče krvavitve, paraziti, karcinom, ulkus..

Patogeneza:



Sekundarne anemije zaradi kroničnih bolezni

- Trije osnovni vzroki:

- skrajšana življenska doba eritrocitov
- manjša tvorba eritropoetina in zmanjšana odzivnost rdečega kostnega mozga (vpliv citokinov interleukin 1β , $TNT-\alpha$, interferon β)
- motnje znotrajceličnega metabolizma Fe (kopičenje Fe v RES-sekvestracija)

447

Sekundarne anemije zaradi kroničnih bolezni

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

448

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 B₁₂, folne k., citostatiki)

Štetje eritrocitov, retikulocitov

449

Parametri eritrocitov:

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

Oblika eritrocitov (ovalociti, sferociti,...)

Biopsija kostnega mozga

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

450

- Določanje:
 - Fe in vezavne kapacitete TIBC (koncentracija 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

451

Interpretacija HT in skupnih beljakovin plazme

- Normalen Ht z:
 - Znižana konc. prot.; izguba prot. skozi prebavila, proteinuria, bolezni jeter
 - Normalna konc. prot.; normalno
 - Povišana konc. prot.; povečana sinteza globulinov, skrita anemija z dehidracijo
- Visok Ht z:
 - Znižana konc. prot.; izguba prot.-vranična kontrakcija
 - Normalna konc. prot.; prim, sek. eritrocitoza, skrita hipoproteinemia z dehidracijo
 - Povišana konc. prot.; dehidracija
- Nizek Ht z:
 - Znižana konc. prot.; izguba krvi, prekomerna hidracija
 - Normalna konc. prot.; povečan propad eritrocitov, zmanjšana produkcija ali kronična izguba krvi
 - Povišana konc. prot.; anemia-kron. bolezni, multipli mielomi⁴⁵²,

Patofiziologija koagulacije krvi

Hemostaza

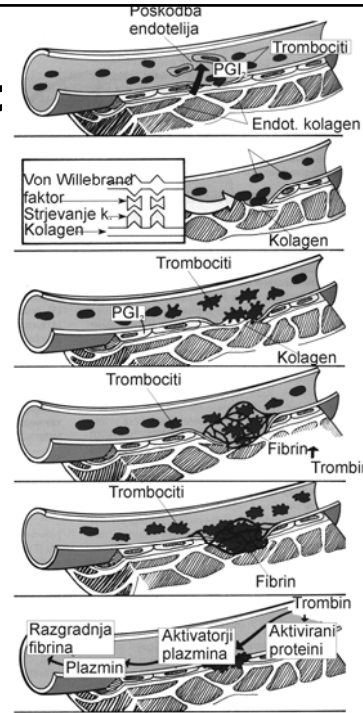
Zajema mehanizme, ki delujejo v smislu preprečevanje krvavitev

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

454

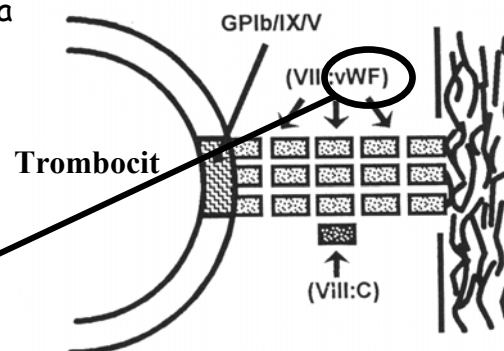
Hemostaza

Tvorba in razgradnja koaguluma



Mehanizmi hemostaze

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



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

Trombociti

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

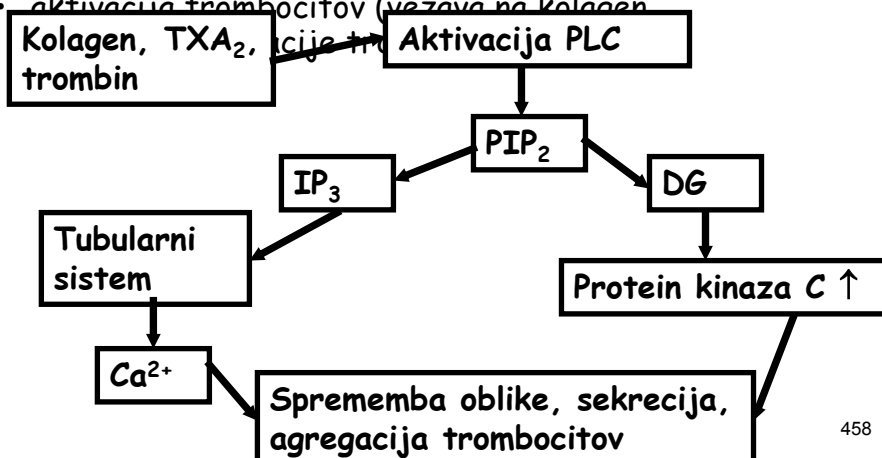
Trombociti imajo tri pomembne funkcije v hemostazi:

- 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)

457

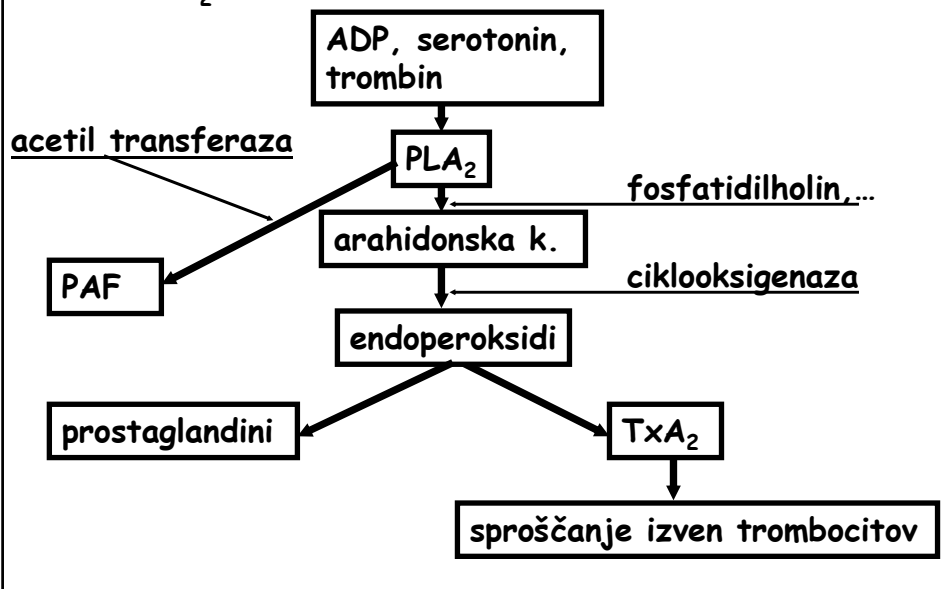
Aktivacija trombocitov

- adhezija trombocitov na poškodovani površini
- aktivacija trombocitov (vezava na kolagen, TXA_2 , trombini)

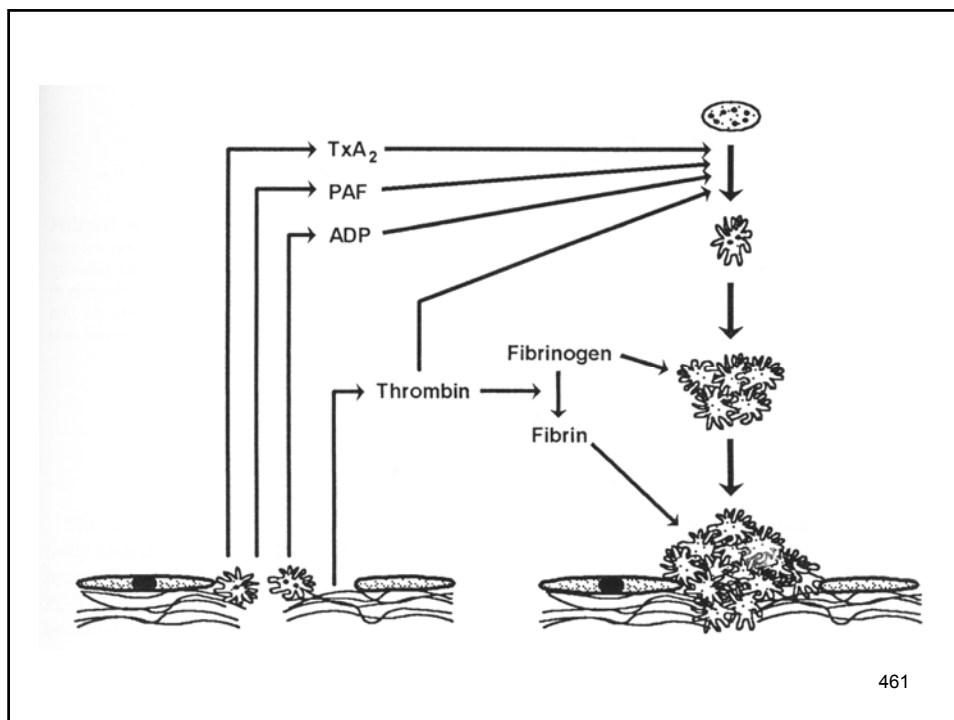


458

Agonisti: ADP, serotonin in nizka koncentracija trombina aktivira PLA_2



- sprememba oblike: citoskelet, psevdopodiji,
- degranulacija: sproščanje serotonina, ADP, Ca^{2+} $\Rightarrow$ agregacija trombocitov
- agregacija trombocitov: ADP, TxA_2 , trombin, serotonin, adrenalin
- ekspresija β_3 integrinov na trombocitih in vezava na fibrinogen (pomemben fibrin in Ca^{2+})



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* (psi)

462

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

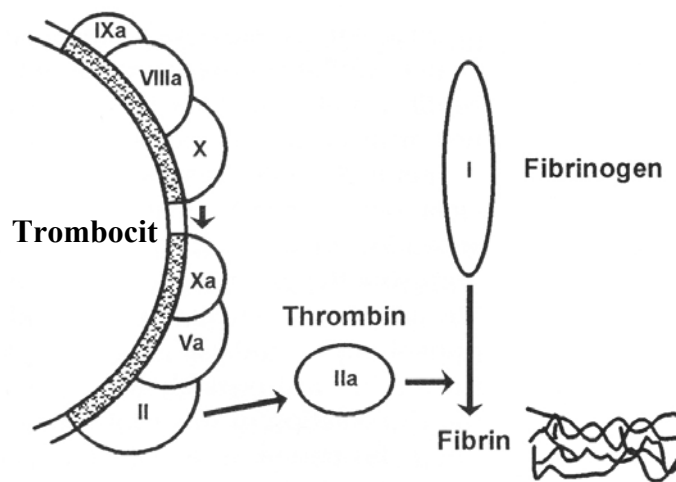
Motene funkcije trombocitov

- pridobljene motnje funkcije trombocitov: antihistaminiki, lokalni analgetiki, halotan, antibiotiki: motnje v agregaciji
- prirojene motnje: trombocitopatije: zmanjšano število zrnč v citosolu (nekatero pasme psov)
- von Willebrandovo obolenje: prirojena znižana koncentracija vWF (najbolj pogosto pri psih nato pa prašič, simental govedo): podaljšana krvavitev- počasnejša adhezija trombocitov

463

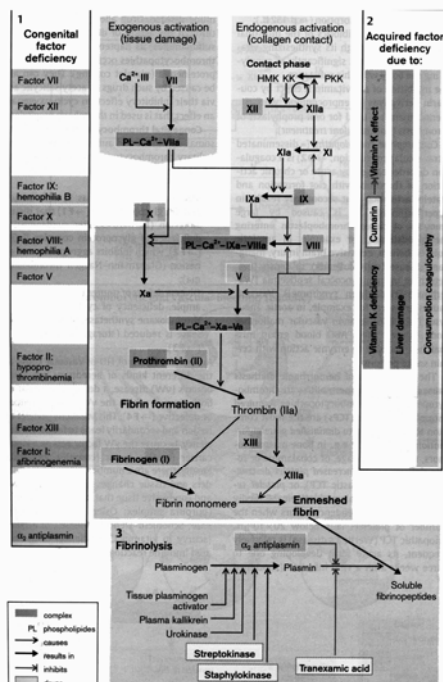
Mehanizem strjevanja krvi





465

Kaskadna teorija koagulacije



Motnje v I. fazi koagulacije

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

467

Prirojene motnje

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

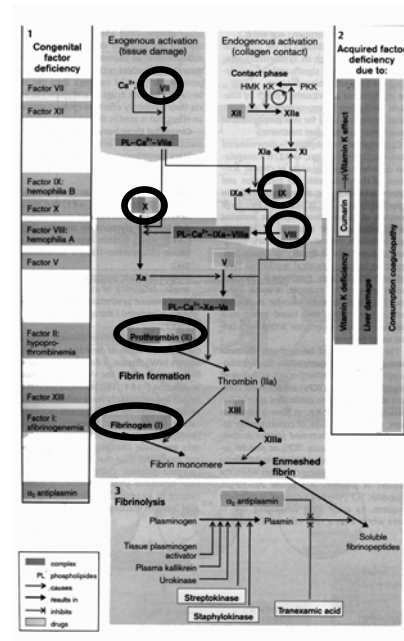
Hemofilija B (psi); x kromosom vezano recesivno dedovanje

Pomanjkanje VII (psi)

Pomanjkanje X faktorja (psi); pogubne krvavitve

Pomanjkanje faktorja II: nagnjenost k krvavitvi-psi

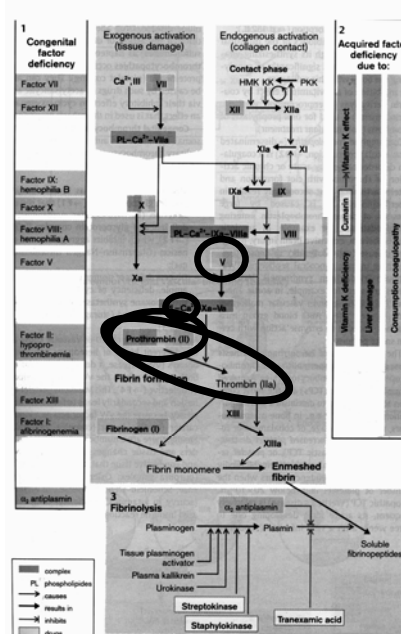
Pomanjkanje faktorja I: nagnjenost k krvavitvi-psi, kože



Motnje v II. fazi koagulacije

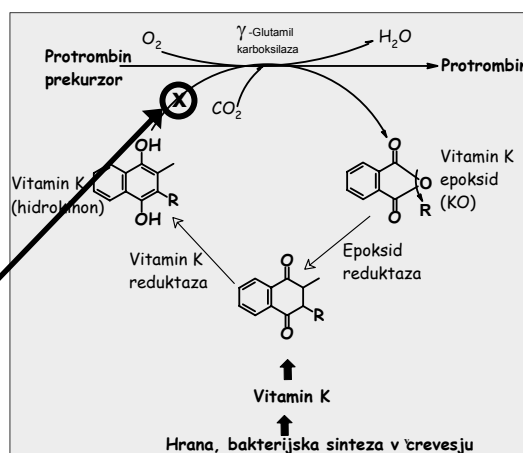
Pridobljene hipoprotrombinemije:

- pomanjkanje vitamina K
- zastrupitev z dikumaroli
- poškodbe jeter
- protitelesa npr. proti faktorju VIII



Pomanjkanje vitamina K

- Pomen vitamina K:
 - pomemben za sintezo nekaterih faktorjev koagulacije (II, VII, IX, X, XIII, kininogen)
- Vzroki:
 - pomanjkanje v hrani (perutnina), uničenje bakterijske mikroflore, obstruktivni zlatenica, malabsorbcija,
- Dikumaroli-so kompetitivni inhibitorji vitamina K



Zastrupitve z dikumaroli

- Vzroki:
 - antikoagulantna terapija
 - rodenticidi
 - gnitje detelje (plesniva detelja) ali nepravilno siliranje (predvsem pri govedo);
kumarin- dikumarol- antagonist vit. K

471

Ostali vzroki za motnje v II. fazi koagulacije

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

472

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

- hipofibrinogenija
- afibrinogenija
- Vzroki:
 - prirojeni (redko)
 - pridobljeni: poškodbe jeter, aktivacija fibrinolize

473

Hemoragične diateze *(nagnjenost k težko ustavljivim krvavitvam)*

- Trije osnovni vzroki za nagnjenost k krvavitvi:
 - poškodba žil
 - trombocitopenija in trombocitopatije
 - motnje v koagulaciji krvi

474

Poškodba žil

- Vzroki za povečano prepustnost kapilar:
 - bakterijski toksini
 - alergijske reakcije (*morbus maculosus*)
 - C-avitaminoza
 - prirojena nagnjenost k krvavitvam pri polnokrvnih konjih

475

Tromboza

- Patogeneza:
 - poškodba endotela
 - motnje v krvnem obtoku-staza, turbulenten pretok
 - hiperkoagulativni pogoji

Pojav npr. pri psih pri obolenjih srca, hiperadrenokorticismu, glukokortikoidi-zdravljenju, lokalno poškodbe endotela, avtoimuna hemolitična anemija.

476

Pridobljene motnje koagulacije

477

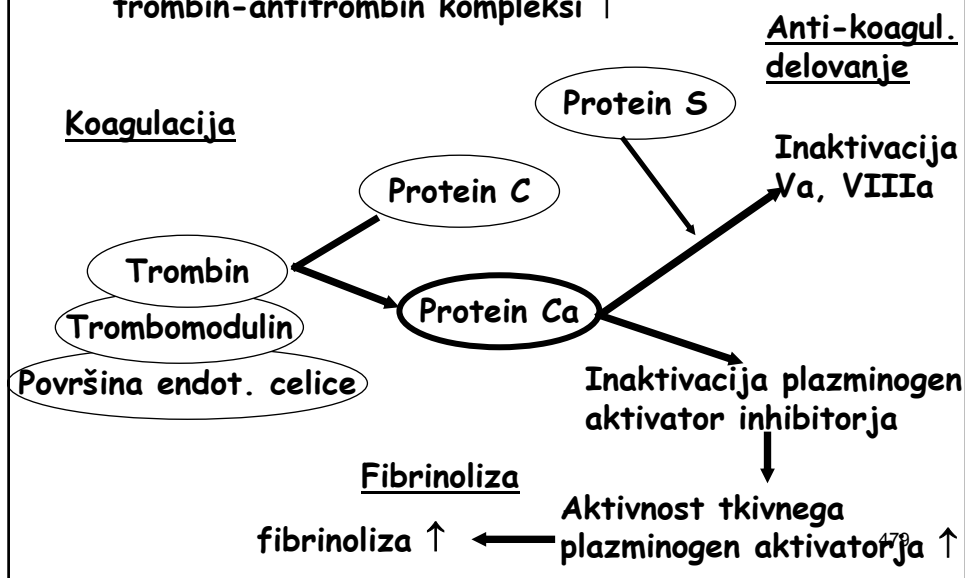
Hiperkoagulatibilnost (povečana nagnjenost k koagulaciji, ne da bi se pojavili klinični znaki tromboze ali depozicija fibrina)

Vzrok:

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

478

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



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

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)
- anevrizmi (aorta), nekateri strupi kač...
- intravaskularni hemolizi, nekaterih obolenjih jeter

Obolenja jeter

Difuzne poškodbe;

- cirkulatorni koagulacijski dejavniki ↓
- prispevek k nastanku DIC

481

Klinični znaki pri motnjah v hemostazi-splošno

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

482

Testi za hemostatska obolenja

- Čas krvavitve: enostaven grob test; podaljšan je v primeru motenj trombocitov (čas krvavitve v ustni sluznici): poškodba z lanceto-krvavitev se ustavi v 5 min.-poškodba žil je minimalna zato ocena samo trombocitov
- Aktiviran koagulacijski čas: intrinzična in skupna pot se testira: silikonske epruvete segrete na 37 stop. C, doda se kaolin: 3 min in 20s konj, 125 s pes
- Delni tromboplastinski čas: se oceni intrinzično in skupno pot: plazma v 3,8% citratu
- Protrombinski čas-Quickov test: ocena ekstrinzične in skupne poti; citratna kri
- Trombin čas: indikator kvantitativne/kvalitativne spremembe v bifrinogenu;

483

Telesne tekočine in njih spremembe

484

Namen

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

485

Razporeditev vode v organizmu

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

486

Najpomembnejši elektroliti in njihova razporeditev

	Zunajcelična tekočina	Znotrajcelična tekočina
Na ⁺ -----	142 mEq/L	10 mEq/L
K ⁺ -----	4 mEq/L	140 mEq/L
Ca ⁺⁺ -----	2.4 mEq/L	0.0001 mEq/L
Mg ⁺⁺ -----	1.2 mEq/L	58 mEq/L
Cl ⁻ -----	103 mEq/L	4 mEq/L
HCO ₃ ⁻ -----	28 mEq/L	10 mEq/L
Phosphates-----	4 mEq/L	75 mEq/L
SO ₄ ⁻ -----	1 mEq/L	2 mEq/L
Glucose-----	90 mg/dl	0 to 20 mg/dl
Amino acids-----	30 mg/dl	200 mg/dl ?
Cholesterol		
Phospholipids-----	0.5 g/dl	2 to 95 g/dl
Neutral fat		
PO ₂ -----	35 mm Hg	20 mm Hg ?
PCO ₂ -----	46 mm Hg	50 mm Hg ?
pH-----	7.4	7.0
Proteins-----	2 g/dl (5 mEq/L)	16 g/dl (40 mEq/L)

487

Gibanje telesnih tekočin in elektrolitov

- O₂, hranilne snovi, tekočina, elektroliti-pridejo v organizem prek dihalnega in prebavnega sistema
- transport prek cirkulacijskega sistema
- izmenjava snovi med intersticijsko in intravaskularno tekočino (polprepustne kapilarne membrane)
- intersticijska tekočina in snovi v njej se izmenjujejo z znotrajcelično tekočino (semipermeabilne membrane)
- dinamični ekvilibrij (homeostaza)

488

Gibanje topljencev med posameznimi telesnimi tekočinami

- hidrostatski tlak: pospeši hitrost difuzije topljencev skozi kapilarno membrano
- polprepustne celične membrane
- membranski kanalčki omogočajo prehod vode in malih v vodi raztopljenih delcev (ioni)
- snovi topne v lipidih: urea, O_2 , CO_2 ; neposredno prehajajo prek membrane
- facilitirana difuzija: glukoza, AK
- pomen: elektrokemični gradient
- aktivni transport: Na-K-ATPaza, ...

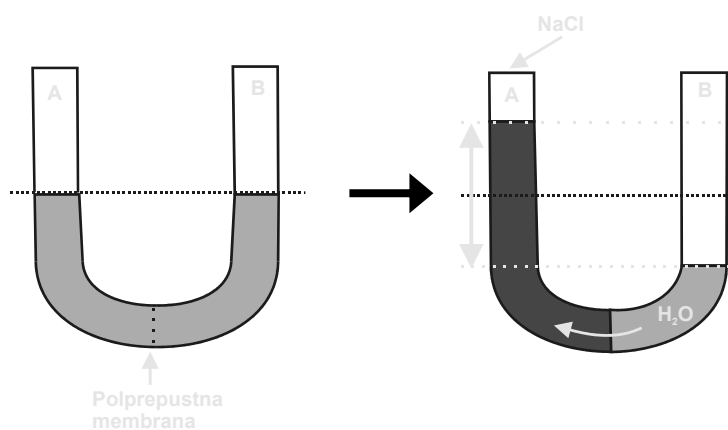
489

Gibanje vode med telesnimi oddelki

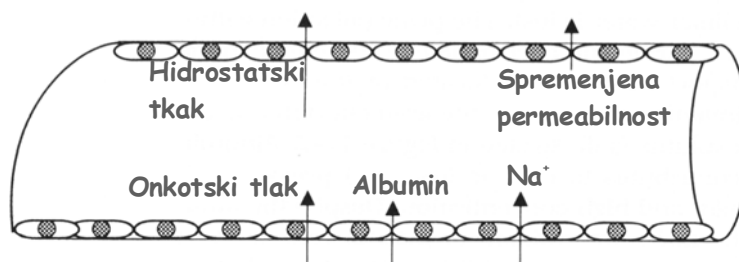
- Voda prosto prehaja prek vseh telesnih membran
- Razporeditev vode je kontrolirana z:
 - ozmotskim tlakom (odvisen samo od št. delcev in možnosti zadrževanja v telesnem oddelku); v zunajceličnih tekočinah je najpomembnejši Na^+ (predstavlja 90 % vseh delcev)
 - hidrostatskim tlakom (minutni volumen)

490

Ozmotski in hidrostatski tlak



491

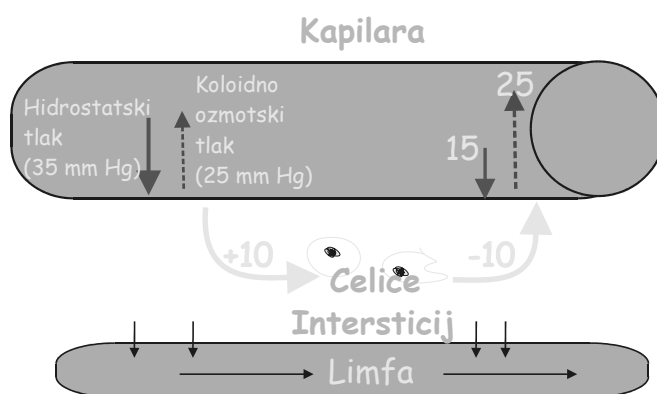


Za volumen plazme:

- najbolj pomemben je Na^+
- albumin-manj pomemben-padec do 50 % v plazmi-zmanjšanje onkotskega tlaka (klinična manifestacija kot edem)

492

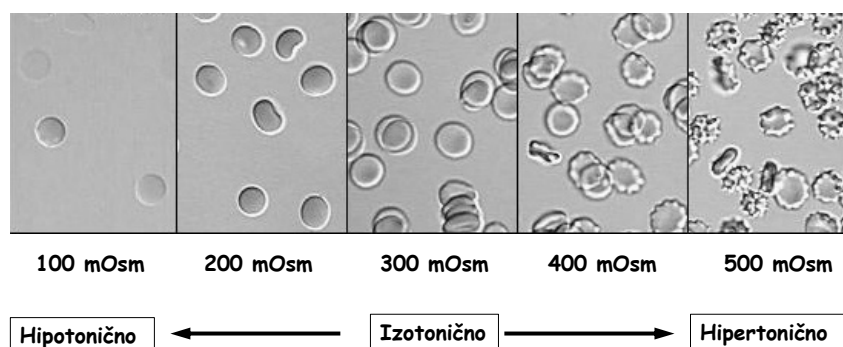
Gibanje tekočine med intravaskularnim in intersticijskim prostorom



Starlingov zakon kapilar

493

Gibanje tekočine med intersticijskim in znotrajceličnim prostorom-ozmolarnost!



494

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

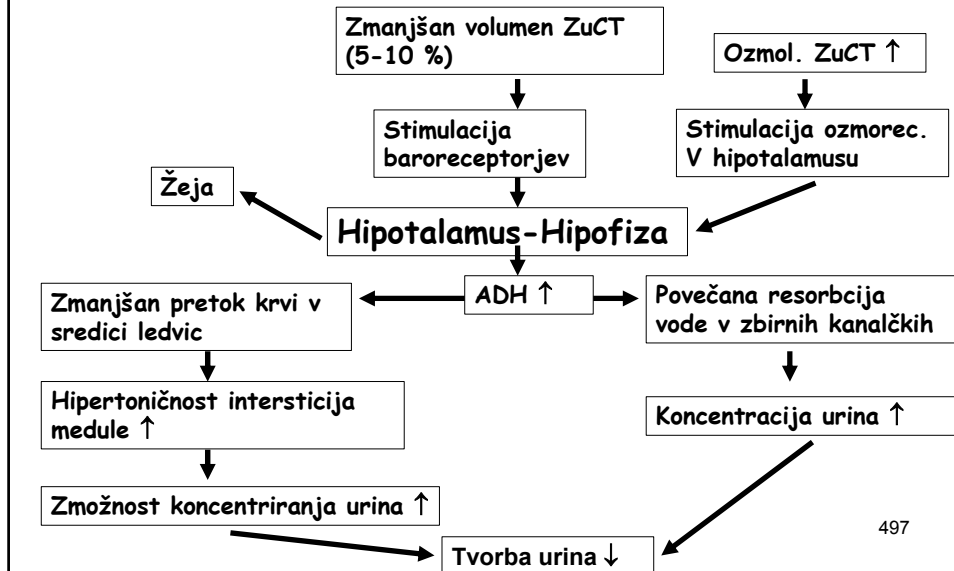
495

Na⁺ in H₂O

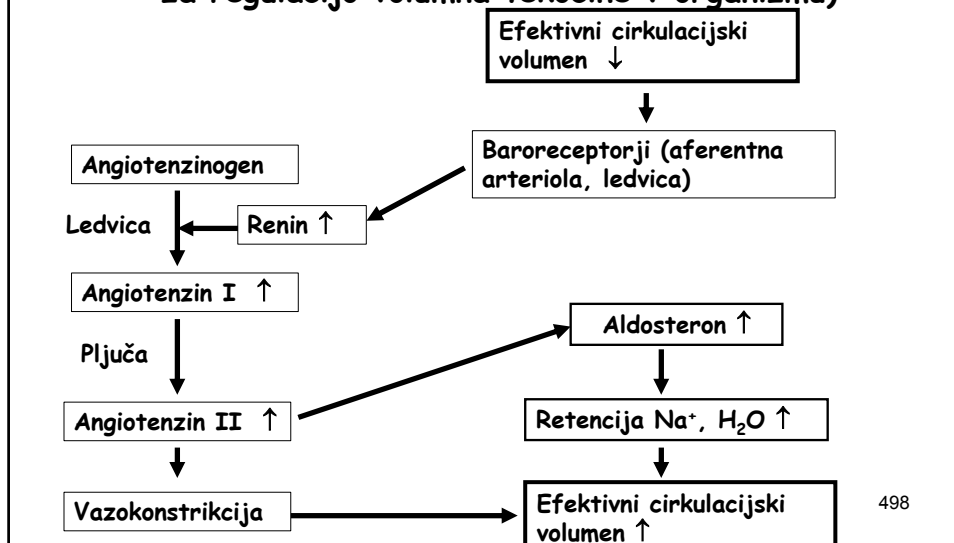
- regulacija obeh je medsebojno povezana
- različni mehanizmi regulacije obeh, ki se prekrivajo
- Bilanca vode:
 - Primarno regulirana z (izoozmotska regulacija):
 - žejo
 - ADH
- Bilanca Na⁺:
 - Primarno regulirana z aldosteronom (volumenska regulacija):
 - vzdrževanje zunajceličnih tekočin
 - perfuzija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

496

Homeostaza vode in ozmotska regulacija



Homeostaza Na⁺ in regulacija volumna (ledvični mehanizem izločanja Na⁺ je primarno odgovoren za regulacijo volumna tekočine v organizmu)



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

499

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

500

Tri osnovne skupine motenj v spremembi telesnih tekočin

- Spremembe ozmolarnosti (prizadenejo znotrajcelično tekočino); nesorazmerna izguba 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

501

Spremembe v Na^+ , kloridih in bilanci vode

Spremembe so lahko:

- izotonične
- hipertonične
- hipotonične

502

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

503

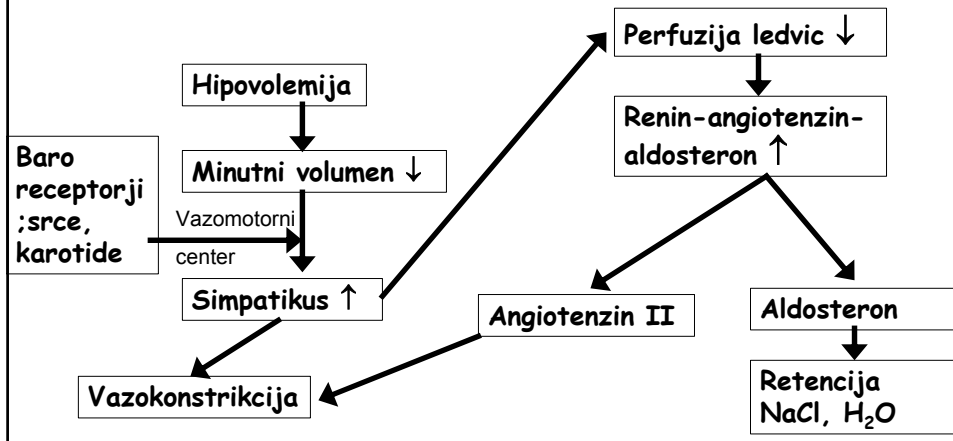
Izotonične spremembe - izotonična izguba tekočine - hipovolemija
Število in tip elektrolitov ostane enak in tudi ozmolarnost

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

504

Motnje v volumnu tekočin (pomanjkanje ZuCT; hipovolemija)

- hipovolemija: izotonična izguba telesnih tekočin
- patogeneza:



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:
 - diabetska glukozurija
 - manitol
 - Pomanjkanje aldosterona:
 - Addisonovo obolenje
 - Hipoaldosteronizem

506

Izotoničen presežek tekočine

- prekomerno i.v. aplikacija raztopin
- hiperaldosteronizem
- kortikosteroidi

Posledica:

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

507

Motnje v volumnu tekočin (hipervolemija)

- Na^+ ($\uparrow$), sekundarno H_2O ($\uparrow$) $\rightarrow$ edem

EDEM (generalizirani edem)

Najpogostejši vzroki:

- kongestivna odpoved srca
- nefrotski sindrom
- ciroza

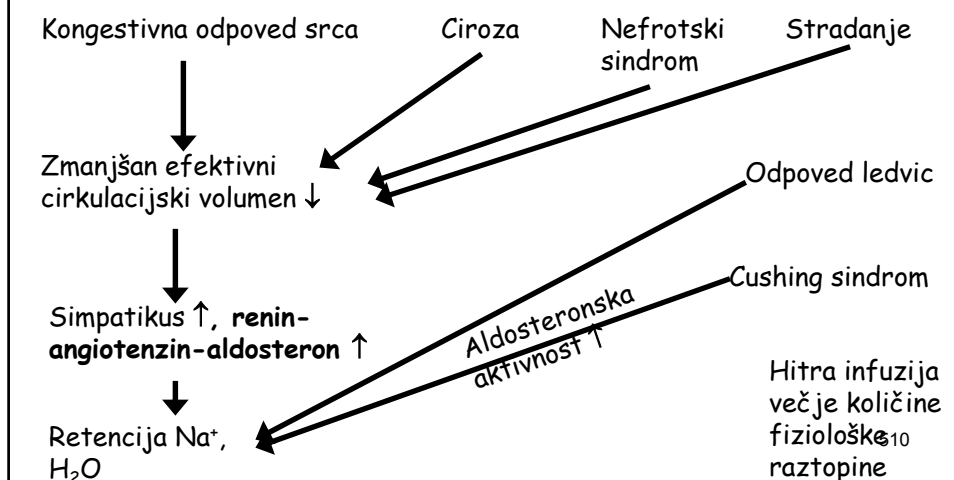
508

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

509

Patogeneza



Tretiranje

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

511

Hipotonične spremembe

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

512

Hiponatriemija (motnje v hipoozmolarnosti tekočin)

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

513

Vzroki za hiponatriemijo:

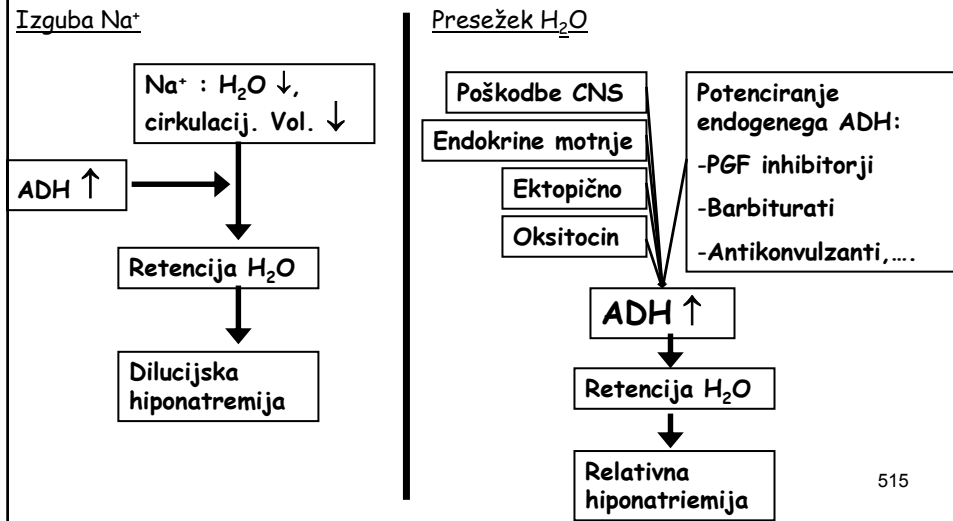
- 1) - Dolgotrajna terapija z diuretiki
 - Prekomerna izguba prek prebavil
 - Odpoved ledvic
 - Addisonovo obolenje
- 2) - Zmanjšano izločanje vode:
 - Kongestivna odpoved srca, ciroza, nefrotski sindrom, odpoved ledvic
 - Prekomerna infuzija hipotoničnih raztopin
 - Psihogeni polidipsija
- 3) Hiponatriemija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

Vrste hiponatremije:

- Z izgubo zunajcelične tekočine
- Normalni volumen zunajcelične tekočine
- Presežek zunajcelične tekočine- edemi

514

Patogeneza hiponatriemije



Posledice

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

516

Presežek vode (dilucijska hiponatremija)

- 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)

517

Vzroki za hipernatriemijo:

- 1) Nezdostno 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

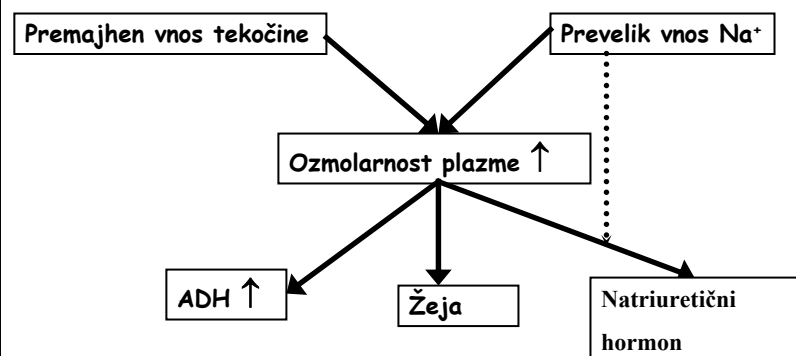
- hipovolemija: deficit vode, pogosto izoozmolarna dehidracija (dehidracija-izguba samo vode posledica hipernatriemije)
- hipertonična dehidracija (pomanjkanje pitne vode)
- komatozne živali
- hiperventilacija (povečana telesna T)
- pomanjkanje ADH

Znaki:

- žeja
- 'suha' koža
- koncentriran urin
- elastičnost kože je zmanjšana

519

Patogeneza hipernatriemije



520

Posledice

- znotrajcelična dehidracija
- hipervolemija
- hipertonično stanje-ki je posledica izgube vode-vodi v hipovolemijo

Znaki:

- žeja
- konvulzije
- pljučni edem

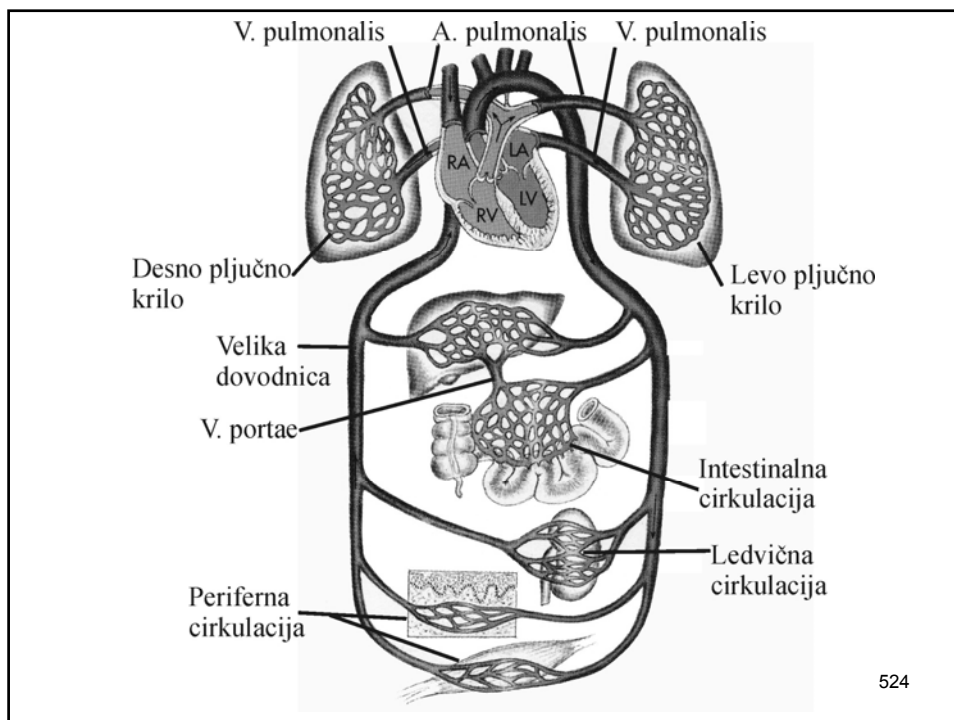
521

PATOFIZIOLOGIJA KARDIOVASKULARNEGA SISTEMA

Srce

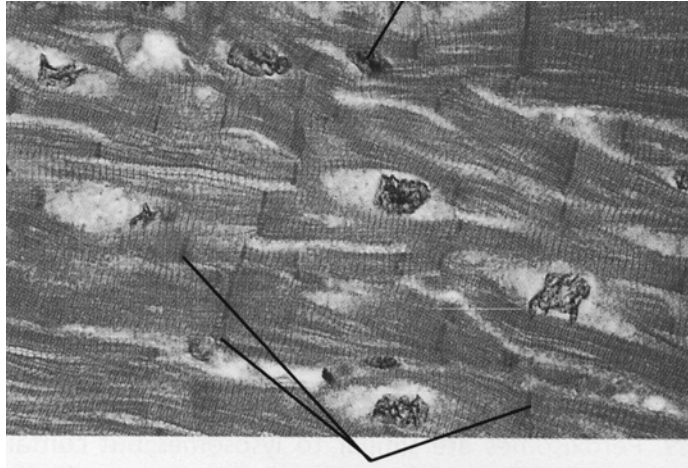
- je črpalka, ki ustvarja razliko tlakov in omogoča cirkulacijo krvi v zaprtem sistemu
- dva ločena, zaporedno vezana cirkulatorna sistema:
 - a) pljuča (pulmonalna cirkulacija)
 - b) ostali deli organizma (sistemska cirkulacija)
- zgradba srca: dva preddvora, dva prekata
- epikard, miokard, endokard, prevodni sistem srca

523



524

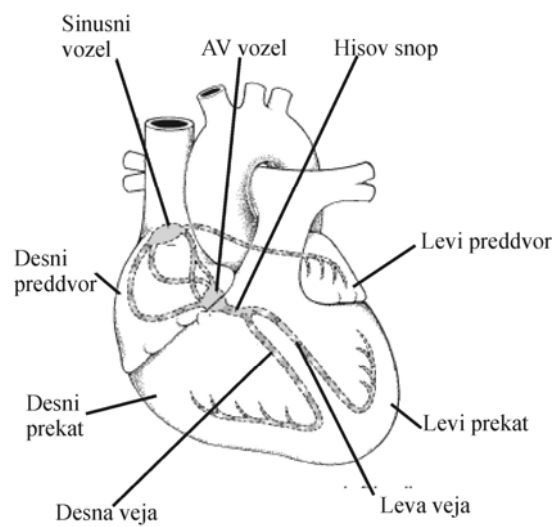
Funkcionalni preddvorni in prekatni sincicij



Interkalarni diski

525

Prevodni sistem srca



526

Lastnosti prevodnega sistema srca

- nestabilen drseč 'mirovni' membranski potencial
- SV-ritmovnik
- ostali deli prevodnega dela srca: ritmovnik z nižjo frekvenco

- pri človeku: SV = 60-80 /min
 AV = 40-60
 prekatni ritmovnik = 20-40

527

Frekvenca 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

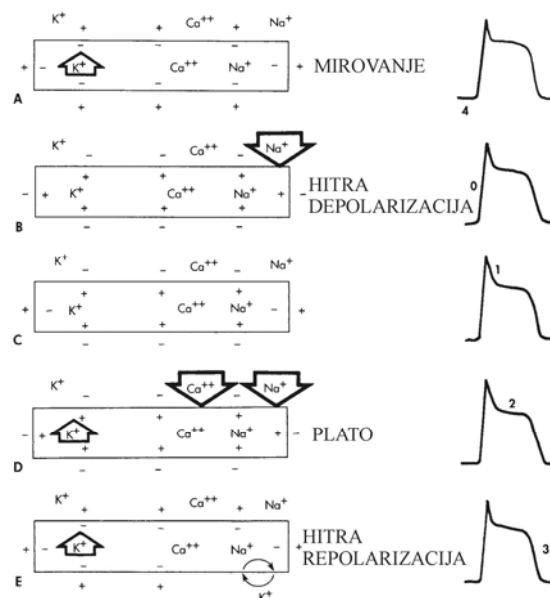
528

Vplivi na frekvenco srca

- Hitrost nastajanja impulzov v SV se lahko zmanjša:
 - če je potek depolarizacije počasnejši (hipokaliemija)
 - če je prag za nastanek AP manj negativen
 - če je maksimalni diastolični potencial bolj negativen (stimulacija vagusa)
 - zamik začetka repolarizacije ali počasnejša repolarizacija

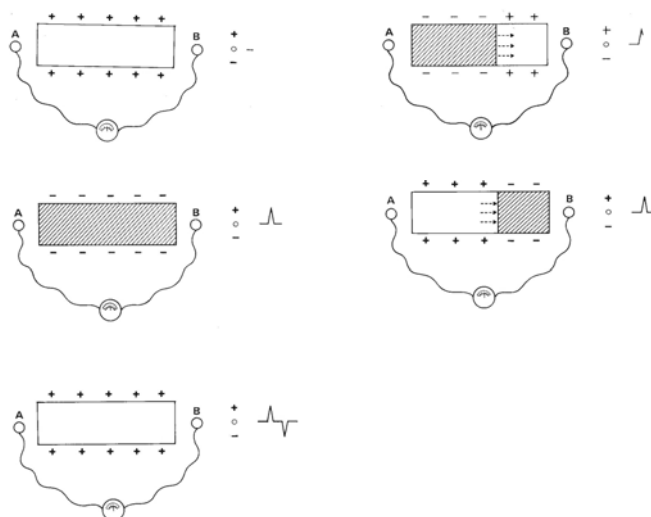
529

DEPOLARIZACIJA KARDIOMIOCITA



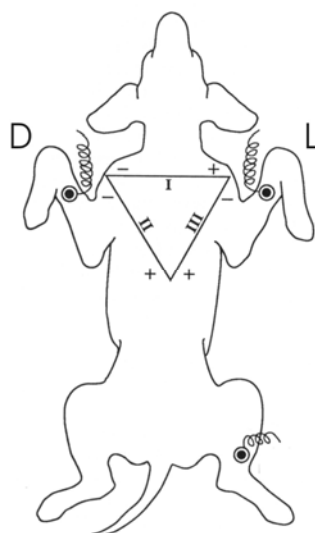
530

ORGANIZEM KOT ELEKTRIČNI DIPOL



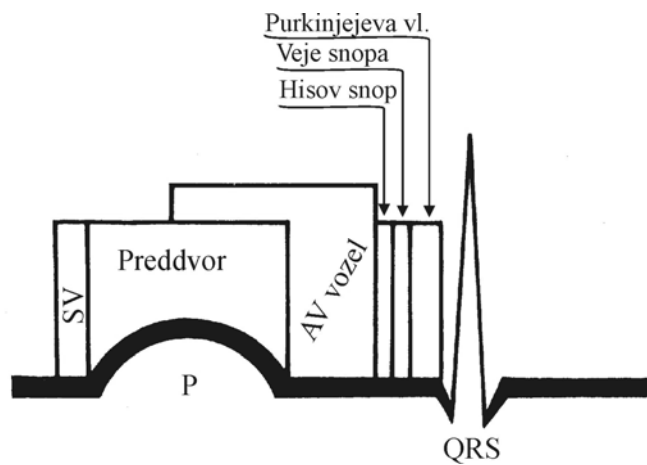
531

STANDARDNI ODVODI EKG



532

Depolarizacija tkiv srca v posameznih fazah EKG



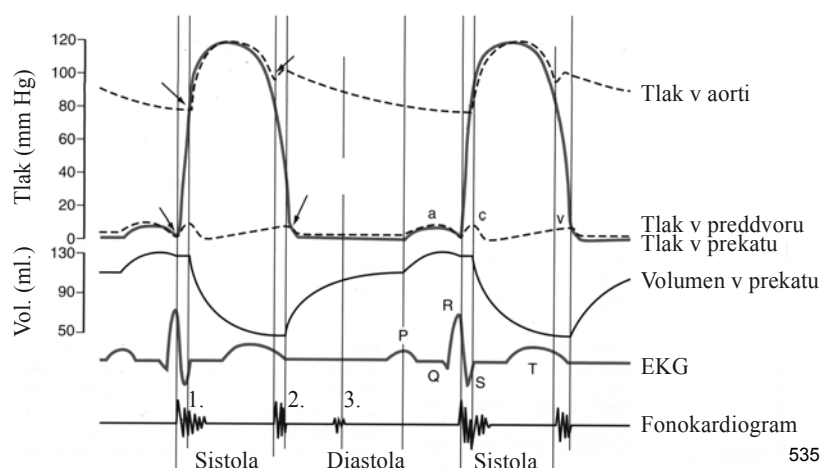
533

EKG zapis



534

Srčni cikel



- **Minutni volumen srca:** je produkt udarnega (pulznega) volumna srca in frekvence srca (pri srednje velikem psu v mirovanju $90/\text{min} \times 0,03 \text{ l} = 2,7 \text{ l/min}$).
- **Minutni volumen srca se distribuira k organom:**
 - prioriteta so možgani (prib. 13 % v mirovanju)
 - srcu (prib. 4 % v mirovanju)
 - ledvicam, ki prejmejo prib 20-25 %
 - gastrointestinalnemu traktu 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.

536

Parametri potreb miokarda po O₂:

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

Napetost stene je funkcija spremenljivk v Laplaceovi enačbi:

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

Delo srčne mišice in povečana potreba po O₂ so prisotne pri: tahikardiji, povečani kontrakciji, hipertenziji, ventrikularni dilataciji in hipertrofiji

537

- **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

538

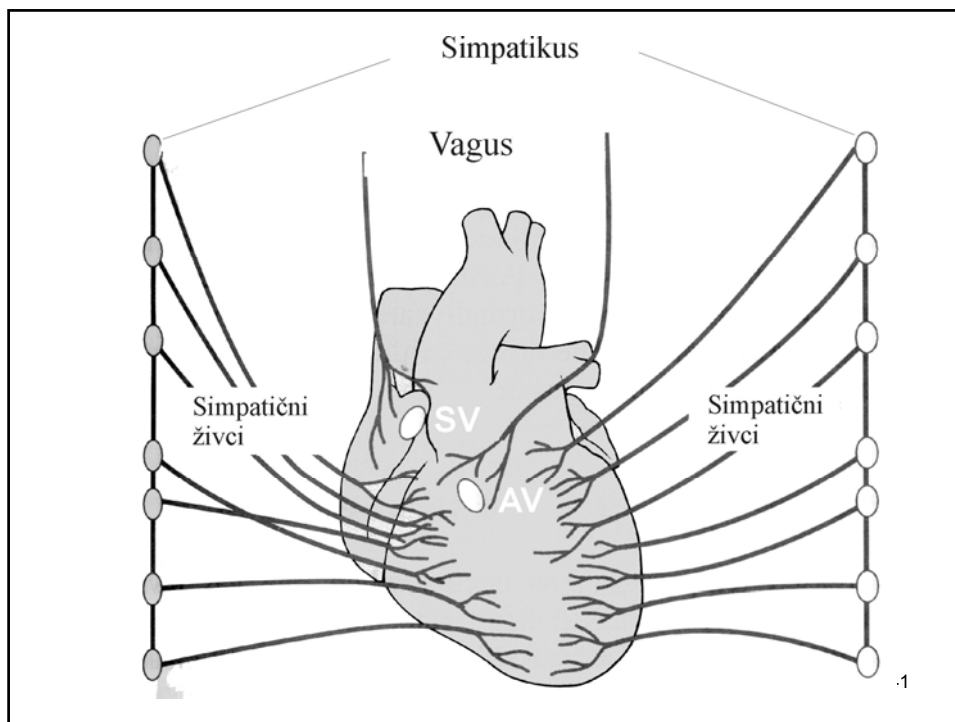
Avtonomnost srca

- 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)

539

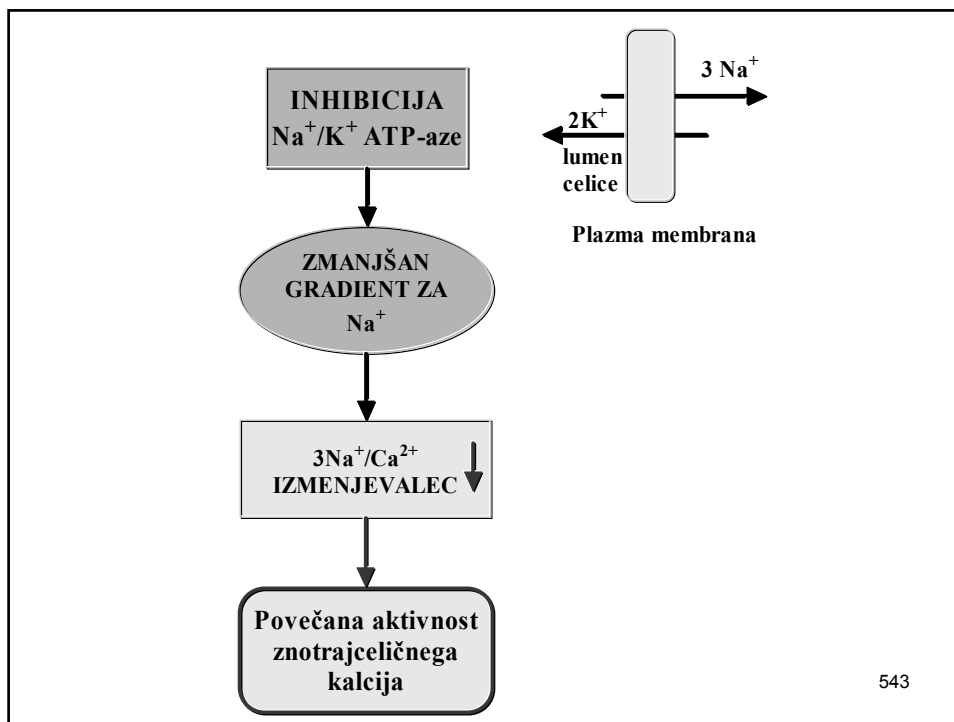
- **Vagus:**
 - vpliva predvsem na SV - hiperpolarizacija membrane (prevodnost za K^+ ↑)
 - hitrost prevajanja v AV vozlu (negativno dromotropno delovanje)
- **Simpatikus:**
 - vpliva na SV in AV vozlu
 - sinusni vozlu: vpliva pozitivno kronotropno
 - AV vozlu: ima pozitivno dromotropno delovanje
 - neposreden vpliv na kardiomiocite pozitivni inotropni učinek prek β -1 receptorjev (povečana prevodnost membrane za Ca^{2+}).

540



Kontraktilnost se poveča:

- podaljšan AP
- inhibicija $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-aze}$ npr. z digoksinom in digitoksinom



EKG



P-val - je večinoma pozitiven; predstavlja depolarizacijo preddvorov (konj dvojni P-val občasno).

QRS kompleks - predstavlja depolarizacijo prekatov

T-val - predstavlja repolarizacijo prekatov

P-Q interval - interval je čas popolne depolarizacije preddvorov

544

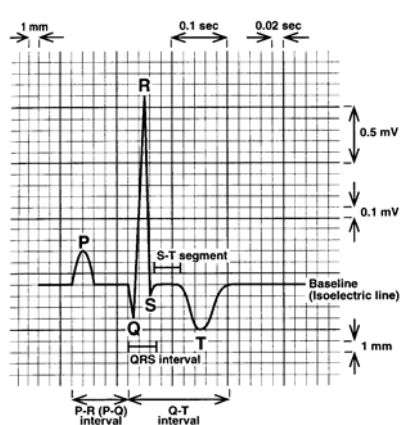
Ocenjevanje EKG

- oblike posameznih valov EKG
- pozitivnega ali negativnega (odklona navzgor oziroma navzdol)
- velikost valov in dolžino trajanja
- intervalov, segmentov (P-Q, T-P).
- ritmičnosti pojavljanja valov
- izginotja valov
- valov, ki se normalno ne pojavljajo (ekstrasistole)

Spremembe so lahko prehodne ali trajne (ponavljanje pregleda!)

545

‘Anatomija’ EKG



546

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 (*vítia cordis*)
- motnje v funkciji srca kot posledica sprememb na perikardu
- motnje v funkciji srca kot posledica sprememb v koronarnem pretoku

547

MOTNJE V ELEKTRIČNI AKTIVNOSTI SRCA (INTERPRETACIJA EKG)

548

Vzroki za večjo amplitudo QRS kompleksov

- Amplituda QRS kompleksa (mV) se lahko poveča tudi za 100 %.
- Vzrok:
 - hipertrofiji srčne mišice (npr. stenoze, hipertenzija)

549

Vzroki za manjšo amplitudo QRS kompleksa

- neterminalni zaporedni infarkti (zmanjševanje mase)
- povečana količina tekočine v perikardu
- efuzija tekočine v plevralni votlini
- emfizem pljuč (deluje kot izolator)

550

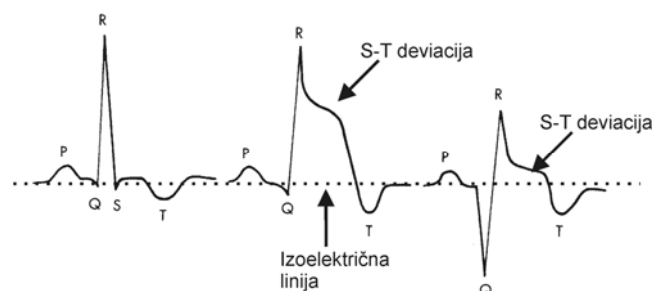
Nenavadne oblike in podaljšanje QRS kompleksa

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

551

Infarkt

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



- Vzrok so še lahko:
 - mehanične poškodbe
 - infekcije-toksini
 - koronarna ishemija

552

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.

553

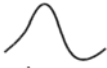
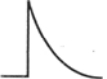
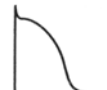
MOTNJE V RITMU SRCA (aritmije)

- **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

554

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

555

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

556

MOTNJE SINUSNEGA RITMA (Aritmije) 1

Aritmije

- (SV, motnje v prevodnosti) (nomotopne motnje)
- Aritmije zaradi spremenjene aktivnosti sinusnega vozla:
 - sinusna tahikardija
 - sinusna bradikardija
 - sinusna aritmija
 - sinusni blok (I, II, III)
- (Motnje v tvorbi impulzov, 're-entry', ekstrasistole) (heterotopne motnje v tvorbi impulzov)

557

MOTNJE SINUSNEGA RITMA (Aritmije) 2

- Ekstrasistole
 - sinusna ekstrasistola
 - AV ekstrasistola
 - prekatna ekstrasistola
 - preekscitacija (Wolff-Parkinson-White sindrom)
- Tahikardija
 - - tahikardija preddvorov
 - - supraventrikularna tahikardija
 - - prekatna tahikardija
- Trepetanje (flutter)
 - - preddvorno
 - - prekatno
- Drhtenje (fibrilacija)
 - - preddvorna
 - - prekatna

558

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

- **Tahikardija:** pomeni povečanje frekvenca 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

559

Frekvenca delovanja srca pri različnih živalih

Sinusna tahikardija (1)

Frekvenca srca je primarna determinanta minutnega volumna ($MV = v \times \text{utripni volumen}$)

Sinusne tahikardije:

- *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 stanja⁶⁰

Sinusna tahikardija-ekstrakardialna (2)

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

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

561

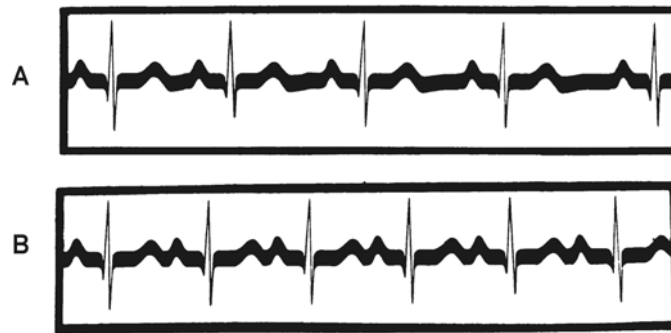
Sinusna tahikardija- intrakardialna

Patološka pri:

- endo, mio in perikarditisu
- ishemiji miokarda (+oskrba miokarda s O₂ 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 refleksi; 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)

562

Sinusne intrakardialna tahikardija



563

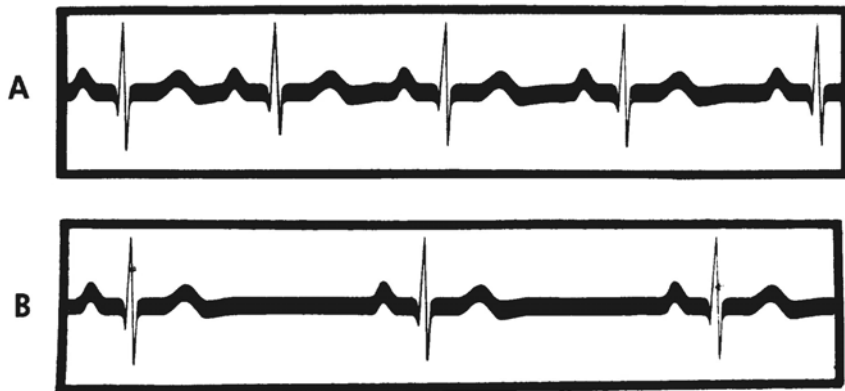
Sinusna bradikardija

Sinusna ekstrakardialna bradikardija:

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

564

Sinusna bradikardija



565

Sinusna aritmija

- Fiziološka aritmija
 - globoko dihanje (respiratorni tip sinusne aritmije) pri človeku
 - pri psu, manj izražena pa je pri drugih domačih živalih. Pri vdihu je nastajanje impulzov v SV hitrejše (cirkulatorni refleksi: spreminjanje aktivnosti vagusa 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



567

Ekstrasistole *(Predstavljajo predčasno vzdraženje in kontrakcijo srca.)*



568

Najpogostejši vzroki za nastanek ekstrasistol so:

- lokalizirana ishemična področja v srcu
- manjši kalcificirani plaki, kalcinacije..., 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

569

Patogeneza ekstrasistol

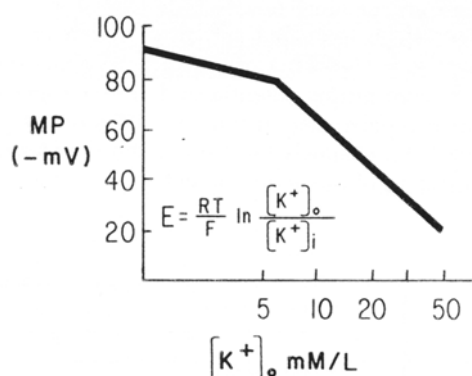
- MP kardiomiocita nižji kot – 55 mV se Na⁺-kanalčki ne morejo aktivirati;

Vzroki:

- hiperkaliemija
- hipoksija
- acidoza
- digitalis...

570

Vpliv zunajceličnega K⁺ na MP



571

Depolarizacija v teh pogojih je odvisna

- od Ca²⁺ toka skozi L - tip kalcijevih kanalčkov
- prag za aktivacijo Ca²⁺ 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 Ca²⁺ tokom:

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

572

Vzroki za nastanek ekstrasistol so tudi:

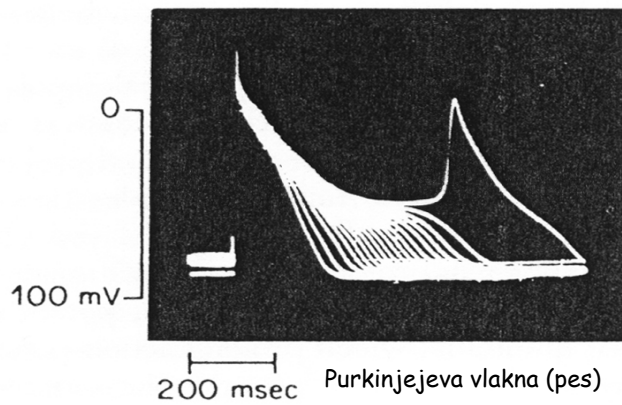
- zmanjšan (manj negativen) diastolični membranski potencial prevodnega sistema ali miokarda (spontana depolarizacija)
- depolarizacija po AP (DAP); v tem primeru pride do ekstrasistole (v času repolarizacije-zgodnja ali po končani repolarizacije-pozna)
- zgodnja DAP se zgodi v primeru znatnega podaljšanja AP (EKG zapis-podaljšan interval Q-T); najpogosteje v Purkinjejevih vlaknih

573

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, procainamid
- blokatorji Ca²⁺ 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)

574



575

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

576

VRSTE EKSTRASISTOL

Nomotopne: zaradi izrednih vzdraženj v sinusnem vozlu.

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

577

- **Heterotopne:** premik aktivnosti ritmovnika iz SV – ektopično
- **Glede na ohranjenost aktivnosti SV:**
 - aktivna heterotopija (dejavnost SV je ohranjena)
 - pasivna heterotopija (SV okvarjen)

578

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

579

Pojavljanje ekstrasistol:

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

580

Glede na mesto nastanka so lahko ekstrasistole:

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

581

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 odvisen od mesta nastanka ektopičnega AP
- AP, ki nastane v SV doseže preddvora v času absolutne refrakterne faze



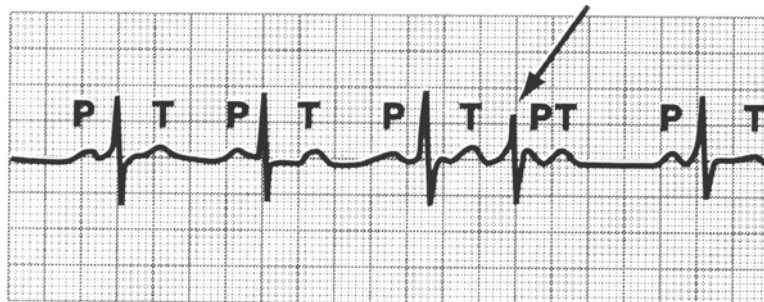
583

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

584

Atrio-ventrikularna (nodalna)

ekstrasistola (predčasen AP, ki izvira iz AV vozla)



EKG zapis:

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

585

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

586

- Izgled EKG pri ekstrasistoliji ventriklov je lahko zelo različen odvisno ali gre za en prekatni ektopični fokus ali več (potujoči ektopični fokus).
- Pulz:
 - 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

587

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; izguba zavesti, 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'

588

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, kinidin, nikotin)

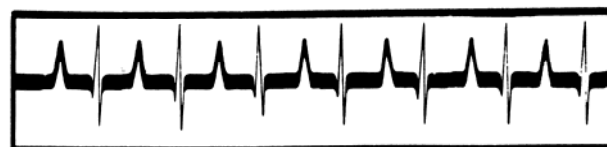
589

Supraventrikularna paroksizmalna tahikardija

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



A



B

590

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

591

EKG zapis (nadprekatna paroksizmalna tahikardija)

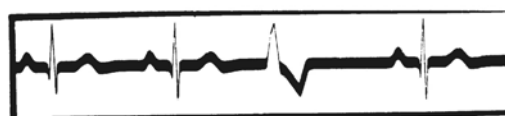
- Purkinjejeva vlakna - frekvenčni filter (pri psu 212-229 /min.). Trepetanje npr. do 350/min in fibrilacija (do 500/min.) se AP prenaša v presledkih
- supraventikularna paroksizmalna tahikardija je običajno funkcionalnega izvora z dobro prognozo
- s pritiskom na *sinus caroticus* ali na očesne bulbuse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

592

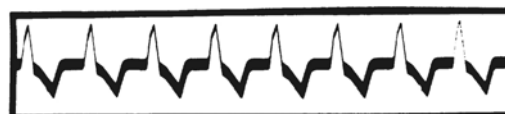
Prekatna paroksizmalna tahikardija (1)

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

Aktivnost
preddvorov ostane
nespremenjena in
depolarizacija
poteka pod
vplivom SV



A



B



C

Prekatna paroksizmalna tahikardija (2)

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

594

Fibrilacija preddvorov (*arhythmia*

perpetua Je heterotopna (ektopična) motnja v nastajanju AP (depolarizacij)-veliko število depolarizacij v miokardu preddvorov

Patogeneza:

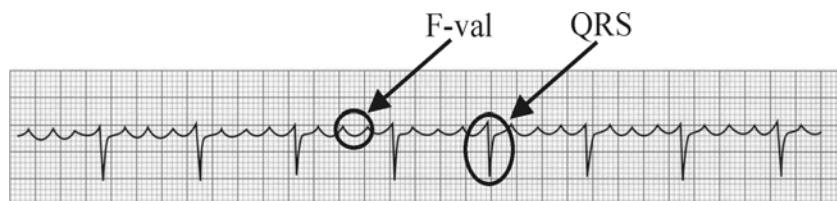
- le nekateri impulzi uspevajo priti skozi AV (frekvenčni filter- Purkinjejeva vlakna)
- delovanje prekatov je popolnoma nepravilno (*delirium cordis*), tahikardija
- v primeru popolnega AV bloka, se lahko prekati krčijo samostojno s frekvenco (AV, vent. ritem)
- pulz je večinoma zelo različen (*pulsus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

595

Število kontrakcij preddvorov pri fibrilaciji

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

596



EKG zapis:

- 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 vozal.

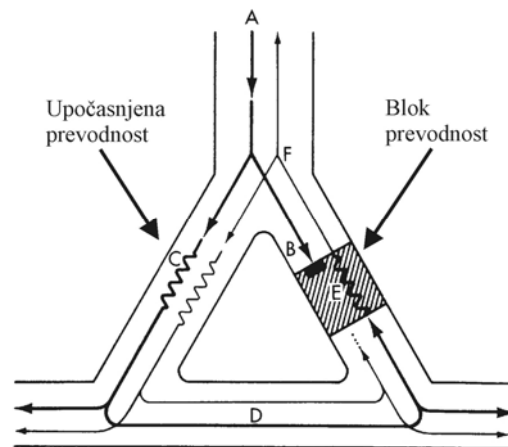
597

Vzroki za nastanek fibrilacije so:

- miokarditis
- degenerativne spremembe (insekticidi, digitalis, adrenalin, nikotin)
- tireotoksikoza
- spremembe v miokardu zaradi insuficience koronarnega obtoka
- srčne napake

598

Patogeneza fibrilacije



599

Fibrilacija preddvorov (patogeneza)

- Impulz stalno potuje po miokardu in izziva majhna krčenja v primeru če je:
 - 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
- Posledice:
 - 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
- Najpogostejše nastane fibrilacija preddvorov zaradi miokarditisa ali degeneracije kardiomiocitov

600

Fibrilacija (migetanje) 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

601

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

602

DRHTENJE PREKATOV (*angl. fibrillation*)

- **Vzroki:**

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

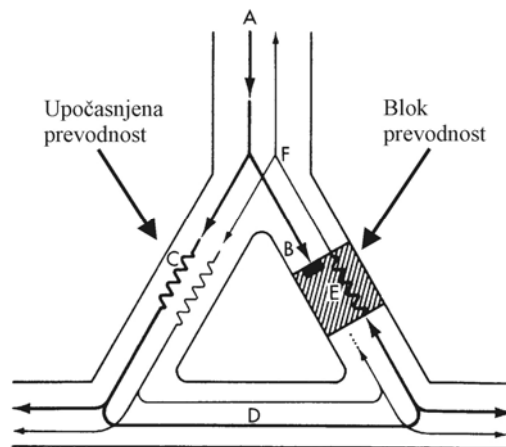
603

Patogeneza drhtenja prekatov

- pojav fenomena cirkularne ekscitacije (reentry)
- AP, ki nastane je položen, zožen in počasen (manjša refrakтерна 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 smrt

604

Patogeneza fibrilacije



Prekatna fibrilacija

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

606

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

607

MOTNJE V PREVAJANJU IMPULZA (AP)

608

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)

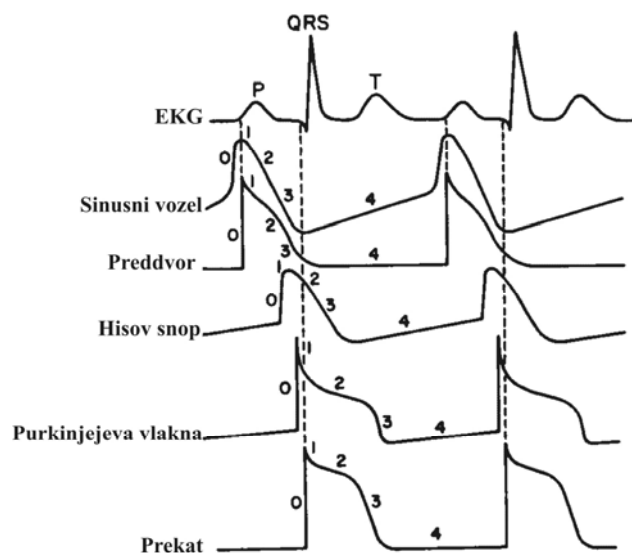
609

Glede na mesto, kjer je prevajanje moteno govorimo o:

- sinu-atrialnem
- intraatrialnem
- atrioventrikularnem
- intraventrikularnem

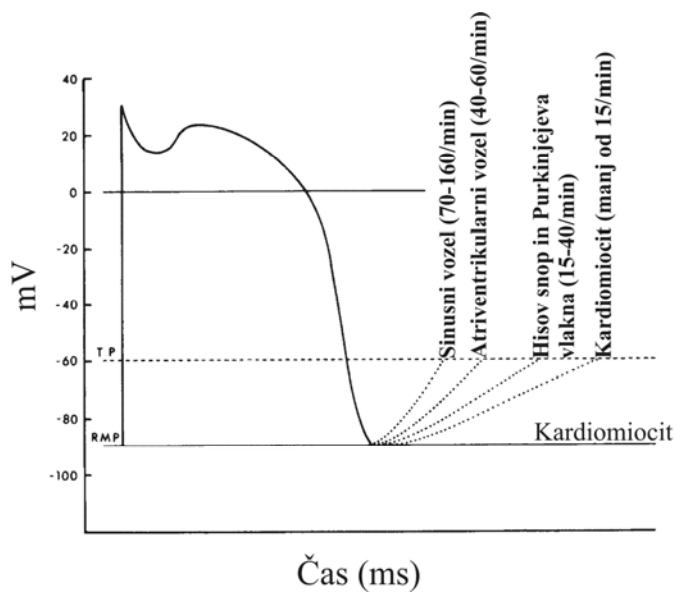
610

Časovni potek AP v prevodnem delu srca in kardiomiocitu



611

Frekvenca proženja AP prevodnega dela srca in kardiomiocitov



612

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)

613

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

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

614

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

- Lahko je I., II. ali III. stopnje
- Vzroki:
 - vnetni procesi
 - degenerativni procesi
 - zelo izražena vagotonija
 - atrioventrikularna blokada III stopnje pa je večinoma izzvana z organskimi spremembami v miokardu

615

A/V blokada I. stopnje



EKG zapis

- podaljšanje P-Q intervala
- če je prisotna tahikardija se lahko T in P val zelo zblížata ali celo prekrijeta

616

A/V blokada II. stopnje



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

617

A/V blokada III. stopnje



EKG zapis

- 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

618

Patogeneza

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

619

- 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

620

MOTNJE V DELOVANJU SRCA ZARADI SPREMEMB V MIOKARDU (MIOKARDIOPATIJE) (1)

Vzroki (akutni ali kronični) so:

- kronična difuzna miokardialna ishemija
- infekcije (akutne in kronične)
- nespecifični endokarditisi: avtoimunost, hipersenzitivnost, revmatična obolenja...

621

MOTNJE V DELOVANJU SRCA ZARADI SPREMEMB V MIOKARDU (MIOKARDIOPATIJE)

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

622

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)

623

Hipertrofija srca (*Hypertrophia cordis*)

• Je povečanje mase srca zaradi:

- hipertrofije kardiomiocitov
 - povečanje števila sarkomer v zaporedju
 - povečanja št. sarkomer paralelno
- hiperplazije kardiomiocitov?

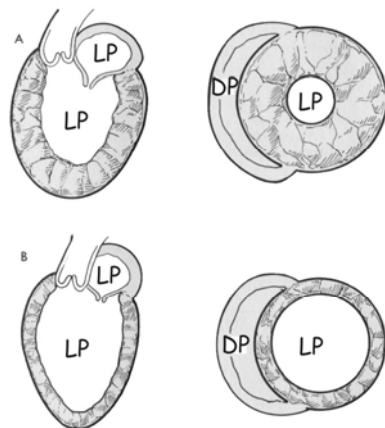
Najbolj pogosta je hipertrofija prekatov.

• Hipertrofija srca je lahko:

- fiziološka
- patološka

624

Tip hipertrofije



Ventrikularna hipertrofija

A-koncentrična hipertrofija (npr. povečan sistemski tlak)

B- ekscentrična hipertrofija (povečan volumen)

625

Fiziološka hipertrofija

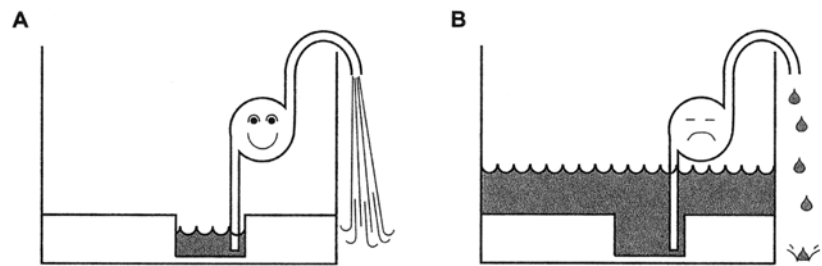
- kompenzatorna (delovni, tekmovalni konji, lovski psi, športniki)
- kot posledica patoloških sprememb na zaklopkah?

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

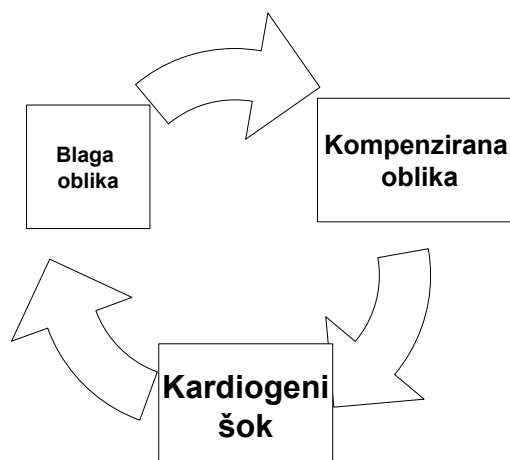
626

Popušćanje srca (*Insufficiencia cordis*)



627

Mehanska disfunkcija miokarda



628

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

629

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

630

Popuščanje srca (*Insufficiencia cordis*)

Insuficienca je lahko:

- relativna
- absolutna (se pokaže že v mirovanju)

Glede na potek je lahko:

- akutna
- kronična

631

Glede na mehanizem (klinično):

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

632

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); podajnost 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= $\text{sistolni tlak znotraj prekata} \times \text{notranji obseg prekata (radius)/debelina stene prekata}$

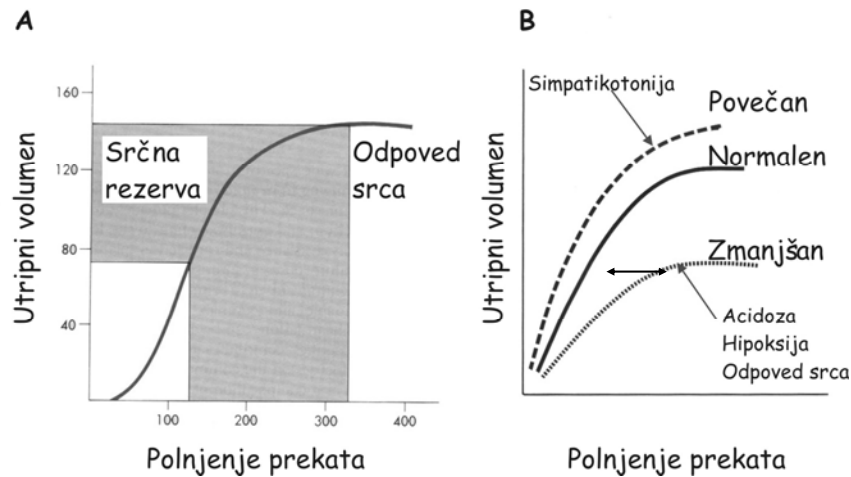
633

Za popuščanje srca so pomembni štirje dejavniki:

- preobremenitev prekata med sistolo
- motnje v krčljivosti srca
- moteno polnjenje srca
- motnje srčnega ritma

634

Starlingov mehanizem in funkcijska krivulja levega prekata



Akutna insuficienca

Se pojavlja:

- težki telesni napor (tekmovalni konji, lovski psi)

Znaki (so odvisni od stopnje):

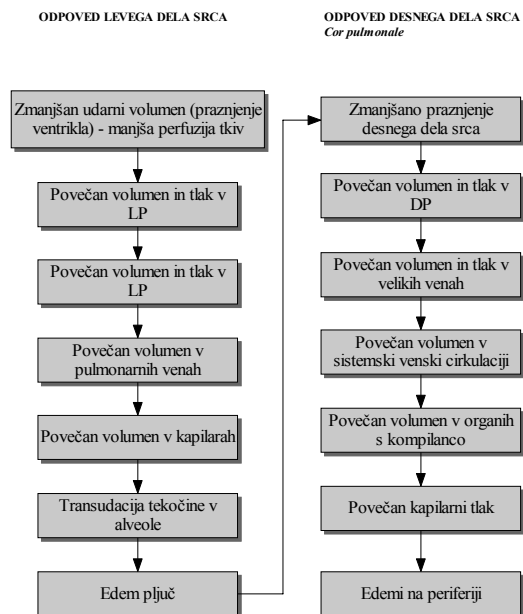
- lažji primeri: pospešen pulz, cianoza vidnih sluznic in otežkočeno dihanje (v mirovanju znaki hitro izginejo)
- težji primeri: pride do zmanjšane udarne in minutne količine, hiter težko otipljiv pulz, izrazita dispnoja in slabost mišic

Insuficienca levega prekata: povečan tlak v levem prekatu in zastoj krvi v pljučni cirkulaciji

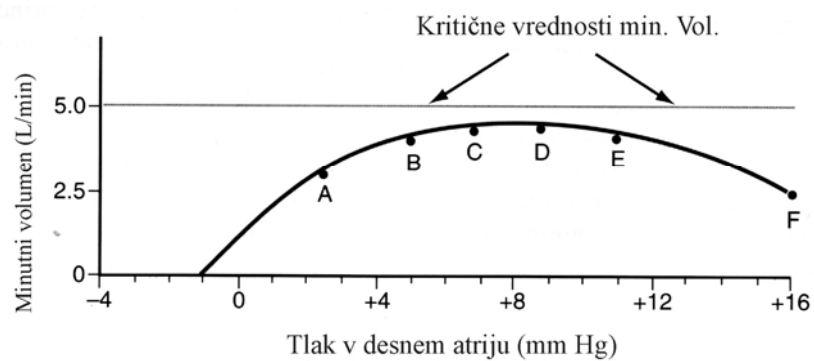
Insuficienca desnega prekata: povečan tlak v desnem preddvoru in zastoj krvi v venskem delu sistemske cirkulacije

636

Patogeneza



Kompenzacija-akutna insuficienca



638

Kronična insuficienca srca

Je nezmožnost srca kot črpalke, da zagotovi črpanje zadostne količine krvi in aдекватne perfuzije tkiv

Vzroki :

- dolgotrajna prekomerna naprežanja
- poškodbe miokarda in srčne napake
- katerikoli razlog za zmanjšano delovno sposobnost srca (ishemija)
- infarkt, tamponada, B₁ hipovitaminoza

Primarna insuficienca: spremembe v miokardu

Sekundarna insuficienca: je posledica npr. zoženja srčnih odprtín, insuficience zaklopk ali arterijske hipertenzije

639

Vloga kompenzacijskih mehanizmov v patogenezi odpovedi srca: korist ali škoda?

- Vloga nevro-enokrinega odgovora organizma;
 - simpatična stimulacija
 - aktivacija renin-angiotenzin-aldosteron sistema
 - ADH
 - ANF, BNP
- Biokemične in biofizikalne motnje srca v popuščanju;
- zmanjšana količina ATP: negativni inotropni in lusitropni učinek

640

Vloga kompenzacijskih mehanizmov v patogenezi odpovedi srca!

- Hipertrofija: končni kompenzatorni odgovor
- Motnje v proliferaciji in spremembe v ekspresiji genov; remodeliranje miokarda: povečana koncentracija Ca^{2+} v citosolu, kateholamini, ADH, angiotenzina II in lokalni rastni dejavniki npr. endotelin, FGF
- Najpomembnejša posledica remodeliranja: programirana celična smrt (apoptoza), kakor tudi nekroza.
- *Proliferacija vezivnega tkiva in fibroza (primarna ali sek. po nekrozi kardiomiocitov); pojav aritmij*

641

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

642

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, ki konvertira angiotenzin; aldosteron ↓ (zmanjšan afterload in preload)
- hitrost delovanja srca (β -blokatorji, blokatorji Ca^{2+} kanalčkov); ATP, boljši pretok skozi koronarne žile (O_2) (zmanjšan afterload)
- venodilatatorji

Nadaljnja dekompenzacija - kardiogen šok

643

MOTNJE DELOVANJA SRCA ZARADI PATOLOŠKIH SPREMEMB NA ENDOKARDU

Vzroki patoloških sprememb na endokardu:

- predvsem različne infekcije (endokarditis), npr. rdečica
- endokardioza (kroničan 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*).

644

Najpogostejše prirojene srčne napake

SO:

- *Ductus arteriosus Botalli persistent*
- *Stenosis arteriae pulmonalis*
- *Stenosis ostii aortici*
- *Defectus septi atriorum*
- *Defectus septi ventriculare*

645

Najpogostejše pridobljene napake pa

SO:

- *Insufficiencia valvularum semilunarum aortae*
- *Stenosis ostii aortici*
- *Insufficiencia valvulae bicuspidalis seu mitralis*
- *Stenosis ostii venosi seu atrioventrikularis sinistri*
- *Insufficiencia valvularum semilunarum arteriae pulmonalis*
- *Stenosis ostii arteriae pulmonalis*
- *Insufficiencia valvulae tricuspidalis*
- *Stenosis ostii venosi seu atrioventricularis dextri*

- *Patološke šume lahko odkrijemo pri avskultaciji ali s pomočjo fonokardiografije.*

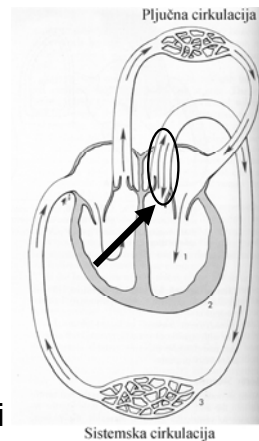
646

Insuficienca aortnih zaklopk (*Insufficiencia valvularum semilunarium 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 srca)



647

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-strem).

Srčni toni in šumi

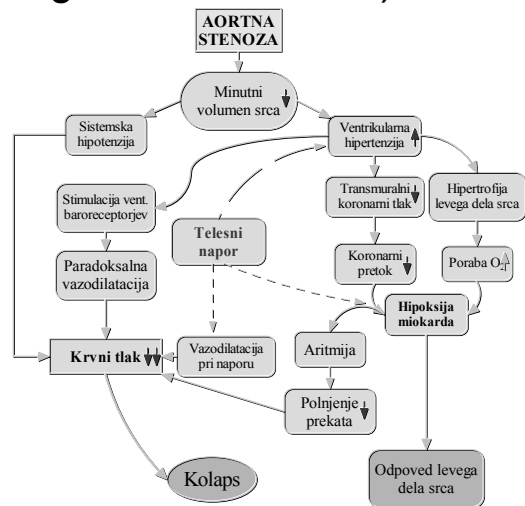
- diastolni šum, ki ga lahko slišimo pri avskultaciji
- sistolični šum zaradi povečanega udarnega volumna
- drugi srčni ton je oslavljen zaradi manjše elastičnosti aortnih zaklopk in vračanja krvi v prekate
- dilatacija in hipertrofija je opazna na rentgenskem posnetku ali pri pregledu z UZ

648

Stenoza aortnega ustja (*Stenosis ostii aortici*, angl. aortic stenosis)

Patogeneza

Se pojavlja samostojno, najpogosteje pa skupaj z insuficienco aortnih zaklopk.

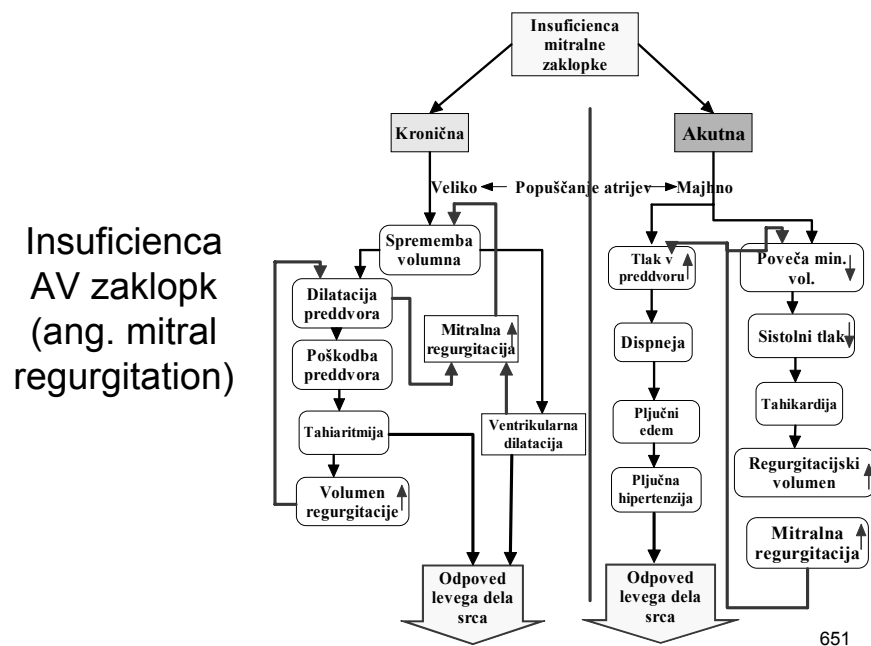


649

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*)

650



Insuficiencia 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
 - 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 zmanjšane minutnega volumna srca

653

Stenoza levega AV ustja

- se pojavlja predvsem pri človeku
- povečana tlačna obremenitev levega preddvora
- dilatacija in hipertrofija levega preddvora
- hitra dekompenzacija preddvora
- povečan tlak v pulmonalni cirkulaciji in retrogradno v desnem srcu
- anatomska zadebelitev intime in medije pulmonalnih žil-zooženje žil in povečan upor

654

Insuficienca semilunarnih zaklopk pljučne arterije (*Insufficiencia valvularum semilunarum arteriae pulmonalis*)

Najpogostejše 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

655

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*. Drugi srčni ton je zaradi podaljšanega časa iztiskanja krvi v pljuča podaljšan.

656

Insuficienca desne atrioventrikularne zaklopke (*Insufficiencia valvulae tricuspidalis*)

Govedo: na nadmorski višini 3000 m in več (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
- najpogostejše pa kot posledica napak na levem delu srca predvsem v fazi dekompenzacije

Avskultacija:

- sistolni šum na *punctum maximum* trikuspidalnih zaklopk

Pojavi se:

- pozitiven venski pulz v času sistole
- zmanjšana amplituda pulza (*pulsus parvus*)

657

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 komplanca desnega preddvora)
- zmanjšan minutni volumen (*pulsus parvus*)
- delovna sposobnost živali je zmanjšana

658

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.

659

Ductus arteriosus Botalli persistens

Kongenitalna motnja (žilna povezava med aorto in pljučno arterijo po rojstvu ostane prehodna)

Patogeneza:

- v času fetalnega življenja veli del krvi preide v sistemsko cirkulacijo mimo pljuč
- 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*)

660

Ductus arteriosus Botalli persistens

Patogeneza (2)

- hipertrofija desnega in levega prekata (kompenzacija)
- 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

661

Avskultacija:

- karakterističen je sistolno diastolni 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

662

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
- hipertrofija desnega dela srca

Klinično se manifestira šele, ko pride do insuficience desnega dela srca z njenimi znaki

663

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

664

Defekt septuma prekatov (*Defectus septi ventriculorum*)

- Avskultacija:
 - 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.

665

Zožanje aorte (*koarktacija aorte*)

- se pojavlja pri otrocih kot difuzna zožitev aortnega loka zaradi česar pride večinoma kmalu do smrti
- pri psu: perzistenca 4. desnega loka aorte, ki običajno atrezira (*ligamentum arteriosum*); sapnik in požiralnik ujeta med aorto in *T. pulmonalis*, ki ju povezuje *Ligamentum arteriosum* (predisponirani nemški ovčar, irski seter)
- mladiči –groba hrana - motnje pri požiranju hrane zaradi zožitve požiralnika - dilatacija požiralnika (megaezofagus)

666

MOTNJE V DELOVANJU SRCA ZARADI SPREMEMB V KORONARNEM KRVNEM OBTOKU

667

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

668

Vzrok za hipoksijo:

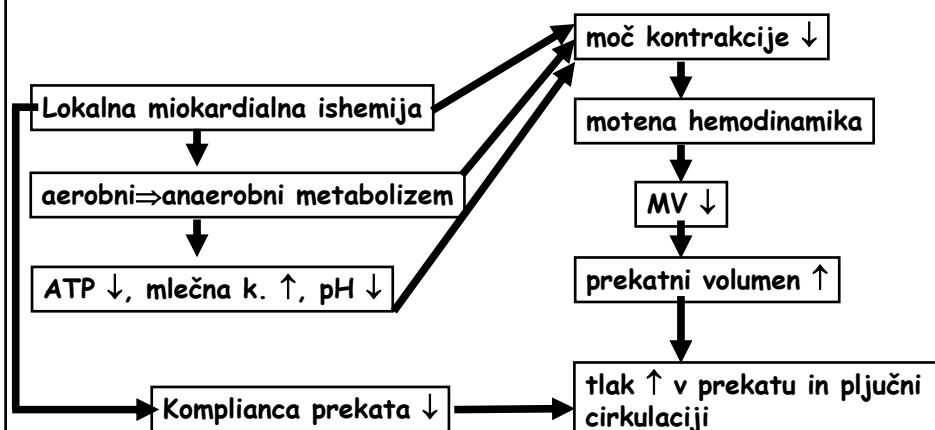
- povečana poraba O₂ (ekstremni napor)
- redkeje zaradi motenega pretoka v koronarni cirkulaciji
- pri ljudeh so pogost vzrok za hipoksijo spremembe na koronarnem žilju (ateroskleroza)

Motnje v perfuziji miokarda se lahko pojavijo tudi pri:

- dilataciji in hipertrofiji
- stenozah
- insuficienci zaklopk aorte in pri stenozi aortnega ustja

669

Patogeneza ishemije-posledice



670

Koronarna ateroskleroza

- *kronično bolenje*
- *Vzroki: poškodba endotelijskih celic: kajenje, hipertenzija, sladkorna bolezen, hyperdislipidemije, 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*

671

Koronarna ateroskleroza

Patogeneza:

- difuzna prizadetost koronarnega žilja: razvoj relativne insuficienca srca
- spremembe v posameznih vejah koronarnega žilja - motnja lahko kompenzira z kolateralnim pretokom krvi

672

Pogost pojav aritmij pri koronarni aterosklerozi je posledica:

- hipoksemije
- tkivne ishemije
- vpliva avtonomnega živ. sistema (parasimpatikus)
- metabolne motnje-laktatna acidoza
- hemodinamskih sprememb-zmanjšana perfuzija koronark (hipertenzija)
- zdravil (digitalis)
- motenj v elektrolitskem ravnovesju (npr. hipokaliemija)

673

Infarkt miokarda

Nekroza tkiva večinoma zaradi zamažitve 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

674

Patogeneza:

- ishemija (prehodno, reverzibilna motnja pomanjkanja O₂)
- lokalna hipoksija
- podaljšana ishemija-nekroza kardiomiocitov
- nekrotično tkivo v 2-3 tednih popolnoma zamenja vezno tkivo

675

Zapleti in posledice infarkta

- levostranski: pljučna kongestija
- desnostranski: sistemska venska kongestija
- povečan tlak v prekatu-povečan hidrostaski tlak v pljučni ali sistemske cirkulaciji (pljučni, sistemski edem)

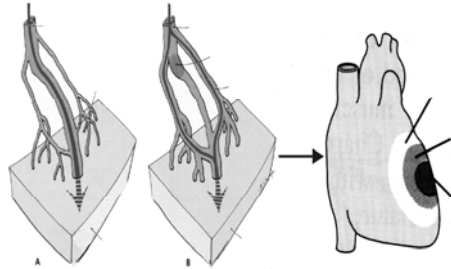
Kompenzatorni mehanizmi (+ povratna zveza!):

- simpatikus ↑ (periferna vazokonstrikcija, + inotropni učinek)-venski povratek ↑-obremenitev miokarda ↑
- renin-angitenzin-aldosteron: aktivacija-venski povratek ↑

676

Posledice infarkta so odvisne od:

- velikost prizadetega področja miokarda
- lokalizacija motnje
- tip prizadetosti: samo krčljivost ali tudi prevodni sistem srca



677

Simptomi in znaki miokardnega infarkta:

- akutno; bledica, znojenje, bruhanje, bradikardija, tahikardija, v težjih primerih pa tudi pogin zaradi kardiogenega šoka

Infarkt levega miokarda:

- omejena krčljivost miokarda levega prekata (znaki akutnega srčnega popuščanja)

Znaki:

- dispnoa, kašelj, oslavljeni srčni toni, *pulsus alternans*, dilatacija levega prekata

Infarkta desnega prekata:

- venska staza, edemi, cianoza

678

Angina pectoris

- pri večjih potrebah srca po O₂ 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*.
- Koronarna rezerva
 - 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)

679

MOTNJE V DELOVANJU SRCA PRI SPREMENBAH V PERIKARDU

Najpogostejše spremembe so:

- perikarditis različne etiologije (infekcijski, revmatski, toksični, neoplastični, travmatski)
- tamponada srca

680

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

681

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...) in nastanek tamponade in pogin

682

SRČNI TONI IN SRČNI ŠUMI

Spremembe jakosti srčnih tonov:

- oslavljeni
- poudarjeni

Prvi srčni ton (sistolni) je lahko poudarjen pri:

- povečanem fizičnem naporu
- razburjenju
- pri tahikardiji (povečana telesna T, anemija, hipovolemija, simpatikotonija, hipertireoidizem...)

683

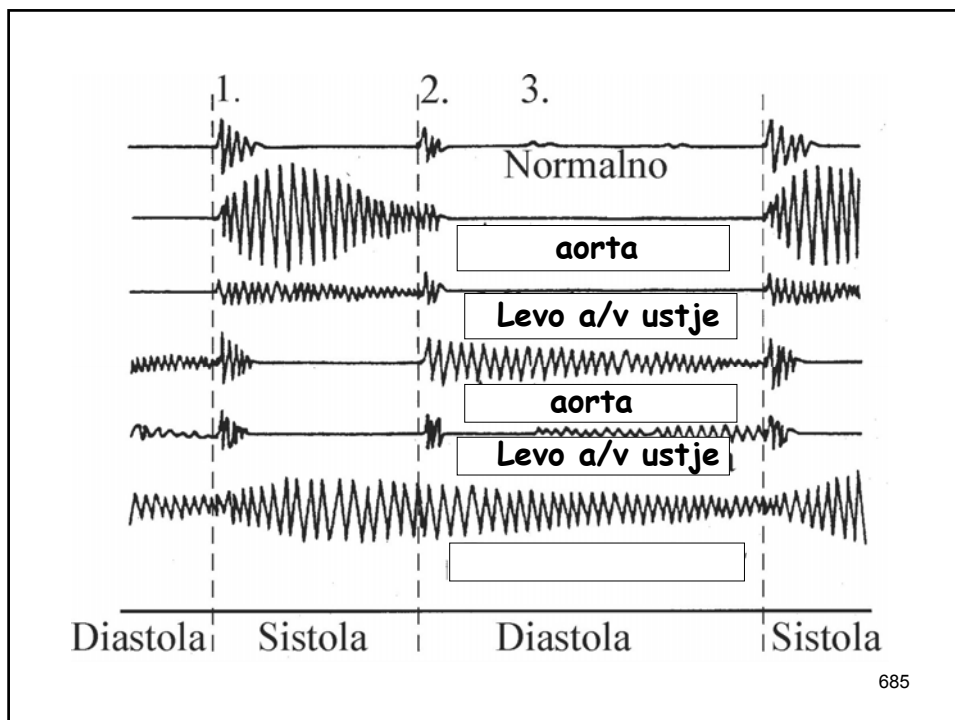
Drugi srčni ton (diastolni) je lahko poudarjen zaradi:

- arterijske hipertenzije (povečan minutni volumen)
- povečanega upora (tlaka) v pulmonalni cirkulaciji

Oslabljen 1. in 2. srčni ton pa srečamo pri:

- insufienci srca
- nabiranju plevralnega eksudata
- pljučnem emfizemu
- eksudatu v perikardu

684



PATOFIZIOLOGIJA RESPIRATORNEGA SISTEMA

Funkcija dihalnega sistema

- dihanje-izmenjava plinov
- regulacija acido-baznega ravnotežja
- metabolizem: sprememba angiotenzin I v angiotenzin II
- odstranjevanje določenih snovi iz obtoka (npr. serotonin)
- rezervoar za kri in filter za krvne strdke

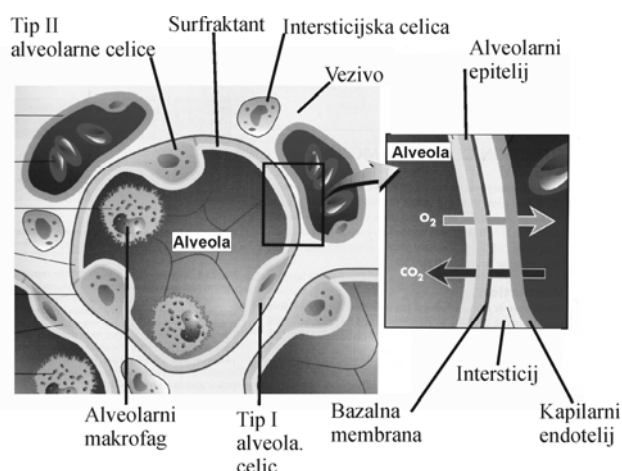
Zunanje dihanje: izmenjava plinov v pljučih

Notranje dihanje: oksidacija hranljivih snovi v tkivih, celicah

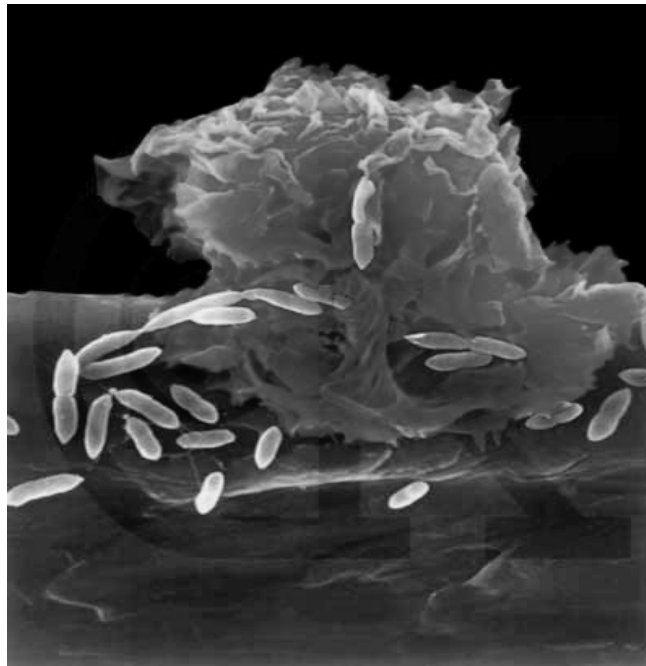
687

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.



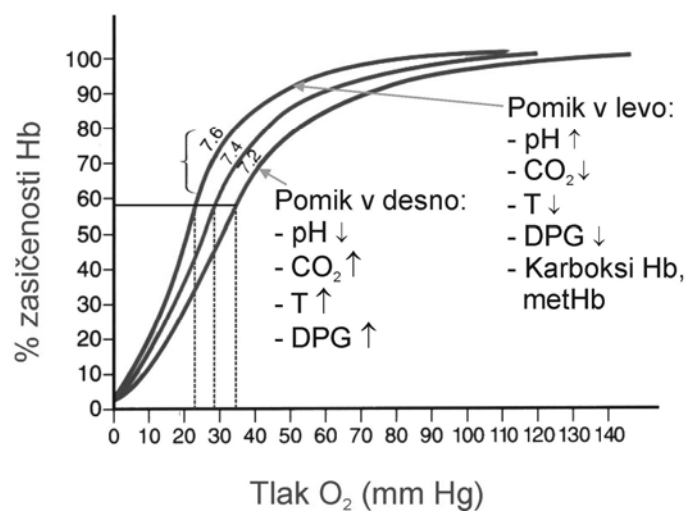
688



689

Disociacijska krivulja (Bohr učinek)

O_2 -Hb disociacijska krivulja



690

- 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

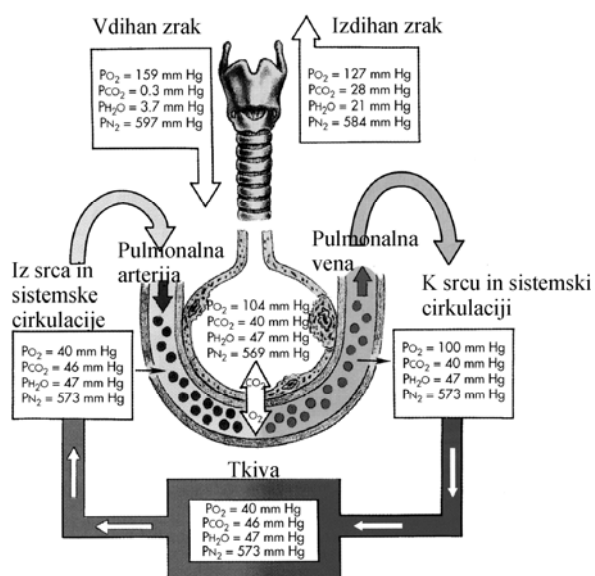
691

Fiziološki tipi dihanja:

- Prsni (kostalni) tip dihanja je značilen za psa in konja
- Trebušni (abdominalni) tip dihanja pa je značilen za govedo

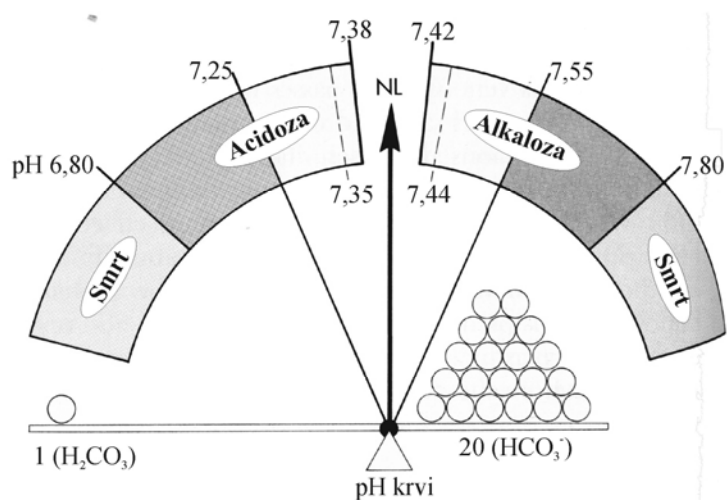
692

Parcialni tlaki dihalnih plinov pri normalnem dihanju



693

Patofiziologija respiratornega sistema



694

Respiratorna insuficienca *respiratorni sistem ne omogoča oksigenacije glede na potrebe tkiv v organizmu in odstranjevanje CO₂*

Rezultat je hipoksemija, hiperkapnija in posledična respiratorna acidoza.

Vzroki:

- stenoza ali obstrukcija dihalnih poti
- spremembe v 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

695

Obstruktivne oblike obolenj pljuč *(so motnje, ko je ventilacija v alveolah zmanjšana zaradi povečanega upora v dihalnih poteh)*

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

696

2. Astma

Astma je posledica preobčutljivosti; zožitev dihalnih poti in posledična ekspiratorna dispnoa

Patogeneza:

- antigeni (alergeni) povzročijo vnetje sluznice bronhijev
- sproščanje histamina in levkotrienov (SRS-A)
- kontrakcija gladke mišičnine bronhijev
- poveča se prepustnost žil (histamin)
- edem sluznice in povečana izločanje sluzi
- Ni jasne meje med bronhitisom in astmo; mikroorganizmi prav tako delujejo kot antigeni (infekcijska alergična astma)

697

3. Edem sluznic

Vzroki:

- vroča vodna para, plini, vroč zrak
- pik žuželk – čebela (npr. edem epiglotisa...)
- pri tem nastane največkrat inspiratorna dispnoa

698

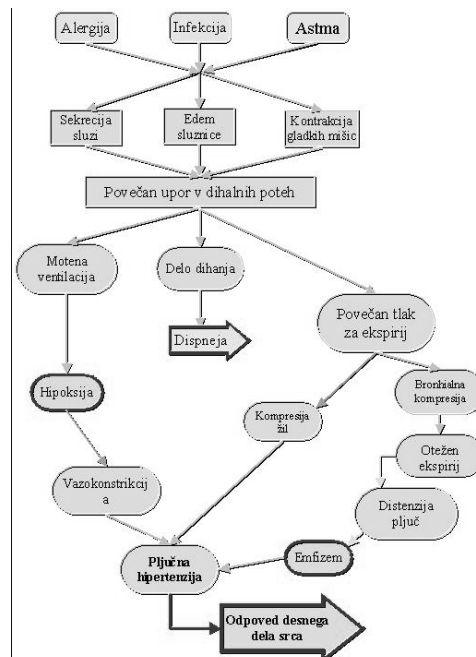
4. Ostali vzroki za zoženje dihalnih poti

V dihalnih poteh: tumorji, tujki, hrana, kri, paraziti (*Syngamus tracheae*)

Spremembe v neposredni okolici (ekstratorakalni dejavniki): tumorji, abscesi, povečani limfni vozli, paraliza glasilk, traheomalacija....

699

Patogeneza obstruktivnih obolenj pljuč



Znaki obstrukcije (So odvisni od stopnje in mesta zožitve)

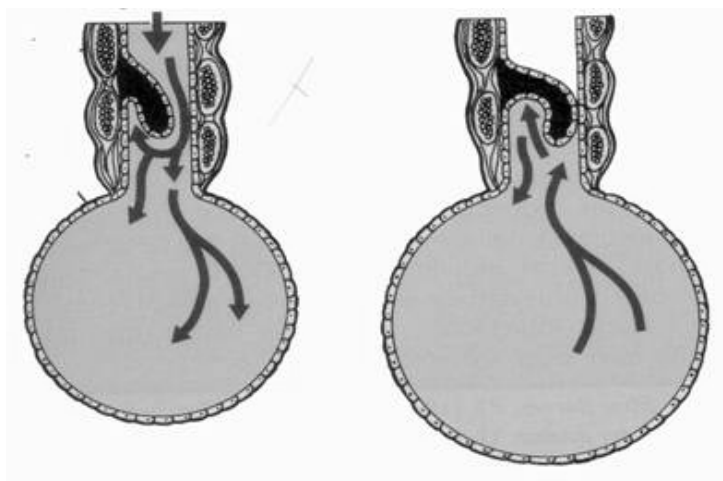
Popolna obstrukcija:

- 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 močnejše izraženi (bronhitis)

701



Znaki so: otežkočeno dihanje, kašelj, povečana respiracija, cianoza, abdominalni tip dihanja

702

Restriktivne oblike obolenj pljuč

So motnje v delovanju pljuč, ki so posledica anatomske ali funkcionalne izgube difuzijske površine 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....

703

Anatomsko lahko razdelimo obolenja v dve skupini

- obolenja pljuč in plevre
- ekstrapulmonalna obolenja (nevrološka, živčnomišična obolenja in obolenja prsnega koša)

704

Obolenja pljuč in plevre

- Vzroki za nastanek restriktivnih obolenj pljuč:

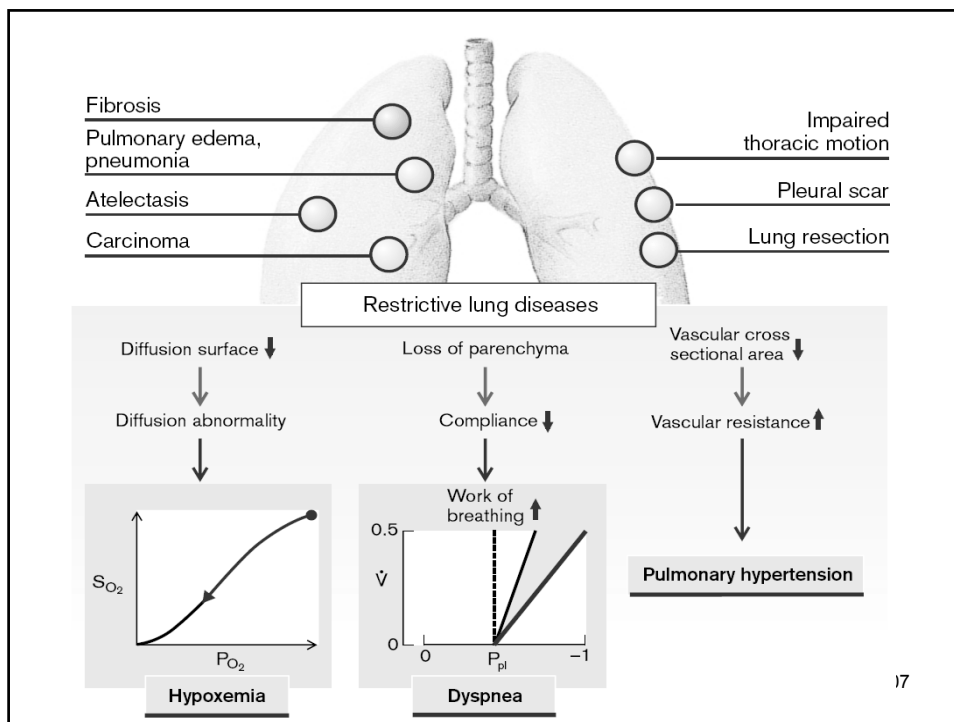
1) Spremembe v pljučnih alveolah

Najpogosteje se spremembe pojavljajo v primeru vnetja, atelektaze, emfizema in edema pljuč

- a) Vnetje pljuč (pljučnica)
 - je lahko glede na razširjen vnetni proces lobarna, lobusna ali difuzna
 - glede na spremembe je lahko pljučnica eksudativna, nekrotična, intersticijska
 - etiološko je pljučnica ponavadi infekcijskega izvora (vzrok: aspiracija, inhalacija, hematogeno, translokacija toksinov v črevesju)

Patogeneza

- zmanjšana podajnost pljuč
- zmanjšana vitalna kapaciteta pljuč
- zmanjšana difuzijska kapaciteta pljuč-motnje v difuziji (primarno prizadet transport O_2); hipoksemija
- povečano delo dihanja



- **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

709

2) Atelektaza pljuč

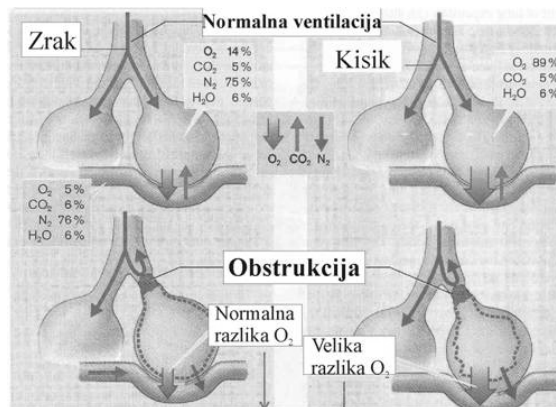
Je stanje, ko v pljučih ali delu pljuč zaradi prekinjene komunikacije tega dela dihalnih poti z atmosferskim zrakom ni prisotnega zraka.

- Vrste atelektaz:
 - obstruktivna ali resorpcijska atelektaza: nastane po zamažitvi bronhusa in resorpciji zraka iz tega dela pljuč (sekret, eksudat)
 - kompresivna, kolapsna atelektaza: nastane zaradi kompresije-pritisk na bronhus zaradi vraščanja veziva, tumorji, povečani limfni vozli...)

710

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.

- Lahko je:
 - alveolarni emfizem
 - intersticijski emfizem (v tkivu pljuč-intersticiju)
- 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*)...
 - 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)

713

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

714

- povečan upor v žilah
 - kompenzatorna hipertrofija desnega dela srca (*cor pulmonale*)
 - dilatacija in dekompenzacija desnega dela srca
- pomanjkanje α -1 proteinaznega inhibitorja: (α 1 - 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 α 1-antitripsina je manjša od 10 % normalne vrednosti)
 - kajenje - oksidira in inhibira α 1-antitripsin, kar še pospeši potek obolenja

715

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)

716

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

Vrste edema pljuč:

- intersticijski pljučni edem (prva faza)
- alveolarni pljučni edem (druga faza)

717

Vzroki:

- najpogosteje zaradi povečanega hidrostatskega tlaka v pljučnih kapilarah (npr. insuficienca levega prekata srca, mitralna stenoza, regurgitacija)
- 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...)
- zmanjšana limfna drenaža pljuč (npr. insuficienca levega in desnega dela srca – povečan tlak v sistemskih venah in tudi v limfatičnem sistemu, kompresija limfatičnih žil,...)

718

Patogeneza:

- **Kongestija pljuč:**
 - je vzrok za manjšo perfuzijo in oskrbo s O_2
 - zaradi razširjenih žil se zmanjša podajnost pljuč, komprimirani pa so tudi bronhiji in upor v dihalnih poteh se poveča
 - **Intersticijski pljučni edem:**
 - 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)
 - **Alveolarni edem:**
 - 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, hiperkapnija in respiratorna acidoza.

719

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

720

Kardiovaskularne motnje

Motnje v cirkulaciji pljuč

- slab pretok pomeni slabšo 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)

721

Spremembe v gibljivosti prsnega koša

• Zmanjšana gibljivost

- staranje in razni patološki procesi na kosteh (ankilozni spondilitis, kyphoscoliosis)
- živčno mišična obolenja, kot so *myasthenia gravis*, miozitis, motnje v elektrolitski homeostazi (hipokalcemija, hiperkaliemija), tetanus itd.
- bolečina lahko poleg sprememb na okostju refleksno zmanjša gibanje prsnega koša

722

Znaki

- tahipnoa
- hipoventilacija pljuč
- hipoksemija
- hiperkapnija (težji primeri)
- refleksno zadrževanje kašlja zaradi bolečine, nabiranje sluzi in slabše perfuzije plinov

723

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

724

Obolenja v plevralni votlini

Najpogostejše spremembe v prsni votlini, ki vplivajo na potek dihanja so: nabiranje eksudata ali transudata, tumorji in pnevmotoraks

Patogeneza:

- povečan intraplevralni tlak
- kolabiranje pljuč (obseg pa je odvisen od velikosti procesa)
- zraščanje parietalnega z visceralnim listom plevre
 - močna bolečina - refleksno še dodatno zmanjšuje ventilacijo

725

Hidrotoraks

Nabiranje transudata ali eksudata v prsni votlini nastane pri venski stazi in pri vnetjih različne etiologije.

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

726

Pnevmotoraks

Nabiranje atmosferskega zraka v prsni votlini in redkeje drugih plinov se imenuje pnevmotoraks.

Glede na nastanek je lahko:

- spontan
- travmatski

Glede na obseg je lahko:

- enostranski (delni)
- obojestranski (popolni)

727

- **Spontani pnevmotoraks:**

- pri poškodbah pljuč (npr. pri prelomu reber)
- prekinitev spremenjene ali poškodovane stene (vnetje, emfizem, ruptura ciste)

- **Travmatski pnevmotoraks:**

- zunanje poškodbe z ostrimi predmeti (nož, količki ipd.)
- ostri tujki, ki lahko prodrejo iz retikuluma ali želodca
- iatrogeno: biopsija, torakocinteza

728

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 na pljuča

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

729

Patogeneza pnevmotoraksa

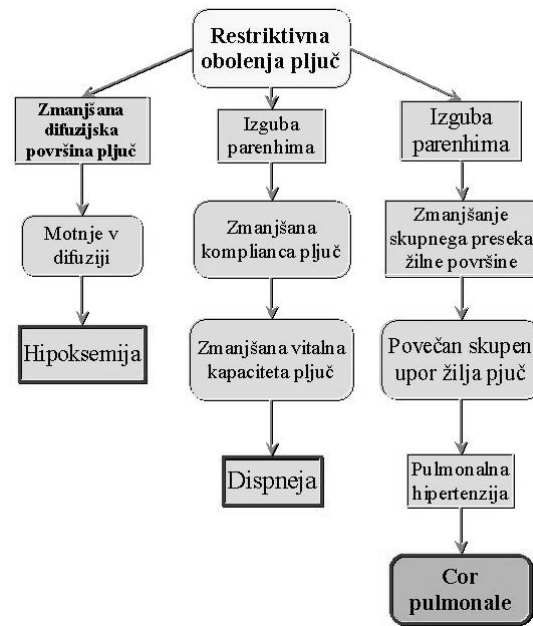
- pljučna ventilacija se zaradi kompresije nabranega zraka zmanjša
- zmanjšana difuzijska površina pljuč
- pritisk na mikrocirkulacijo pljuč in spremembe položaja mediastinuma in srca

Znaki:

- plitko pospešeno dihanje
- dispnoa
- bolečina
- kašelj
- venska staza
- šok zaradi pljučne in srčne insuficience

730

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* (krvavitev v CNS), meningitisu, zastrupitvijo z morfinom, uremiji in insuficienci levega srca

732

Biotovo dihanje: je periodično dihanje brez pomembne spremembe amplitude vdiha.

Pojavlja se pri:

- meningitisu, tumorjih,...
- je vedno znak poškodbe respiratornih nevronov

Proгноza 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..

Ta tip dihanja je prognostično slab znak

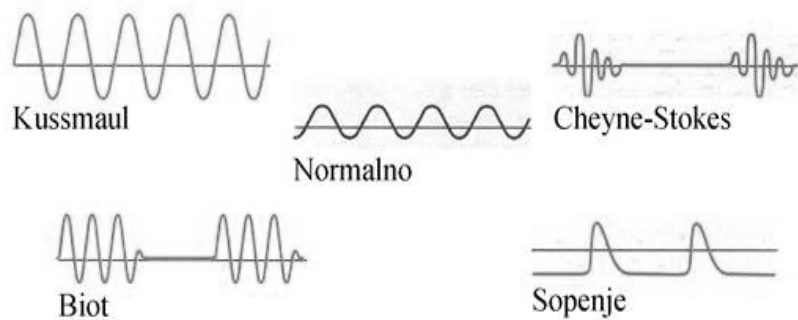
733

Agonalno dihanje:

Se pojavlja neposredno pred poginom živali. - močni krčeviti vdihi

- spremlja premikanje ust, jezika in premikanje glave
- prognostično je zelo slab znak

734



735

Spremembe v fazah dihanja

- časovni potek inspirirja in ekspirirja 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 inspirirja: (obstruktivne bolezni dihal) ali npr. ekspirirja (kronični emfizem pljuč, bronhitis...)

736

Spremembe v krvi in tkivih, ki spremljajo respiratorno insuficienco (O_2)

Anoksija (Anoxia):

- predstavlja odsotnost kisika in se praktično klinično ne pojavlja

Hipoksija (Hypoxia):

- je stanje, ko je oskrba celic, tkiv, motena (parcialni tlak O_2 je zmanjšan)

737

Vzroki za nastanek hipoksij so lahko različni

1) Hipoksična hipoksija (Hypoxic hypoxia)

- nastane v primeru, ko je eritrocitom na voljo znižana količina atmosferskega kisika

Vzroki:

- znižan pO_2 (velike višine)
- slaba ventilacija prostorov
- obstruktivna in restriktivna obolenja dihalnih organov (hipoventilacija)

738

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 (afiniteta CO za Hb)**

739

3) Zastojna hipoksija (ishemična, cirkulatorna):

Nastane zaradi motene cirkulacije.

Vzroki:

- **šok**
- **odpoved srca**
- **zamašitev krvne žile**
- **lokalne motnje v cirkulaciji različne etiologije**
- **oskrba tkiv s O_2 je zmanjšana. Prav tako je oteženo izločanje metabolitov v nasprotju z ostalimi hipoksemijami (lokalna acidoza)**

740

4) Histotoksična hipoksija (tkivna hipoksija):

- ***Nastane, ko tkiva ne morejo uporabiti kisika za metabolizem čeprav je oskrba s kisikom adekvatna (inhibicija citokrom oksidaze).***

741

Posledice hipoksij

So odvisne od lokalizacije, obsega in stopnje ter od občutljivosti različnih tipov tkiv na pomanjkanje O₂.

- **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 CNS s povečano živčno mišično vzdražljivostjo (povečana prepustnost kapilar in 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)**

742

- hipoksemija miokarda (blaga): motnje v prevajanju impulzov: aritmije (npr. močne anemije, biokemične spremembe Hb ali respiratorna insuficienca)
- hipoksemija - draženje kemoreceptorjev in hiperventilacija
- pljučna hipertenzija (insuficienca desnega srca)
- posledica je lahko hipokapnija, respiratorna alkaloza, ki jo ledvica kompenzirajo z izločanjem bikarbonata in retencijo H^+
- hipoksija, ki je posledica zmanjšane ventilacije v pljučih lahko povzroči povečanje pCO_2 nad 9,3 kPa kar deluje depresivno na dihalni center

743

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 reabsorpcije Na^+ lahko pride do nastanka edema.

Lokalno povečanje pCO_2 povzroči vazodilatacijo, medtem ko splošna hiperkapnija povzroči vazokonstrikcijo.

744

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
- 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

745

Vpliv znižanega pO_2 v zraku – dihanje na večjih višinah

- na morski gladini je barometerski tlak 760 mm Hg
- pO_2 na tej višini znaša 21,33 kPa (160 mm Hg)
- parcialni tlak O_2 v alveolah znaša približno 13 kPa (100 mm Hg)
- pri dvigu na večjo nadmorsko višino so znaki in simptomi, ki se pojavljajo odvisni od hitrosti dviga in od stanja organizma (treniranosti)
- pri človeku se ponavadi pojavi: bolečina v glavi, bruhanje, zaspanost, oslavljeni refleksi in tahikardija
- simptomi so značilni za bolezen, imenovano višinska bolezen

746

Bivanje na večjih višinah (vpliv na dihanje)

- **pospešeno dihanje**
- **povečan respiratorni volumen**
- **zoženje bronhijev s posledičnim zmanjšanjem mrtvega prostora**
- **povečana alveolarna ventilacija**
- **tahikardija**
- **povečan minutni volumen srca**
- **hipoksija – povečano izločanje eritropoetina iz ledvic (policitemija-povečana viskoznost krvi)**
- **motnje pri oskrbovanju s O₂**
- **alkaloza: je pogosto prisotna zaradi hiperventilacije**
- **lahko se sprevrže v acidozo zaradi pretežnega anaerobnega metabolizma in nastanka kislih metabolitov (npr. mlečna kislina)**

747

Od domačih živali – večje nadmorske višine

- **ovce, psi, mačke so zelo prilagodljive**
- **nekoliko manj prilagodljivo je govedo (pogosto zboli za posebno obliko višinske bolezni (brisket disease), ki se razvije zaradi pljučne hipertenzije, ki je posledica hipoksije in posledične insuficience srca**
- **prašič, ponij, koza: nekoliko manj občutljivi kot govedo**

748

Adaptacija obsega:

Hitre spremembe:

- hiperventilacija
- povečana vitalna kapaciteta pljuč
- povečan minutni volumen srca
- povečanje kapilarnega korita

Dolgotrajne spremembe:

- policitemija
- spremembe v metabolizmu

749

Povečan pO_2

Zmerno povečanje pO_2 ne predstavlja problema za dihanje.

• Hyperoxia lahko nastane:

- zaradi povečane količine kisika v vdihanem zraku (hiperbarična terapija)
- zaradi povečanega skupnega tlaka pri normalni vsebnosti

750

Patogeneza hiperoksije

- visok pO_2 zmanjša minutni volumen srca
- zmanjšan pretok skozi možgane in ledvica
- pojavijo se lahko krči
- oksidativna poškodba alveolarnega epitelija in endotelija
- razvoj edema
- oksidacija inaktivira surfraktant
- nagnjenost k atelektazam
- pojavi se bradikardija, bradipneja, venska staza, in kasneje krči in izguba zavesti
- čisti kisik je toksičen in v primeru vdihavanja pod tlakom 202,6 KPa (prib 2 at.) povzroči smrt

751

Povečan barometriški tlak

Na dihanje deluje po dveh poteh:

- mehanično-povečan pritisk na prsni koš
- povečano raztapljanje plinov v krvi

Mehanično:

- pri potapljanju se pritisk vode na prsni koš poveča in s tem tudi delo za dihanje
- maksimalni inspiratorni pritisk je pri človeku prib. 11 kPa (pri globini 112 cm H_2O), kar pomeni, da je po potopitvi na to globino dihanje onemogočeno in prsni koš ostane v ekspiriju
- kri se zaradi večjega pritiska na periferno cirkulacijo pomakne bolj centralno (povečanega hidrostatskega tlaka v žilah; pljučni edem)

Raztapljanje plinov-Henrijev zakon

- je povečano, če je tlak povečan
- pri potapljanju se barometrski tlak povečuje (prib 1 at=101000 Pa/10 m), kar povzroči povečanje parcialnih tlakov raztopljenih plinov
- večina kisika se veže na Hb
- problematičen je dušik, katerega parcialni tlak je najvišji (kesonska bolezen). Pri potapljanju v večje globine je količina raztopljenega N₂ nekajkrat višja kot na morski gladini

753

Spremembe v frekvenci, globini in ritmu dihanja Tahipnoja (tachypnoe)

<u>Vrsta</u>	<u>Število vdihov/izdihov / min.</u>
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

754

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....

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).

755

Bradipnoja (*bradypnoe*)

Je zmanjšana frekvenca dihanja brez pomembnega zmanjšanja respiratornega volumna.

- je pa pomembno zmanjšan minutni respiratorni volumen zaradi manjše frekvence dihanja!!!

Vzroki:

- se pojavlja pri motnjah v CNS
- zmanjšana vzdražnost centra za dihanje
- povečan intrakranialni pritisk (hidrops, tumorji)

756

Polipnoa (*polipnoe*)

Predstavlja pospešeno dihanje s povečanjem respiratornega volumna in s tem tudi minutnega respiratornega volumna (hiperventilacija)

Vzroki:

- pojavlja se pogosto pri metabolni acidozi (sladkorna bolezen)
- ledvična insuficienca

757

Oligopnoa

Je upočasnjeno površinsko dihanje (hipoventilacija)

Vzrok:

- se pojavlja pri zmanjšani vzdražnosti centra za dihanje

758

Hiperpnoa (*hyperpnoe*)

Globoko dihanje, kjer je povečan respiratorni volumen pri nespremenjeni frekvenci dihanja

- Se pojavlja:
 - fiziološko pri športnikih
 - trenirane živali

759

Hipopnoa (*hypopnoe*)

Zmanjšan respiratorni volumen pri nespremenjeni frekvenci dihanja.

Se pojavlja pri:

- zmanjšani gibljivosti prsnega koša
- fiziološko pri spanju

760

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

761

Znaki se lahko pojavijo:

- v mirovanju (absolutna dispnoa)
- po večjem naporu (relativna dispnoa)

Naipogostejše se pojavlja pri:

- obstruktivnih boleznih pljuč
- emfizemu
- edemu
- pljučni atelektazi
- emboliji večjih krvnih žil pljuč
- spremembah v živčno mišičnem prenosu
- poškodbah centra za dihanje, meningitis
- anemiji
- acidozi
- hipovolemiji

Nekateri razlikujejo pulmonalno, kardialno, hematogeno in centralno dispnoa.

762

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...

763

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 spremembah v cirkulaciji

Če apnoa traja več kot tri minute lahko pride do ireverzibilnih poškodb nevronov CNS in motenj v delovanju srca in odpovedi delovanja srca

764

Asfiksija (zadušitev)

Nastane npr. zaradi:

- močnega zoženja dihalnih poti
- paralize dihalne miškulature
- 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 preneha⁶⁵ zaradi paralize centra za dihanje

Problemi dihanja pri novorojenih živalih

- intrauterino poteka izmenjava plinov in ostalih snovi prek posteljice
- v primeru prekinitve placentarnega obtoka lahko pride intrauterino do prvega vdiha in aspiracije amnijske tekočine, kar je usodno za plod
- med porodom lahko pride do prekinitve placentarnega obtoka (ozek porodni kanal) zato mora novorojenec takoj pričeti z dihanjem, sicer pride do asfiksije in pogina
- hiperkapnija, hipoksemija in znižan pH delujejo vzdražno prek kemoreceptorjev in tako posredno na dihalni center, kar privede do prvega vdiha
- pomembno vlogo stresa, svetlobe, zvoka, nizkih temperatur, vonja in ostalih dražljajev

766

- istočasno se tudi zmanjša pritisk tekočine, ki intrauterino obdaja fetus
- če je porod nastopil predčasno se lahko zgodi, da refleksi niso popolnoma vzpostavljeni in lahko pride do problemov pri dihanju
- prvi vdih zahteva izreden napor za dihalno muskulaturo, ker so pljuča intrauterino kolabirana
- upor lahko premaga samo dovolj velik negativni intraplevralni tlak, zato je pri prvem vdihu potrebno težko delo dihalne muskulature

767

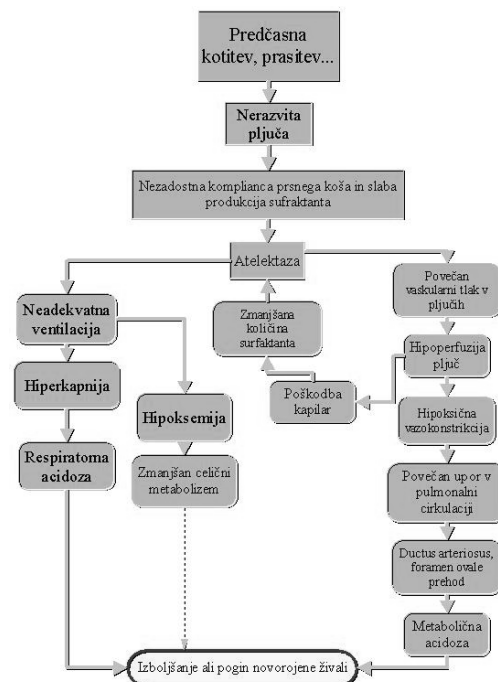
- intraplevralni pritisk, ki je potreben je pri prvem vdihu več kot -6 kPa, kasneje pri normalno funkcionalnih pljučih pa pribl. 10 krat manj ($-0,6$ kPa)
- vzrok je premagovanje pojava površinske napetosti, ki se pojavi na mejnih površinah med zrakom in tekočino
- površinska napetost je funkcija premera alveole in je v obratni povezavi s premerom
- pri vdihu se premer in s tem radius alveole poveča, zmanjša pa se površinska napetost
- v primeru zmanjšane tlaka v alveolah lahko le te kolabirajo
- surfaktant (je kombinacija fosfolipidov in proteinov, katere glavna sestavina je dipalmitol lecitin), ki ga izločajo tip II epitelne alveolarne celice (pnevmociti II)

768

- surfaktant zmanjša površinsko napetost in težnjo po kolabiranju alveol
- v primeru motenj pri tvorbi ali izločanju te snovi (prezgodnji porod, druge motnje) pride do kolabiranja alveol in atelektaze
- pri novorojencih lahko pride do motnje, ko surfaktant ni dovolj učinkovit, zato pride do respiratornega distresa (ang. hyaline membrane disease - respiratory distress syndrome)
- po vsakem vdihu v tem primeru pride do kompletnega izdiha zraka iz pljuč, pri naslednji vdihih se napor ponovi. To lahko privede do izčrpanosti (premalo kisika) in do pogina novorojenca.

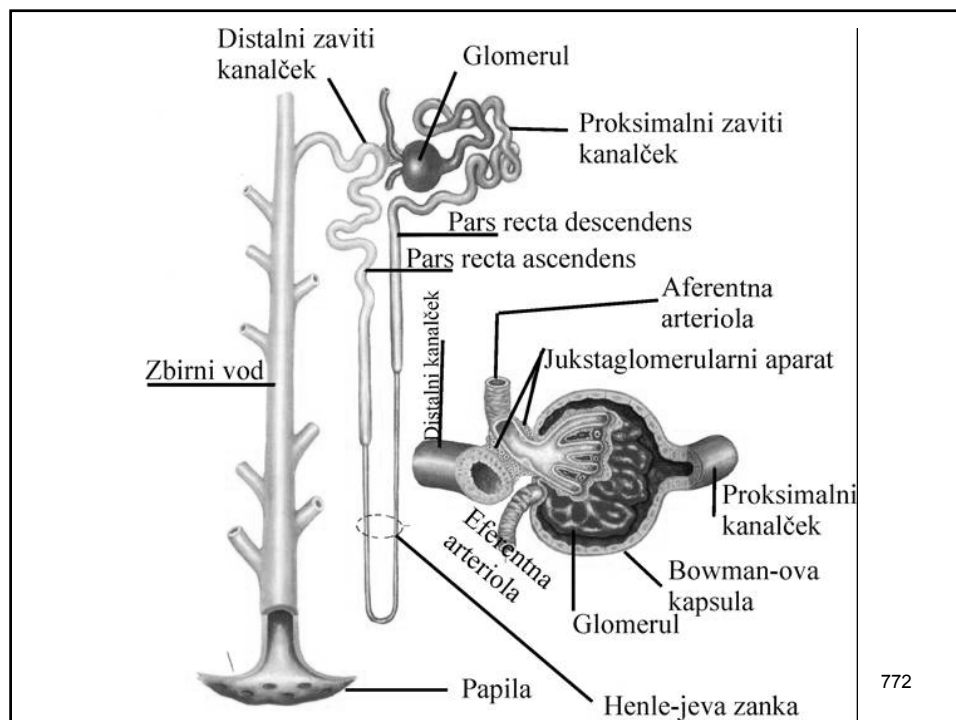
769

Patogeneza respiratornega distresa pri novorojenih živalih



MOTNJE V DELOVANJU LEDVIC

771



772

Funkcionalna enota je nefron

- ledvici pri konju imata prib. 5.480.000, pri človeku 2,4 milijona nefronov
- kri se filtrira na začetku nefrona, to je v glomerulu
- človek lahko preživi s približno 1 % funkcionalnih nefronov (prib. 20000 nefronov)

773

Cirkulacija v ledvicah

- pretok skozi ledvica predstavlja 20-25 % udarnega volumna srca (teža ledvic <1 % telesne teže)
- visok tlak v kapilarah glomerula (prib. 45 mm Hg), tanka filtracijska bariera in nizek hidrostatski tlak v začetnih delih ledvičnih kanalčkov omogoča obilno filtracijo krvne plazme v glomerulih
- če sistemski tlak pade pod 80 mm Hg, avtoregulacija ne deluje več; padec v hitrosti glomerularne filtracije

774

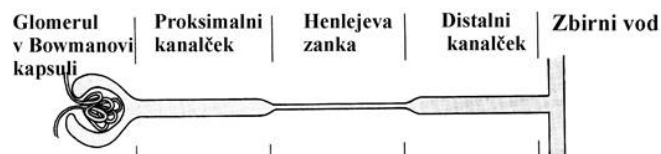
Funkcije ledvic

- 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 metabolizma (urea, sečna kislina, kreatinin)
- uravnavanje zunajcelične koncentracije K^+
- metabolizem: tvorba arginina iz citrulina (nastaja v črevesju pri metabolizmu glutamina), glukoneogeneza, razgradnja peptidov (inzulin,)
- endokrina funkcija: renin je pomemben v regulaciji krvnega tlaka
- eritropoetin: stimulacija eritropoeze
- metabolizem inzulina in vitamina D v aktivno obliko

775

Funkcija glomerula in posameznih segmentov nefrona

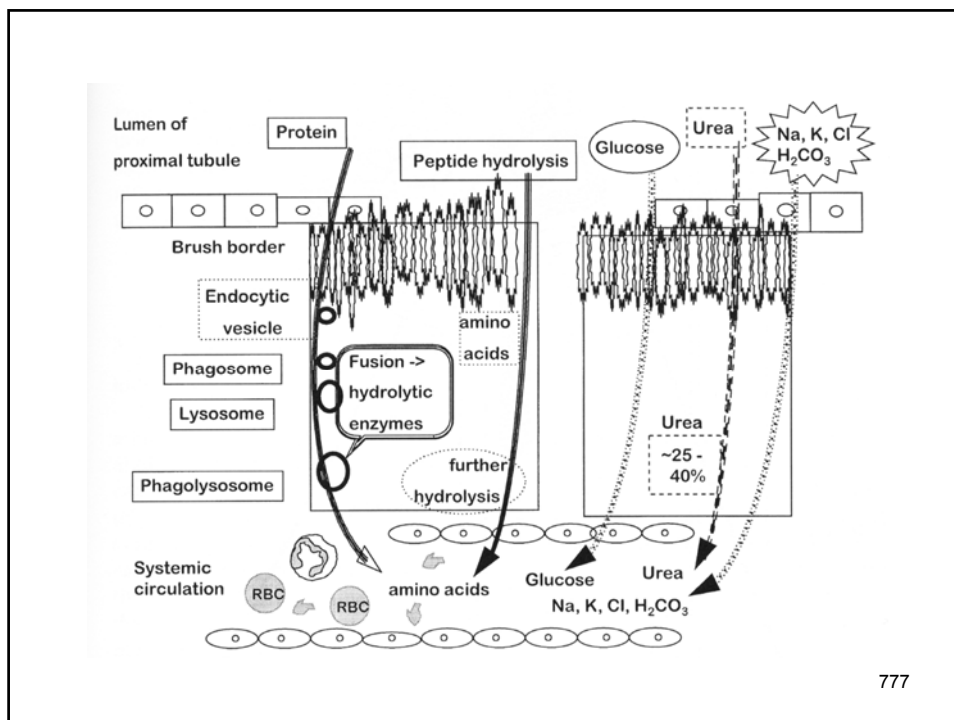
Struktura



Funkcija

Struktura	Proksimalni kanalček	Henlejeva zanka	Distalni kanalček	Zbirni vod
Glomerul v Bowmanovi kapsuli				
Funkcija	Reabsorbcija: Na ⁺ Glukoze K ⁺ AK HCO ₃ ⁻ PO ₄ ⁻ Urea H ₂ O Sekrecija H ⁺ tuje snovi	Koncentracija urina (protitočni mehanizem) Descendentna zanka: -resorbcija vode -Difuzija Na ⁺ Ascendentna zanka: Na ⁺ resorbiran H ₂ O ostane	Reabsorbcija: Na ⁺ , H ₂ O (ADH), HCO ₃ ⁻ Sekrecija: K ⁺ Urea H ⁺ NH ₃ Nekatera zdravila	Reabsorbcija H ₂ O (ADH) Reabsorbcija ali sekrecija: Na ⁺ K ⁺ H ⁺ NH ₃
Toničnost 'urina'	Izotoničen	Izotoničen Hipertoničen Hipotoničen	Izotoničen ali hipotoničen	Koncentracija

776



Resorbcija vode in motnje v njeni homeostazi

- center za žejo je v hipotalamusu
- občutek žeje se sproži pri povečani ozmolarnosti telesnih tekočin in po povečani koncentraciji angiotenzina II v CSF
- Hormonalna kontrola (ADH)
 - Osmolalnost zunajcelične raztopine znaša prib. 285 mOsm/kg H₂O.

778

Osmolarnost kontrolirajo striktno

- Ozmomoreceptorji (predvsem v hipotalamusu)
- Vazopresin (ADH-adiuretin, AVP-arginin vazopresin)
- Količina NaCl v telesu determinira volumen zunajcelične raztopine
- Hormon aldosteron nadzira izločanje NaCl

779

Presežek vode: (hipotonična voda) če se jo popije v zelo kratkem času lahko pride do intoksikacije z vodo (slabost, bruhanje, šok)

Patogeneza:

- ozmolarnost krvne plazme se močno zniža
- mehanizem ADH se aktivira z zakasnitvijo
- vzrok za nastale znake je edem tkiv predvsem možganov

780

Preobilje soli NaCl

- ADH ↑
- zunajcelični volumen ↑
- inhibicija sistema renin-angiotenzin II
- razširitev atrija, atriopeptin ↑; poveča se izločanje Na^+ v ledvicah
- luminalen del tubulocitov: je skupni prenašalec za Na^+ , K^+ in Cl^- inhibicija (ta prenašalec inhibira npr. furosemid)

781

Motnje v homeostazi vode in soli

Nastanejo zaradi:

- motenj v ravnotežju med vnosom in izločanjem
- motenj v distribuciji med plazmo in intersticijem na eni ter na drugi strani med znotrajceličnim prostorom na drugi strani
- motenj v hormonalni regulaciji

782

Patofiziologija glomerularne filtracije

Intenzivnost glomerularne filtracije

Je odvisna od:

- onkotskega tlaka beljakovin v krvni plazmi
- krvnega tlaka v kapilarah (hidrostatski tlak)
- intratubularnega hidrostatskega tlaka

783

Na glomerularno filtracijo vplivajo stanja kot so:

- zamašitev sečnih poti (kamni...)
- povečan tlak v Bowmanovi kapsuli
- površina glomerularne filtracije (št. aktivnih glomerulov)
- prepustnosti glomerula za tekočino
- vnetni in degenerativni procesi

Zato nam meritve intenzitete glomerularne filtracije dajo pomembne podatke o funkcionalnosti ledvic.

784

Določanje hitrosti glomerularne filtracije, klirensa

Za določevanje hitrosti glomerularne filtracije (HGF) se uporabljajo snovi:

- aplicirane sistemsko (*i.v.*), ki v tubule vstopajo samo s filtracijo
- se ne resorbirajo, metabolizirajo ali izločajo v led. kanalčke s sekrecijo
- inulin (polifruktozan), ki se ga injicira *i.v.*
- (kreatinin, sečna kislina, PAH)

Ponoviti poglavje iz Fiziologije!

785

Motnje v glomerularni filtraciji

Nastanejo predvsem zaradi dveh vzrokov:

- spremembe v glomerularnem filtru (prepustnost)
- spremembe v filtracijskem pritisku

Zmanjšana filtracijska površina ledvic:

- akutni difuzni glomerulonefritis (oslabljena funkcija glomerulov)
- posledica je spremenjena prepustnosti glomerularnega filtra (proteinurija, renalna hematurija)

786

Spremembe v filtracijskem pritisku

Vzroki:

- spremembe v sistemske krvnem tlaku
- spremenjen koloidno ozmotski tlak
- spremembe v intratubularnem tlaku

Avtoregulacije ledvic:

- pretok krvi je relativno konstanten
- če sistemski tlak pade pod 80 mm Hg se HGF močno zmanjša

787

Hipoproteinemija:

- zmanjšan koloidno ozmotski tlak in zato povečan filtracijski tlak privede do povečane HGF.

Povečan intratubularni pritisk:

- zamašitev (obliteracija) - zmanjšan HGF (tumorji, ledvični kamni)
- dolgotrajna motnja - atrofija ledvice

788

Motnje v funkciji ledvičnih kanalčkov

789

Funkcija ledvičnih kanalčkov se lahko spremeni zaradi:

- motenj v metabolizmu celic kanalčkov
- zaradi vnetnih in distrofičnih procesov
- motenj v homeostazi
- motenj v delovanju endokrinih žlez (nadledvična, hipofiza, ščitnica)

790

Motnje v reabsorpciji glukoze

- glukoza se prosto filtrira v glomerulih
- glukoza se reabsorbira v proksimalnih kanalčkih 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

791

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)

792

Patološka glukozurija

- prerenalna glukozurija:

Se pojavlja pri *diabetes mellitus* – zaradi motenj v izločanju inzulina ali inzulinske rezistence

- renalna glukozurija:

Gre za motnjo v resorpciji glukoze (poškodba, motnja v transportnem sistemu za glukozo v ledvičnih kanalčkih.

- pri normalnem nivoju glukoze v krvi glukozurija

793

Vzroki

- genska okvara ledvičnega in črevesnega prenašalca (Na^+ /glukoza/galaktoza prenašalec)
- okvara drugega prenašalca za glukozo (oslabljena max. hitrost delovanja ali sprememba v afiniteti)

Znaki

- ozmotska aktivnost glukoze; poliurija
- specifična teža urina je povečana in je pogosto višja od 1,040
- polidipsija

794

Motnje v reabsorpciji aminokislin

- se prosto filtrirajo v primarni urin
- AK se nato aktivno reabsorbirajo v proksimalnih delih ledvičnih kanalčkov

V primeru motenj v reabsorpciji AK se le te pojavijo v urinu (aminoacidurija; cistinurija, arginurija...).

AK lahko prispevajo k nastanku ledvičnih kamnov (cisteinski uroliti,...).

795

Vzroki

- defekt AK izmenjevalca za nevtralne AK zmanjša transport in s tem poveča izločanje nekaterih AK v urinu (lizin, arginin, ornitin, cistin)
- defekt Na^+ koprenašalca za kisle AK privede do 'kisle aminoacidurije'
- Fanconi sindrom: genska poškodba ali pridobljena (npr. zastrupitev s svincem) povzroči zmanjšanje transportnih procesov vezanih na Na^+ kotransport

Posledica je glukozurija, aminoacidurija, fosfaturija, hipokalemija...

796

Motnje v reabsorpciji vode

Približno 2/3 vode se reabsorbira v proksimalnem delu ledvičnega kanalčka (Na^+ , povečan onkotski tlak-20 %).

Distalni del ledvičnega kanalčka in zbirni kanalčki so pod vplivom ADH.

Pomanjkanje ADH (arginin vazopresin):

- centralni *diabetes insipidus*
- renalni *diabetes insipidus* (neobčutljivost distalnih kanalčkov na ADH; normalno ali povečano izločanje ADH)

V obeh primerih je prisotna intenzivna poliurija (pri ljudeh tudi do 20 L/dan).

Specifičan teža urina se zelo zmanjša in se približa 1.

797

Motnje v koncentracijski in dilucijski sposobnosti ledvic

Reabsorpcija vode v distalnih tubolih je aktiven proces:

- se normalno odvija če celice kanalčkov 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

798

Ugotavljanje koncentracijske sposobnosti ledvic

Izguba koncentracijske sposobnosti ledvic je eden prvih znakov obolenja ledvičnih cevčk

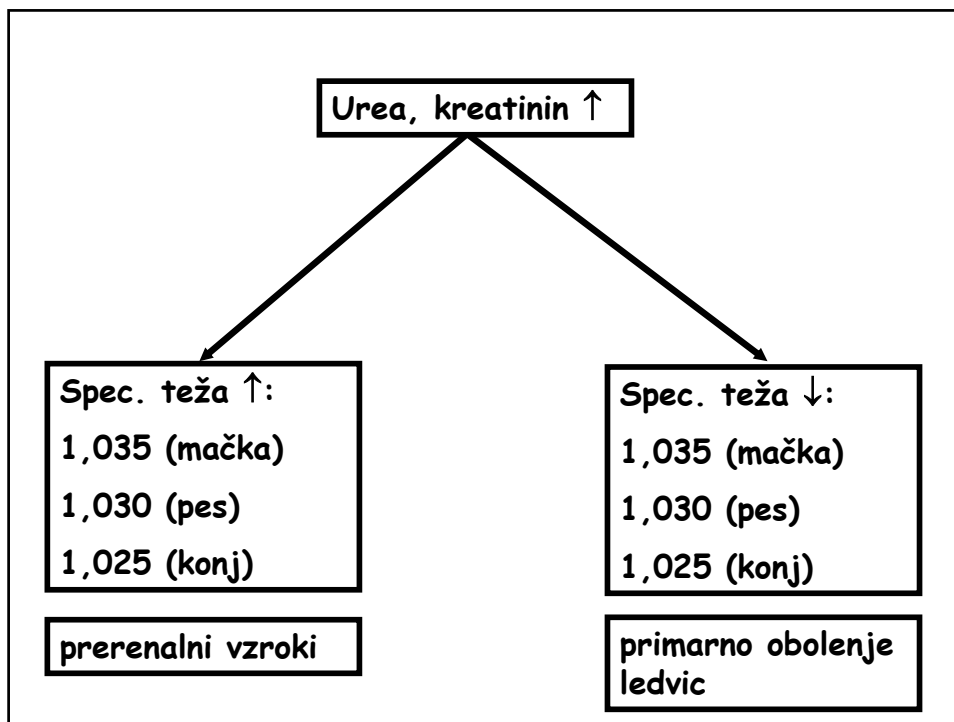
- 1,008-1,012 (primarni urin)
- 1,001-1,060 (definitivni urin)
- odvzamemo pitno vodo živali za 12-24 ur
- zbiramo urin v razmaku 2-3 ur
- določa se količina in specifična teža
- spec. teža večja od 1,035 (mačka), 1,030 (pes), 1,025 (konj); normalna koncentracijska sposobnost

799

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)

800



Dilucijska sposobnost ledvic

- organizem se obremeni z vodo (prib. 22 ml/kg telesne teže 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

803

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...).

804

Motnje v resorbciji soli (NaCl)

- Na^+ se do 70 %; resorbira v proksimalnih kanalčkih, debelem ascedentnem delu Henlejeve zanke (15-20 %), v distalnem zavitem delu distalnih ledvičnih kanalčkov se resorbira ostalih 10-20 %
- resorbcija na bazalnem delu tubulocitov je vezana na funkcijo Na^+/K^+ ATP-aze
- resorbira se prek prenašalcev (Na^+ - glukoza prenašalec, Na^+/H^+ izmenjevalec, v debelem ascedentnem delu s prenašalcem za Na^+ , K^+ , 2Cl^-).
- nekatere snovi lahko inhibirajo ta prenašalec (diuretiki-furosemid)

805

Hipoadrenokorticism (zmanjšanje aktivnosti nadledvične žleze)

- zmanjšana resorbija Na^+
- s tem nastane retencija K^+ in H^+ v organizmu
- povečana diureza zaradi večje količine izločenega Na^+

Na tem principu delujejo tudi nekateri diuretiki (antagonisti aldosterona - tiazidni diuretiki; blokirajo Ca^{2+} in Na^+ transport, delujejo pa v distalnem delu nefrona)

806

Intersticijski nefritis (pogost pri psu)

- reabsorbcija Na^+ je močno zmanjšana
- vnetna hiperemija – zmanjšan ozmotski tlak intersticija, zmanjšan odgovor na ADH
- poliurija
- posledična dehidracija
- povečano izločanje aldosterona
- kompenzacija večinoma ni uspešna
- izgube Na^+ se lahko zmanjšajo z zmanjšano glomerularno filtracijo
- izločanja metabolnih produktov ledvic (urea, sečna kislina...) je zmanjšano⁸⁰⁷

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 alkaloz

808

Sekundarni hiperaldosteronizem

Vzroki:

- zmanjšan volumen krvne plazme
- odpoved srca
- kronično zdravljenje z diuretiki
- ciroza
- nefroza

Patogeneza:

- v vseh primerih se aktivira sistem renin-angiotenzin II mehanizem
- poveča se izločanje aldosterona

809

Insuficienca nadledvične žleze (Addisonova bolezen)

Patogeneza:

- pomanjkanje aldosterona
- povečano izločanje Na^+
- retencija K^+

810

Motnje v transportu kalija skozi ledvične kanalčke

- večina K^+ se resorbira v proksimalnih ledvičnih kanalčkih
- 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 vnešenega K^+ v organizem
- K^+ se aktivno prenaša (v zamenjavi za Na^+ , Na-K-ATP-aza)

811

- 'intercalated cells' so verjetno odgovorne za aktivno resorbcijo K^+ z istočasnim izločanjem H^+ ali HCO_3^-
- 'principal cells', izločajo K^+ in resorbirajo Na^+
- luminalen del principalnih celic so prisotni Na kanalčki
- aktivacija-depolarizacije membrane in aktivacija K^+ kanalčkov
- Na^+ - inhibicija kanalčkov (amilorid) resorbcija Na^+ ↓
- aktivna resorbcija K^+ in izločanje H^+ v lumen je verjetno uravnavano s črpalko v luminalnem delu tubulocitov (H^+ - K^+ -ATP-aza)

812

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

813

Motnje v resorbciji kalcija v ledvičnih kanalčkih

- večina Ca^{2+} se resorbira že v proksimalnem delu led. kanalčkov
- mesto končne ekskrecije Ca^{2+} je zadnji del distalnega dela led. kanalčkov
- v tem delu PTH in 1,25-(OH)₂-kalciferol in kalcitriol - zmanjšajo ekskrecijo Ca^{2+}

Reabsorbcija Ca^{2+} se zmanjša pri nekaterih nefropatijah, še posebno pri intersticijskem nefritisu.

814

Hipokalciemija

Vzroki:

- hipoparatiroidizem
- pomanjkanje vitamina D
- odpoved ledvic: zmanjšano izločanje fosfatov-se veže s Ca^{2+} in se odlaga v telesu
- pomanjkanje Mg^{2+}
- zmanjšana kol. ioniziranega Ca^{2+} ;
 - vezan na proteine – (alkaloza)
 - vezan na karbonat (metabolna alkaloza)
 - vezan na fosfate (odpoved ledvic)
 - maščobne kisline (akutni pankreatitis)

815

Motnje v reabsorpciji fosfata v ledvičnih kanalčkih

Anorganski fosfat se prosto filtrira in resorbira v proksimalnem delu kanalčkov (85-90 %).

- PTH zmanjša reabsorpcijo fosfatov oziroma poveča ekskrecijo fosfata
- hiperfunkcija obščitnice; pojavi se hipofosfatemija
- hipofunkcija obščitnice; hiperfosfatemija

816

Hiperfosfatemija

- pogosta pri nefritisu
- zmanjšana glomerularna filtracija - zmanjšano izločanje fosfata
- hipokalciemija
- PTH ↑
- mobilizacija fosfata in Ca^{2+} iz kosti
- PTH (nefritis); motena ekskrecija fosfata v urin
- acidoza
- demineralizacija kosti pod vplivom PTH

817

Motnje sekreciji paraaminohipurne kisline v ledvičnih kanalčkih

- PAH se popolnoma odstrani iz krvi delno s filtracijo in delno s aktivno sekrecijo
- PAH je pomemben za oceno funkcije delovanja ledvic
- klirens za PAH: ugotovimo efektivni pretok plazme skozi ledvici

Z meritvijo tubulskega maksimuma PAH lahko ocenimo funkcionalno stanje ledvičnih kanalčkov. Pri psu znaša normalna vrednost 17 mg/min/100 g ledvic.

Penicilin zavira ekskrecijo PAH, zato je le ta lahko nižji pri zdravljenju s penicilinom.

818

Bolezni ledvic (nefropatije)

Nefropatije so lahko posledica:

- vnetnih procesov (nefritisi)
- distrofičnih procesov

V obeh primerih ledvica izgubijo sposobnost uravnavanja normalne sestave in volumna telesnih tekoči

Kronična odpoved ledvic sledi mnogim stanjem, ki poškodujejo nefrone v ledvicah.

819

Nefritis

Glede na potek je lahko nefritis :

- akuten
- kroničen

Glede na lokalizacijo:

- glomerulonefritis
- intersticijski nefritis
- pielonefritis

820

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,
- posledica reakcije antigen-protitelo
- pri ljudeh je najpogostejše posledica streptokokne infekcije

821

Patogeneza

- nalaganje kompleksov antigena mrtvih streptokokov skupaj z nevtralizacijskimi protitelesi v glomerulih
- imunski kompleksi prekrivajo filtrirno membrano
- aktivacija komplementa, (levkociti-sproščanje lizosomalnih encimov)
- zmanjšajo filtracijsko funkcijo glomerula
- antibiotiki so neučinkoviti
- oligurija
- proteinurija
- včasih hematuria (temno obarvan urin)
- akutni nefritis je lahko posledica drugih infekcij (bakterijski endokarditis, pljučnica, abscesi trebušnih organov)

822

- klirens ureje je zmanjšan
- retencija NaCl in vode: lahko nastanejo edemi
- retencije PO_4^- in drugih anionov; nastanek acidoze
- poliurija; kasneje, ko je prizadeta funkcija ledvičnih kanalčkov 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

823

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.

824

Intersticijski nefritis

- je najpogostejši pri psih in ponavadi v kronični obliki
- spremembe v intersticiju, večinoma pa so do neke mere prizadeti tudi ledvični glomeruli in ledvični kanalčki

Vzroki

- bakterijski toksini, zapoznel po reakciji antigen-protitelo

825

Patogeneza

- motnje funkcije kanalčkov
- poliurija, hipostenurija (1,008)
- cilindri tubulocitov v urinu in proteinurija
- retencija anionov lahko privede do acidoze
- dehidracija; hipovolemični šok

826

Pyelonephritis

Je vnetje ledvične čašice (*pelvis renalis*) in se najpogosteje pojavlja pri govedu.

- povzočitelj *Corinebacterium renalis*
- se lahko razširi ascendentno na zbirne kanačke, tubule in glomerule (glomerularna in tubularna disfunkcija-insuficienca)
- descendentno na sečevod, sečni mehur in sečnico (cistitis..).

Klinično je prisotno oteženo uriniranje (polakiurija).

827

Nefroza (*nephrosis*)

Predstavlja distrofične spremembe v ledvičnih kanalčkih, glomerulih in intersticiju.

Vzrok:

- motnje v metabolizmu celic
- delovanje različnih snovi (bakterijskih, kemijskih, endo in exo toksinov)

828

Motnja je odvisna od:

- širine procesa in prizadetosti posameznih struktur ledvic
- od distrofičnih sprememb v steni filtracijske membrane
- prizadetosti ledvičnih kanalčkov

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...).

829

Nekroza ledvičnih kanalčkov

Nastane najpogosteje kot posledica delovanja organskih ali anorganskih strupov ali pa velikih sprememb v cirkulaciji ledvic (cirkulatorni kolaps).

Patogeneza:

- zaradi propadanja celic kanalčkov nastanejo motnje v sekreciji in resorbciji
- obliteracija kanalčkov; glomerularni filtrat prehaja v intersticij
- oligurija
- specifična teža urina ni spremenjena (izostenurija)
- zaradi retencije elektrolitov pride do edema
- endointoksikacija; pogin živali

830

Tubularna blokada

Predstavlja motnjo v pretoku primarnega urina skozi ledvične kanalčke.

Vzroki:

- zožitev ledvičnih kanalčkov zaradi nabiranja proteinskih, uratnih in drugih cilindrov
- sekundarno; uroliti, tumorji, blokade sečnika

831

Patogeneza

- (popolna) blokada glomerularne filtracije
- oligurija, anurija; povečan intratubularni pritisk
- nastanek hidronefroze in v primeru da sta zajeti obe ledvici do pogina živali (endointoksikacija)

832

Nefrotski sindrom *Je sindrom, ki je posledica mnogih bolezni, ki prizadanejo ledvici pojavi pa se masivna proteinurija, hipoalbuminemija, edem in hiperlipidimija.*

Posledica so:

- izguba proteinov (proteinurija)
- hipoalbuminemija
- hiperlipemija
- hiperkoagulatibilnost (antitrombin III ↓)
- retencija soli in vode v telesu (edemi)
- pogosto se pojavi podhranjenost in zaradi hipoproteinemije, tudi edemi

833

Nephrolithiasis

Je tvorba in nabiranje drobnih (pesek) ali večjih ledvičnih kamnov v ledvični čaši, od koder se lahko glede na velikost in obliko pomikajo po sečniku v sečni mehur in naprej v sečnico.

Glej vaje!

834

Spremembe v vezivnem tkivu

Se pojavlja pri sistemske lupusu *eritematozusu* (*lupus erythematosus*)

Nefritis je posledica cirkulirajočih imunskih kompleksov, ki se ujamejo v glomerularni bazalni membrani in povzročijo poškodbo le-te.

Klinično : motnja lahko poteka kot akutni glomerulonefritis ali pa kot nefrotski sindrom.

835

Poliarteritis nodosa

Je redko sistemsko obolenje z nekrotizirajočim vaskulitisom.

Pri ljudeh; pogosto je začetek izvan s preobčutljivostno reakcijo na zdravila

Patogeneza:

- v ledvicah se razvijejo infarkti
- v primeru prizadetosti manjših arteriol se razvije fokalni proliferativni glomerulonefritis
- fibrinoidne nekrotične spremembe

836

Kongenitalne in podedovane bolezni

Policistična degeneracija ledvic

- karakteristično je nastajanje cist v ledvicah in uničevanje parenhima zaradi pritiska
- pogosto se pojavlja pri ljudeh pa tudi pri domačih živalih (pri psu)
- ciste lahko povezane s ledvičnimi kanalčki

837

Znaki

- poliurija
- hematurija
- povečana ledvica
- povišan sistemski tlak-hiperreninizem (neznan vzrok)
- v končni fazi se razvije ledvična insuficienca

838

Metabolične motnje

Do kronične odpovedi ledvic lahko privedejo naslednje metabolične motnje:

- *diabetes mellitus*
- protin, giht
- primarni hiperparatireoidizem
- amiloidoza

839

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*

840

Hiperparatireoidizem

Primarni hiperparatireoidizem; hipersekrecije PTH -
kalcinacija ledvice (*nephrocalcinosis*).

Vzrok: adenom obščitnice

Sekundarni hiperparatireoidizem je ponavadi
komplikacija kronične odpovedi ledvic

841

Amiloidoza (*Amyloidosis*) Je

obolenje, 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 v obliko, ki se lahko izloči naganje 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.

842

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*

843

Nefrotoksini, ki povzročijo v akutno odpoved ledvic:

- *organska topila- npr. ogljikov tetraklorid*
- *etilen glikol*
- *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)*⁸⁴⁴

Pri ljudeh hkratno uživanje etilnega alkohola in izpostavljenosti hlapom CCl₄; 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)

845

Kronična odpoved ledvic

Kronična odpoved ledvic je progresivno obolenje, ki se razvija počasi lahko tudi več let (akutna odpoved v nekaj dnevih ali tednih)

846

Kronična odpoved ledvic

- I.; zmanjšana ledvična rezerva (konc. kreatinina in uree normalna in ni kliničnih znakov)
- II.; ledvična insuficienca (več kot 75 % nefronov ireverzibilno poškodovanih). Urea in kreatinin sta nekoliko povečana. Poliuria je prisotna predvsem v primeru, ko so prizadeti ledvični kanalčki
- III.; uremija ali končni stadij odpovedi ledvic (poškodovanih več kot 90 % nefronov)
 - hitrost glomerularne filtracije je pod 10 % normalne
 - močno povečana kreatinin in urea v plazmi
 - urin postane izoozmotičen s krvno plazmo (1,010)
 - pojavi se oligurija

847

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)

848



- **infekcija (kronični pielonefritis)**
- **vnetje (glomerulonefritis)**
- **hipertenzija**
- **nefroskleroza**
- **stenoza renalne arterije**
- **spremembe v vezivu (sistemski *lupus erythematosus*)**

850

- kongenitalne in dedne motnje (policistična degeneracija ledvic)
- metabolične motnje (sladkorna bolezen, hiperparatireoidizem, amiloidoza)
- toksična nefropatija (nekateri antibiotiki, analgetiki in Pb)
- obstruktivna nefropatija (različni tipi obstrukcij urinarnega sistema)

851

Uremija (uremični sindrom)

Ko se glomerularna filtracija zniža na 5-10 % normalne in se še znižuje, se razvije uremični sindrom (kot posledica zadrževanja dušikovih spojin v telesu in kot posledica odpovedi ledvic).

Ko se razvije uremija je lahko moteno delovanje kateregakoli organa.

852

Urea

- se resorbira v distalnih ledvičnih kanalčkih (40-60 % se izloči z urinom)
- povečana resorbcija vode v distalnem delu poveča tudi resorbcija ureje
- količina ureje v ultrafiltratu se poveča in tako zmanjša koncentracija v plazmi
- znatna retencija ureje je prisotna le v primeru zmanjšane glomerularne filtracije
- koncentracija v krvi se poveča (ugotavljanje insuficience ledvic)

853

Uremija

- poveča prepustnost celic in krvno-možganske bariere
- lahko negativno vpliva na delovanje kateregakoli organa
- urea se nato v večji koncentraciji izloči prek črevesja, kjer se veže v amonijev karbonat in amonijev karbamat - močni bazi poškodujeta sluznico (gastritis ali enteritis)

854

Znaki uremije

- zmanjšan apetit
- hujšanje
- bruhanje (centralno in periferno zaradi gastritisa)
- tahikardija
- hipotermija
- zadah po NH_3
- tonično-klonični krči, zaspanost, izguba zavesti

855

Funkcionalno določanje ekskretorne funkcije ledvic

Se najpogosteje uporabljajo barvila injicirana intravenozno, ekskretorna funkcija ledvic pa se oceni na osnovi hitrosti izločanja barve iz krvi v urin.

- če je funkcija ledvic ohranjena se barvilo zelo hitro izloči iz obtoka
- od barvil se najpogosteje uporablja fenolsulfoftalein

856

Motnje pri uremiji

- motnje v ekskretorni in regulacijski funkciji; regulacija volumna, elektrolitov, acido-baznega ravnotežja, retencija N-spojnin in ostalih, anemija
- motnje v delovanju drugih organskih sistemov (nevromuskularni, gastrointestinalni, kardiovaskularni)

857

Biokemične in druge spremembe pri uremiji

- *metabolična acidoza (zaradi manjše ekskrecije H^+ , retencije fosfata..)*
- *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 prizadeti tubuli (kronični pielonefritis), v kasnejši fazi insuficience (končna odpoved ledvic) pa pride do retencije Na^+*

858

- **azotemia:** povišana urea in kreatinin sta skupaj z uremijo pogosto znak začetka terminalne odpovedi ledvic
- **hiperuricemija:** povečana sečna kislina v plazmi in tvorba obstruktivnih kristalov v tubulih lahko povzroči akutno odpoved ledvic. Zvišana zaradi motene ekskretorne funkcije že v zgodnji fazi odpovedi ledvic
- **kardiovaskularne motnje:** hipertenzija in kongestivna odpoved srca pogosto spremljata uremični sindrom. Aritmije, ki se lahko pojavijo so posledica motenj v homeostazi K^+ , H^+ , Ca^{2+}

859

- **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 intermediarnem metabolizmu:** hiperlipidemija in povečana koncentracija sladkorja v krvi
- **nevromuskularne spremembe:** pojavijo se motnje v centralnem in perifernem živčnem sistemu

860

Akutna odpoved ledvic

Je sindrom, ki je posledica intrinzične metabolične ali patološke poškodbe ledvic, karakteriziran kot hitro napredujoča insuficienca ledvic s progresivno azotemijo.

- ponavadi je ta sindrom povezan z oligurijo.

861

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)

862

Renalni-intrinzični vzroki:

- ishemija: (hipoperfuzija)
- 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 uretre (kamni, strdki, tumorji)
- obstrukcija zbirnih ledvičnih kanalčkov (sečna kislina, sulfonamidi, Bence Jones beljakovine)

863

Patofiziologija akutne odpovedi ledvic

Vpleteno več mehanizmov (več teorij):

- tubularna obstrukcija
- prehod tubularna tekočine v intersticij
- zmanjšana propustnost glomerulov
- vazomotorna disfunkcija
- tubuloglomerularna teorija

864

Tubularna obstrukcija

Tubularna obstrukcija:

- prehod tubularne tekočine nazaj v peritubularno cirkulacijo
- poškodovana bazalna membrana in tubularne celice-akutna nekroza led. cev; deskvamacija-obstrukcija led. cev; povečan tlak v ledvičnih cevkah: težke kovine, etilen glikol, dolgotrajna ishemija)
- ishemija (vazokonstrikcija afferentnih arteriol-prerasporeditev krvi med sredico in skorjo)

865

Prehod tubularna tekočine v intersticij

- glomerularna filtracija normalno poteka
- prehod tekočine ledvičnih cev skozi poškodovane tubulocite v peritubularno cirkulacijo

866

Zmanjšana propustnost glomerulov

- Spremembe v bazalni membrani in endotelnih celicah kapilar
- Zmanjšana propustnost filtracijske membrane ali zmanjšana filtracijska površina

867

Tubuloglomerularna teorija

- primarno poškodba proksimalnih kanalčkov
- 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 glomerularne filtracije

868

Proteinurija

Pojav večje količine beljakovin v urinu imenujemo proteinurija.

Normalno v urinu ni beljakovin oziroma so samo v sledovih, ki jih z običajnimi kliničnimi metodami ni možno dokazati.

Vrste proteinurije:

- renalna (nastane zaradi motenj v delovanju ledvic)
- ekstrarenalna, ki je posledica motenj v preostalih delih urogenitalnega trakta (vnetja, maligni procesi...).

869

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 monoklone molekule (njena lahka veriga ali Bence Jones beljakovina)

870

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
 - distrofične spremembe v tubulocitih

871

'Hladna' hemoglobinurija: (pri ljudeh) izpostavitve hudemu mrazu pogostejša pa je pri infekcijah (pnevmonije, mononukleoza).

Patogeneza:

- nastanka protiteles proti specifični krvni skupini
- povečana hemoliza eritrocitov
- hemoglobinurija

872

Hemoglobinurija se pojavlja tudi pri:

- akutnih anemijah (hemolitične anemije)
- parazitarnih obolenjih (piroplazmoza-povzročitelj *Babesia canis*, *B. bovis*...)

873

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)⁸⁷⁴

2) Kot metabolična 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 sekreciji urina in ledvične odpovedi.

875

Hematurija (hematuria)

Je pojav krvi v urinu.

Izvor:

- renalna hematurija
- ekstrarenalna hematurija

Vrste:

- mikrohematurija
- makrohematurija

876

Vzroki:

Renalna hematurija:

- patološke spremembe na glomerulih, tubulih ali na ledvičnem pelvisu
- glomerularna hematurija je lahko benigna (pri velikih naporih, po injiciranju adrenalina, dolgotrajnem tretiranju s heparinom..) – mikrohematurija
- glomerularna makrohematurija; akutni in kronični glomerulonefritis
- ledvični kamni, ledvične ciste, hidronefroza, tuberkuloza, karcinom...

877

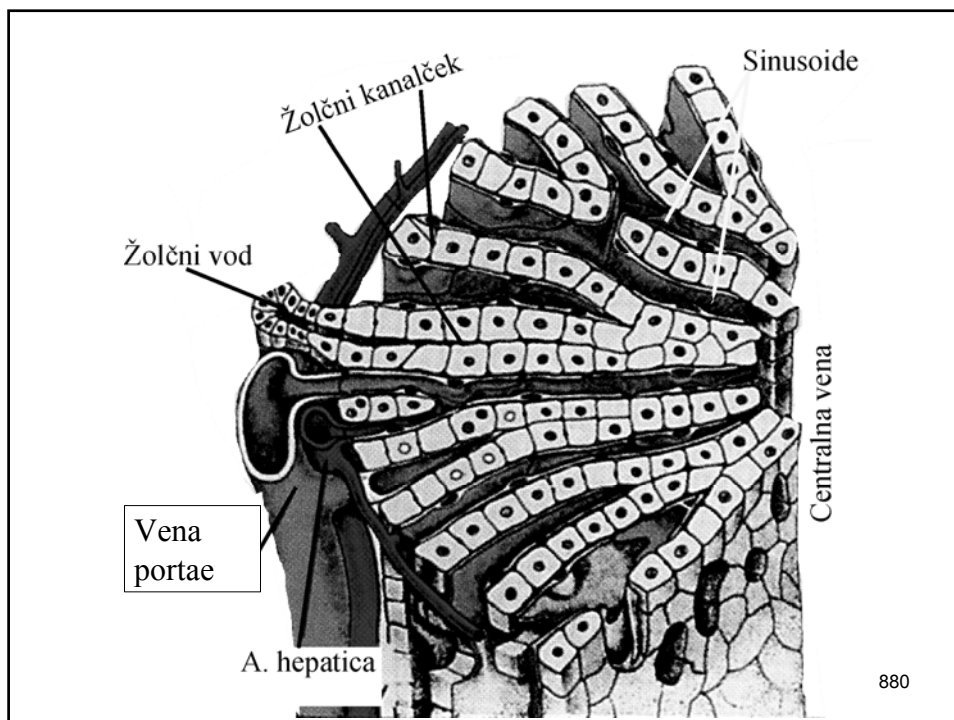
Ekstrarenalna hematurija

- krvavitve iz sečnega mehurja; vnetja mehurja, karcinom, kamni
- *hematuria vesicalis bovis*, ki se pojavlja pri govedu v določenih področjih (npr. zastrupitev s praprotnjo *Pteris Equilina*; majhen vnos skozi daljše obdobje)

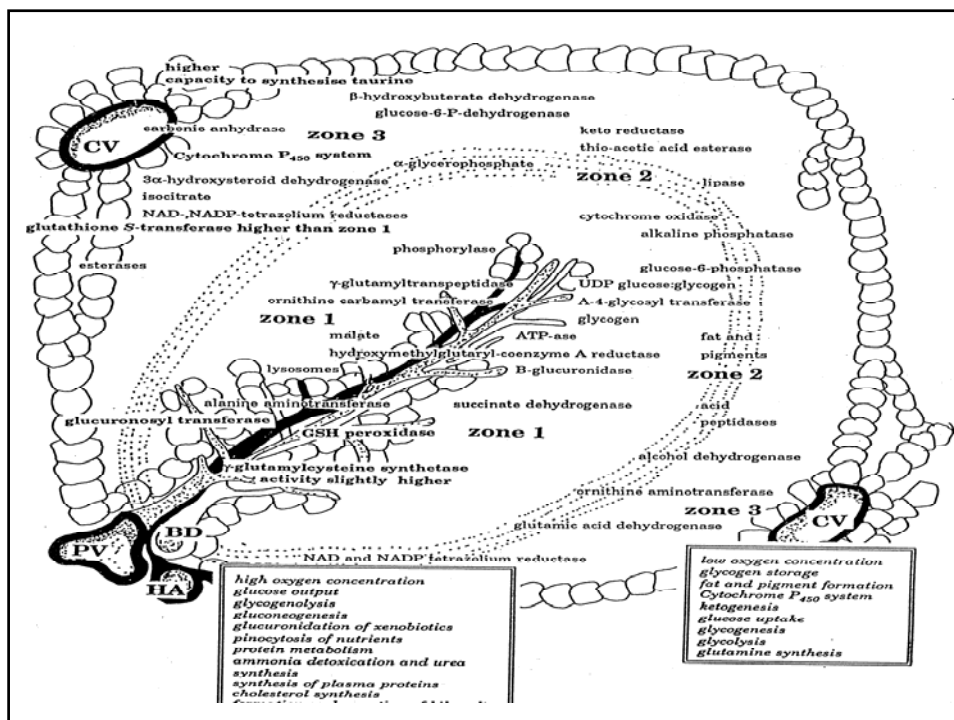
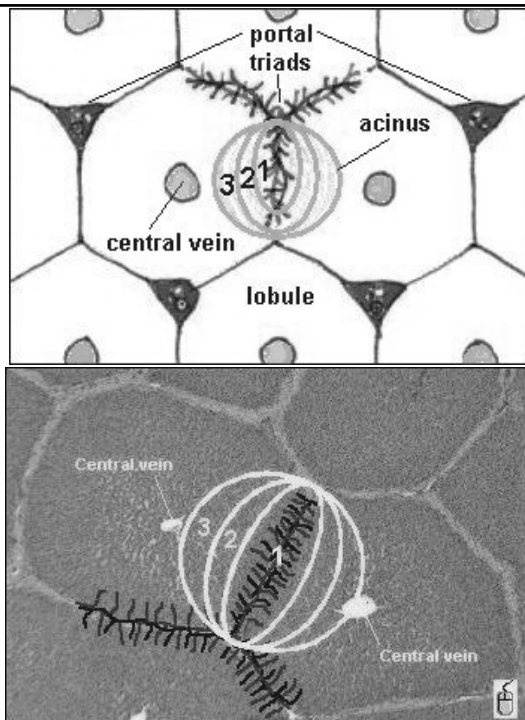


878

MOTNJE V DELOVANJU JETER (hepatopatije)



Jetrni acinus- funkcionalna enota



Splošna anatomija in fiziologija

- jetra so največja žleza v telesu in sodelujejo v metabolizmu 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)

883

Funkcije jeter

- tvorba in ekskrecija žolča
- žolčne soli; digestija in absorbcija v tankem črevesju
- metabolizem sladkorjev (skladišče glikogena, sproščanje glukoze)
- metabolizem maščob (β -oksidacija, tvorba trigliceridov, tvorba VLDL, sproščanje lipidov)
- metabolizem beljakovin (sinteza proteinov, transport)
- glikoneogeneza; monosaharidi $\leftrightarrow$ glikogen
- glikogenoliza $\rightarrow$ glukoza
- glukoneogeneza: sinteza glukoze iz beljakovin

884

- sinteza beljakovin plazme (razen gama globulinov)
- razgradnja AK se začne v jetrih z deaminacijo
- $\text{NH}_3 \rightarrow \text{urea}$
- skladišče vitaminov (A, D, E, K, nikotinska kislina, B₁₂, 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
- so filter za bakterije (položaj med črevesjem in sistemsko cirkulacijo)
- Kupferjeve celice fagocitirajo in uničujejo bakterije prispele po portalni cirkulaciji

885

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)

886

- invaziji parazitov (metljaj, askaridi) in infekcijah npr. leptospiroza...
- nekaterih metaboličnih motnjah: sladkorna bolezen, ketoza, hipoproteinemija, avitaminoze E, A, B₁, B₆, B₁₂
- hudih oblikah anemij (hemolitične), lokalnih motnjah v cirkulaciji, insuficienci desnega dela srca

887

Regeneracijska sposobnost jeter

Jetra imajo veliko regenerativno sposobnost.

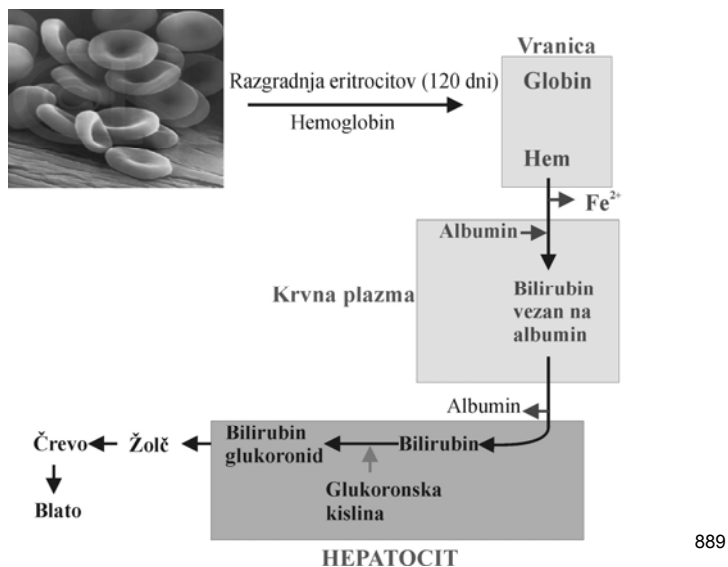
- odstranitev 2/3 jetrnega parenhima nima pomembnega vpliva na organizem
- regeneracija je zelo hitra (morfološka 2-3 tedne – podgana, pes 6-8 tednov, človek 8 mesecev)
- funkcionalna reparacija traja dalj časa

Motnje v ekskretorni funkciji jeter

- jetra poleg žolčnih barvil z žolčem izločajo še mnoge druge snovi kot so toksini, zdravila, hormone....
- pri motnjah v funkciji ekskrecije jeter pride do retencije škodljivih snovi v organizmu

888

Metabolizem 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 ikterusa
 - obstruktivni ikterus (posthepatični ikterus)
 - intrahepatični ikterus (hepatocelularni ikterus)
 - prehepatični ikterus (hemolitični ikterus)
 - ikterus pri novorojencih

890

Štirje splošni mehanizmi 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

891

Obstruktivni ikterus

Nastane zaradi zožitve ali zamažitve žolčnih izvodil.

- Zamašitev izvodil:
 - v jetrih (intrahepatični obstruktivni ikterus)
 - izven jetrnega tkiva (*ductus hepaticus ali ductus choledochus*)
- Vzroki:
 - žolčni kamni (*cholelithiasis*)
 - paraziti (npr. *Fasciola hepatica*, askaridi)
 - kompresija izvodil s tumorji, ehinokoki, abscesi
 - zadebelitve sluznice -vnetje (cholangitis)
 - obstrukcija izvodila *ductusa choledochusa* zaradi vnetja doudenuma

892

Patogeneza

- obstrukcija
- olestaza
- refluks direktnega-konjugiranega bilirubina nazaj v cirkulacijo
- hiperbilirubinemija konjugiranega bilirubina
- konjugiran bilirubin je vodotopen (izločanje prek ledvic)
- 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
- holangitis (dodatna staza)

893

Znaki obstruktivne zlatenice

- blato je svetlejša 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

894

Intrahepatična ali ekstrahepatična staza

- pri intrahepatični stazi je alkalna fosfataza (ALP) ponavadi zmerno povečana, saj je popolna obstrukcija redka
- ekstrahepatična staza; je pogosta (žolčni kamni); ALP je zelo povečana

895

Prehepatični ikterus – hemolitični ikterus (povečana tvorba bilirubina)

Zaradi hemolize ali povečnega razpadanja eritrocitov pride do povečane koncentracije nekonjugiranega bilirubina v plazmi.

Patogeneza:

- metabolizem bilirubina v jetrih je normalen
- količina bilirubina, ki ga jetra lahko predelajo je prevelika
- poveča se koncentracija nekonjugiranega bilirubina v krvni plazmi
- nekonjugiran bilirubin ni vodotopen (se ne izloči skozi ledvici)
- konjugacija bilirubina v urobilinogen v jetrih je lahko povečana in vodi v večjo sekrecijo v blatu in urinu

Blato je ponavadi temnejše barve

896

Vzroki za prehepatični ikterus

- hemolitični ikterus (pri hemolitičnih anemijah)
- abnormalni hemoglobin (hemoglobin S-anemija srpastih celic)
- protitelesa v serumu (Rh ali inkompatibilnost krvne skupine pri transfuziji)
- avtoimune hemolitične bolezni
- nekatera zdravila
- infekcije (hemolitični toksini-toksemija)
- dedne bolezni (talasemija, porfirija-v teh primerih je motena tvorba hema)
- transfuzija (ti eritrociti so kratko živeči)
- resorbcija večjih hematomov

897

Hepatocelularni ikterus

Etiologija:

1) Zmanjšan prenos nekonjugiranega bilirubina v hepatocite:

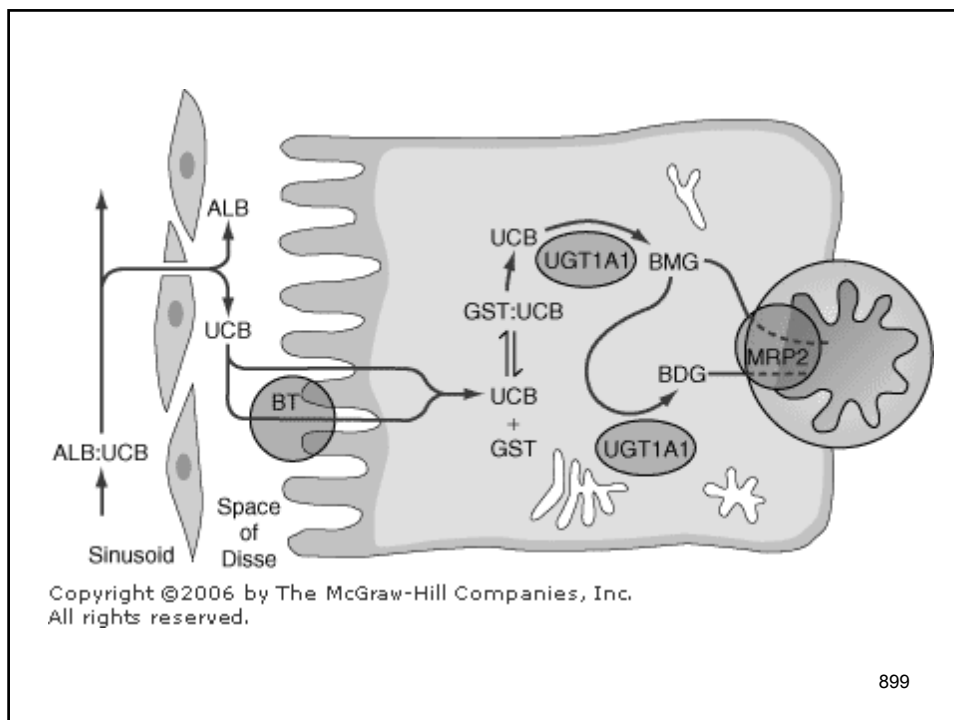
- (nekatera zdravila za zdravljenje trakulj, novobiocin, nekatera kontrastna sredstva za holecistografijo)

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 ljudeh, kjer je aktivnost glukoronil transferaze zmanjšana)
- tip I Crigler-Najjar sindrom, kjer je pri rojstvu odsotna glukoronil transferaza

898



Ikterus pri novorojencih

Pri ljudeh – pri novorojenčkih se pogosto pojavi neonatalni ikterus, ki ga imenujemo fiziološki ikterus

Vzrok: razlog je 'nezrelost' encima glukoronil transferaze

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)

901

Izpostavitev novorojenca intenzivni modri svetlobi (430-470 nm)

- strukturna sprememba bilirubina (foto-izomerizacija)
- vodotopna oblika bilirubina
- se izloči v žolč brez predhodne konjugacije v hepatocitih

902

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

903

Motnje v izločanju alkalne fosfataze pri motnjah v delovanju jeter

- *Alkalna fosfataza (ALP) je nespecifični encim, ki se izloča prek žolča (pri mačkah tudi prek ledvic).*

Vloga AF:

- nastaja v različnih tkivih
- hidroliza organofosfatov na anorganski fosfat in organsko snov (glukoza, glicerol)

Nivo AF v plazmi lahko služi kot pokazatelj tipa ikterusa

904

AF

- pri obstruktivnem ikterusu je povečana aktivnost v plazmi (se izloča prek žolča)
- pri ostalih tipih ikterusa je zmerno povečana
- močno je lahko aktivnost AF povečana tudi pri hudih obolenjih jeter (AF prehaja neposredno v krvni obtok)
- AF je povečana tudi pri nekaterih patoloških procesih v organizmu (osteomalacija, rahitis, osteosarkom, hiperparatireoidizem)

Zato določanje ALP ni dovolj za potrditev obstruktijskega ikterusa

905

Motnje v izločanju bromsulfaleina

Bromsulfalein (BS) je netoksična snov, ki je v kislem brezbarvna v bazičnem okolju pa rdeča.

- sistemsko injiciranje (5 %, i.v., 2-5 mg/kg); jetra ga hitro izločijo

Izločanje BS je podaljšano (zmanjšano):

- če so jetra poškodovana
- pri obstrukciji žolčnih izvodil

Klirens BS je zelo uporaben za funkcionalni preizkus jeter

906

- **Meritve nam omogočijo:**

- posredno podatek o pretoku krvi (ne portalne!)
- izločanje BS je neposredno funkcija pretoka krvi skozi jetra
- preizkus je koristen tudi pri določanju obstrukcije izvodil, kroničnih obolenj jeter (ciroza, fibroza)

- **Izločanje je lahko zmanjšano zaradi:**

- kroničnih hepatopatij, kjer je pretok krvi moten
- če je število funkcionalnih hepatocitov zmanjšano

Izločanje BS je pomembno, ker so rezultati določanja encimov v plazmi običajno negativni

907

Motnje v detoksikacijski funkciji jeter

- **Hepatociti opravljajo to vlogo na več načinov:**

- sinteza vodotopnih spojin iz zelo toksičnih snovi v manj toksične in netoksične
- oksidacija, redukcija, hidroliza

- Na te načine se detoksicirajo mnoge snovi npr. urea (iz toksičnega amonijaka)

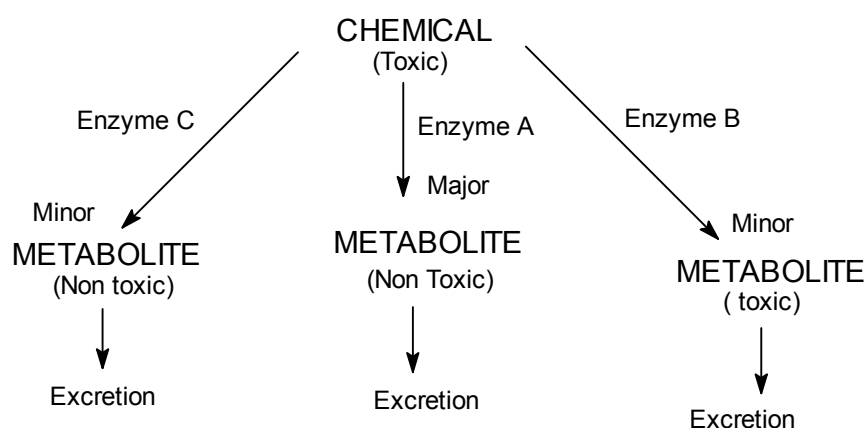
- **Konjugacija:**

- mnogi endogeni in eksogeni metaboliti
- toksini
- hormoni
- encimi

908

- hitrost metabolične transformacije je različna (izpostavljenost metabolitom!)
- metabolizem snovi je odvisen od količine encimov/koencimov
- metabolizem-biotransformacija ne pomeni vedno detoksifikacije (toksikacija)

909

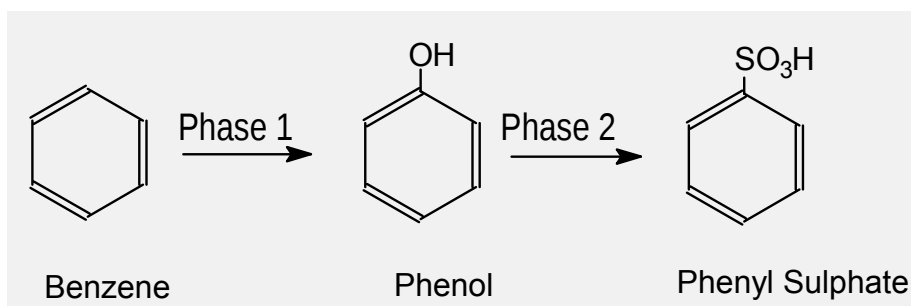


910

Metabolizem snovi (kemikalije)

- proces lahko razdelimo v FAZO 1 in FAZO 2
- splošno v fazi 1 reakcij pride do modifikacije strukture (uvredba funkcionalna skupina)
- ta nova funkcionalna skupina se nato uporabi za konjugacijo v fazi 2 reakcij

911



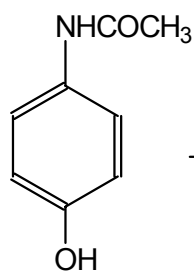
912

Metabolizem kemikalij

Rezultat metabolizma:

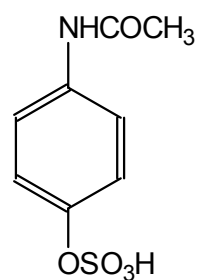
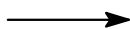
- molekula se metabolizira v bolj polarni metabolit, pogosto z dodatkom skupine, ki disocira
- molekularna masa in velikost pogosto poraste
- ekskrecija in odstranjevanje iz organizma je olajšano

913



Paracetamol

- slabo topen v vodi
- počasno izločanje
- dolga razpolovna doba v organizmu



Paracetamol sulphate

- topen v vodi
- hitro izločanje
- kratka razpolovna doba v organizmu

914

Metabolizem kemikalij

Posledice metabolizma:

- 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**

915

Najpomembnejše reakcije biotransformacije

Faza 1

- Oksidacija
- Dealkilacija
- Redukcija
- Hidroliza
- Hidracija
- Dehalogenacija

Faza 2

- Sulfatacija
- Glukoronidacija
- Glutation
konjugacija
- Acetilacija
- Konjugacija z AK
- Metilacija

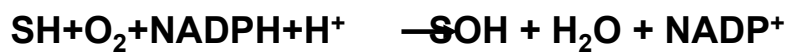
916

Metabolizem kemikalij

- citokromi P450 monooksigenaze (CYP encimi)
- 13 družin genov: 1-4 so predvsem vključeni v metabolizem ksenobiotikov v jetrih
- mnogo izoencimov/izooblik
- katalizirajo vgradnjo O₂ v različne substrate (naravni steroidi, maščobne k., ksenobiotiki)
- katalizirajo več kot 60 različnih tipov reakcij

917

Citokrom P450 katalizirane reakcije:



918

- **V procesu biotransformacije sodelujejo (faza II):**

- glukoronska kislina
- fosforna kislina
- glutaminska kislina
- cistin, glicin,...

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

919

Sekundarne žolčne kisline (desoxycholate, lithocholat) 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. kislina 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)

920

Proces oksidacije:

- nevtralizacija etilnega alkohola (dehidrogenaza-acetaldehid-ksantin oksidaza - oksidacija- $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$)
- podobno se nevtralizirajo strihnin, barbiturati in nikotin

Proces hidrolize:

- nevtralizacija zdravil (digitalis, atropin)

921

Hepatopatije in motnje v metabolizmu

- *v primeru hepatopatij lahko nastanejo motnje v katabolizmu maščob, beljakovin in ogljikovih hidratov.*
- v primeru insuficience jeter lahko nastanejo motnje tudi v metabolizmu vode in mineralov.

922

Motnje v metabolizmu ogljikovih hidratov

Jetra imajo ključno funkcijo v metabolizmu OH.

- Zastrupitev s CCl₄ (npr. pri psu)
 - depoji glikogena v jetrih se izpraznijo v nekaj urah
 - povečajo se metaboliti v krvi
 - kasnejša hipoglikemija
 - srčna insuficienca
 - slabost skeletnih mišic
 - izguba zavesti
 - pogin

923

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 za 50 % nad normalo in se na osnovni nivo vrne po eni uri

924

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,...).

925

Obremenitveni test za galaktozo

- galaktoza se metabolizira 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 teže 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 dalj časa izloča skozi ledvica

926

Motnje v metabolizmu 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 % teže 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

927

Trigliceridi se akumulirajo v jetrih zaradi

- povečanega pritoka zaradi sinteze iz prostih maščobnih kislin (hrana, mobilizacija iz maščevja, acetyl-CoA, zmanjšana oksidacija)
- zmanjšana ekskrecija iz hepatocitov kot VLDL
- *prekomerno nabiranje trigliceridov lahko vodi do motenj v delovanju jeter zaradi zamaščenosti jeter*

928

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 CCl₄, fosforjem, hipoksija in nekatere hipovitaminoze (niacin, riboflavin, pantotenska kislina)
 - toksična inhibicija (endo in ekso toksini) lahko inhibirajo sintezo proteinov v hepatocitih prek inhibicije mRNA sinteze oziroma translacije na ribosomih
 - biokemične motnje; zmanjšana oksidacija maščobnih k. v mitohondrijih in zmanjšana sinteza apolipoproteinov, namenjenih za sintezo VLDL

929

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, kasneje pa je vedno znižan

930

Motnje v metabolizmu proteinov; hepatopatije

- jetra imajo centralno vlogo v metabolizmu 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

931

Motnje v funkciji jeter se odražajo:

- motnje v sestavi proteinov krvne plazme
- motnje v koagulaciji krvi
- hipoproteinemija
- disproteinemija
- hipoalbuminemija
- hiperglobulinemija (relativna, absolutna)

932

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, endometritis, ...)

933

Test obremenitve z AK

V primeru poškodbe jeter je tudi razgradnja AK motena.

- **AK se razgrajujejo v jetih 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**

934

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 časPosledica je lahko hemoragična diateza
- Za preizkus teh funkcij jeter:
 - določanje protrombinskega časa
 - določanje koncentracije fibrinogena v plazmi

935

Motnje v metabolizmu 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

936

Motnje v metabolizmu vitaminov pri hepatopatijah

Jetra sodelujejo v metabolizmu vitaminov:

- žolčne kisline omogočajo resorbcijo nekaterih vitaminov, ki so topni v maščobah
- sinteza vitaminov iz provitaminov; vgrajevanje vitaminov v encime kot koencime
- depo za določene vitamine

937

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:
 - hipertenzije
 - hipernatremije
 - hipokaliemije
 - edema in ascitesa

938

Povišan ADH (arginin vazopresin)

- Povzroči:

- dodatno retencijo vode
- ascites; k nastanku prispeva dodatno še portalna hipertenzija in hipoalbuminemija

Hiperestrogenizem

- se pojavlja pri kroničnih hepatopatijah
- zmanjšana je inaktivacija estrogenov
- pojav sekundarnih spolnih znakov

Sekundarni hipertireoidizem

- tiroksin se inaktivira v jetrih
- motena inaktivacija; *sekundarni hipertireoidizem*

939

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 poškodbe hepatocitov:

- se koncentracija jetrnih encimov v krvni plazmi poveča

- Poškodba plazma membrane:

LDH-laktat dehidrogenaza, GPT-glutamat, piruvat transaminaza)

- Hujše poškodbe hepatocitov:

Izhajajo npr. tudi encimi iz mitohondrijev (GLDH, arginaza)

940

Najpogosteje v diagnostiki poškodb jeter ugotavljamo naslednje 'jetrne encime' v plazmi

ALT (alanin aminotransferaza): citoplazma hepatocitov pri psih, mačkah, primatih (akutne difuzne spremembe)

AST (aspartat aminotransferaza): velika aktivnost v hepatocitih in miocitih (sočasno ugotavljanje aktivnosti kreatin kinaze-uporabno v diagnostiki poškodb pri prežvekovalcih in konjih)

Psi in mačke:

ALT > AST $\Rightarrow$ poškodba hepatocitov

AST > ALT $\Rightarrow$ poškodba skeletnih mišičnih celic
(CK povečana)

Konji, prežvekovalci:

AST $\uparrow$ + norm. CK $\Rightarrow$ poškodba hepatocitov

AST $\uparrow$ + CK $\uparrow$ $\Rightarrow$ poškodba skelet miš. cel. ali obeh

941

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)

942

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.

943

Znaki hepatopatij

- Znaki hepatopatij niso specifični
 - anoreksija
 - vomitus
 - poliuria, polidipsija
 - 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 jeter.

944

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, alkohol
 - postsinusoidalni: obstrukcija venul in manjših ven

945

Patogeneza:

- nastane obstrukcija sinusoid
- celični debris prispeva k obstrukciji (vnetje)
- zmanjšana izmenjava snovi in plinov med krvjo in hepatociti

946

Posledice portalne hipertenzije

- funkcija jeter ni oslajljena v primeru prehepatične ali presinusoidalne obstrukcije (kompenzira *A. hepatica*)
- oslajljena funkcija jeter (v ostalih primerih obstrukcije)
- malabsorbcija
- splenomegalija
- kri iz abdomna zaobide jetra po kolateralah
- nastanek ascitesa (povečan portalni tlak in hipoalbuminemija)
- sekundarni hiperaldosteronizem
- hepatična encefalopatija; biogeni amini, NH_3 , maščobne kisline zaobidejo jetra

947

Ciroza jeter

- *Je stanje, kjer je sočasno prisotna nekroza, vnetje, fibroza, regeneracija in razvoj vaskularnih anastomoz.*
 - pri ljudeh: 50 % je vzrok alkohol (metabolit acetaldehid)
 - virusni hepatitis (končni stadij)
 - kongestija jeter
 - hemohromatoza

948

Faktorji, ki vplivajo na potek

- motnje v metabolizmu
- povečana tvorba prostih radikalov
- pomanjkanje antioksidantov (glutation)
- pomanjkanje/poškodba encimov glutation peroksidaze, superoksidne dismutaze

949

Patogeneza

- propad hepatocitov
- izhod lizosomalnih in ostalih encimov
- sproščanje citokinov iz ekstracelularnega prostora
- citokini in celični debris aktivirajo Kupferjeve celice
- citokini privabijo tudi celice vnetja
- Kupferjeve celice prav tako sproščajo rastne faktorje in citokine
- citokini in rastni faktorji spremenijo monocite v aktivne makrofage
- citokini sprožijo proliferacijo fibroblastov
- ciroza se razvije večinoma postopoma

950

ODPOVED JETER

- Odpoved jeter je lahko:
 - akutna
 - kronična
- Vzroki za akutno odpoved:
 - zastrupitve: metaldehid-moluskicid (zastrupitev-predvsem psi)
 - akutno vnetje
 - virusni hepatitis (pri ljudeh tip B, E)

951

Vzroki za kronično odpoved:

- vnetje (virusni hepatitis) bolezni (posebej pri konjih): lipidoze, kronični hepatitis, supurativni holangitis
- kardiovaskularne motnje (odpoved desnega dela srca)
- prirojena obolenja (hemohromatoza, galaktozemija...)
- jetrna ali posthepatična holestaza (žolčni kamni, tumorji)
- alkohol (pri ljudeh)

952

Posledice

- **zmanjšana sinteza proteinov**
- **holestaza**
- **portalna hipertenzija (ascites, trombocitopenija)**
- **hiperamoniemija (hepato-encefalopatija)**

953

MOTNJE V METABOLIZMU

Elektroliti v plazmi in znotraj celice

Motnje v metabolizmu Na^+ , edem, dehidracija.....

Glej poglavje: Telesne tekočine in njih spremembe!

955

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
- pri prašičih je lahko hipokaliemija izzvana s prekomernim prehranjevanjem s krompirjem

956

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
- alkaloz: serumski $K^+ \downarrow$

957

Hipokaliemija po bruhanju:

- bruhanje-dehidracija
- izgube želodčne tekočine (predvsem H^+ in Cl^-) privedejo do metabolične alkaloze, kar stimulira prehod K^+ v tubularne celice
- reabsorbcija $Na^+ \uparrow$, ekskrecija 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

958

Motnje zaradi hipokaliemije:

- MP: hiporefleksija, adinamija
- slabši refleksi, pareza in paraliza
- pri ljudeh je pogost paralitični ileus
- motnje v prevajanju AP; prekatna fibrilacija
- zastoj srca v diastoli (podaljšana repolarizacija)

Zdravljenje hipokaliemije:

- hrana bogata s K^+ (KCl)
- K^+ nadomestimo z infuzijo (v raztopini, ki ne vsebuje dekstroze – poveča izločanje inzulina)

959

Hiperkaliemija

Je stanje povečane koncentracije K^+ v plazmi nad 5,5 mEq/L.

Etiopatogeneza:

- akutna ali kronična odpoved ledvic
- metabolična acidoza (odpoved ledvic)
- hipoaldosteronizem
- diuretiki (npr. spirolaktoni) 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

960

Posledice hiperkaliemije:

- delna depolarizacija membran
- hiperrefleksija
- daljša depolarizacija: zmanjšana vzdražnost, slabost mišic, flacidna paraliza, hipoventilacija

Elektrokardigrafske 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

961

Motnje v metabolizmu kalcija

Bilanca kalcija

- resorbcija Ca^{2+} iz črevesja
- ekskrecija prek ledvic
- telesne zaloge

Regulacija Ca^{2+} v plazmi:

- PTH
- kalcitonin
- vitamin D_3

962

PTH:

PTH ↑: hiperkalciemija, hipofosfatemija

Kalcitonin:

↑: hipokalciemija

Vitamin D :

- sodeluje skupaj s PTH pri regulaciji Ca^{2+}
- vitamin D_3 resorbcija Ca^{2+} ↑ v črevesju (primarno) in kosti, ledvica (sekundarno)

Vloga Ca^{2+}

- živčno-mišična vzdražnost (hiper, hipokalciemija)
- koagulacija

963

Hipokalciemija

Motnje, ki so lahko vzrok za hipokalciemijo:

- hipoalbuminemija
- alkalozia (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)

964

Poporodna eklampsija; (psi, mačke)

- Motnja je podobna puerperalni parezi pri prežvekovalcih:
 - pogosto prisotna blaga hipermagneziemija-zmanjšano sproščanje ACh v motorični ploščici
 - večja količina hlapnih maščobnih kislin-inhibitorni učinek na živčno-mišični prenos
 - višji prag vzdražnosti
- Pri psih pogosto v obliki tetanije:
 - spontano proženje AP
 - povečana permeabilnost za ione-zmanjšan prag vzdraženja

965

Hiperkalcemija

Vzroki:

- primarni hiperparatiroidizem, adenom (PHT↑), idiopatična hiperplazija (nemški ovčar)
- sekrecija PHT podobnih peptidov v primeru neparatiroidnih malignih novotvorb (maligni limfom, adenokarcinom mlečne žleze,...)
- 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. D₃ (nevrolški, kardiološki, gastrointestinalni in renalni znaki)

966

Motnje v metabolizmu 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)

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

967

Hipomagneziemija pri teletih:

- 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 nezvesti in pogina

Hipomagnezija pri odraslem govedu:

Razlikujemo:

- hitro obliko hipomagneziemije
- počasno obliko hipomagneziemije

Počasna oblika

- Mg v serumu počasi pada; - pod 0,4 mmol/l pride do povečane ekscitacije, nervoze in tetanije (znižan tudi Ca^{2+})

968

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, metabolična alkaloza-bujna pašna, pšenica)
- mlada pšenica (veliko beljakovin in K^+ zmanjšata resorbcijo Mg^{2+})
- delno se lahko prepreči z dodajanjem Mg^{2+} v hrani
- vpletenost še nekaterih dejavnikov; toksini, nitrati, povečanje koncentracije NH_3 v vampu...)
- ovce: gravidne ovce

969

Motnje v metabolizmu oligoelementov

970

Motnje v metabolizmu Fe: (glej poglavje o anemijah)

Motnje v prometu bakra

Pomembna funkcija kot kofaktor različnih encimov (tirozinaza, oksidaza askorbinske kisline, citokrom oksidaza).

971

Posledice pomanjkanja Cu²⁺:

- anemije
- motnje v rasti volne in dlake
- depigmentacija
- nepravilna rast kosti
- ataksije pri novorojencih
- počasna rast mladih živali
- motnje v delovanju srca
- ruptura aorte (perutnina; sinteza desmosina ↓-povezovalec elastičnih vlaken)

Znaki so nespecifični. Pri jagnjetih se pojavlja ataksija, pri pujskih in psih pa ne.

972

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:

- moti normalno delovanje hepatocitov
- zmanjša se število eritrocitov v krvi in koncentracija Hb

Mehanizem: Povzroči peroksidacijo lipidov in intravaskularno hemolizo

973

Motnje v metabolizmu kobalta

Glej poglavje 'anemije' !

974

Motnje v metabolizmu cinka

Zn^{2+} je sestavni del encimov npr. karboanhidraze, karboksipeptidaz, alkalne fosfataze....

Pomanjkanje Zn v organizmu:

- zmanjšan apetit, motnje v rasti
- prašič (dolgotrajno pomanjkanje) hiperkeratinizacija kože in podobne spremembe na sluznici požiralnika (parakeratoza)

Zastrupitev s Zn^{2+} :

Znaki: anoreksija, anemija in motnje v rasti.

975

Motnje v metabolizmu mangana

Pomemben je kot kofaktor npr. encima arginaze

Večje količine Ca^{2+} in fosforja v hrani vplivajo negativno na resorbcijo Mn.

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'

976

Motnje v metabolizmu selena

Selen je pomemben kot: kofaktor v encimskih sistemih (oksidativno-redukcijskih sistemih), ubikinon, glutation peroksidaza

Pomanjkanje selena v hrani:

- nastanek 'belih mišic' pri jagnjetih in teletih (mišična distrofija)
- eksudativna diateza pri piščancih
- neplodnost

Povečana količina Se v hrani:

- zastrupitev
- konji; prvi znak brezciljno tavanje (polioencefalomalacija)
- izpadanje dlake
- znaki pri govedu so podobni
- v kasnejšem stadiju živali oslepijo

977

Motnje v metabolizmu 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.

978

Negativna bilanca kloridov:

- predvsem pri prežvekovalcih
- prekomerno znojenje, dolgotrajno bruhanje

Pri deficitu se pojavijo:

- motnje v acido-baznem ravnotežju (alkaloza)
- motnje v ozmolarnosti zunajcelične tekočine

Fosfati

Motnje zaradi negativne bilance fosfatov se pogosto pojavijo v času povečanih potreb (gravidnost, laktacija).

979

Žitarice: kompleks fosfatov s fitinsko kislino (v vampu mikrobi sintetizirajo fitazo)

Motnje: fosfaturija: nephrolithiasis

Jod

Glej poglavje-motnje v funkciji endokrinih žlez

980

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

981

Motnje v metabolizmu 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, pankreasa, nadledvičnih žlez in/ali ščitnice.

Hipofizna hiperglikemija:

- se pojavlja pri povečanem izločanju rastnega hormona (STH) v primerih gigantizma ali ACTH (Kušingova bolezen).

982

Pankreasna hiperglikemija: nastane zaradi zmanjšane 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

983

Ščitnična hiperglikemija: se občasno pojavi pri hipertireoidizmu

Živčna hiperglikemija: stres-aktivacija simpatikusa

HIPOGLIKEMIJA

Hipoglikemija je stanje, pri katerem je raven glukoze v krvi znižana pod normalno vrednost.

Lahko je prav tako alimentarnega, hormonskega ali živčnega porekla.

984

Znaki

- 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:

- agalaksija
- izčrpanost pujskov
- anemije
- nedozoreli homeostatski mehanizmi za zagotavljanje normoglikemije
- nerazvit proces glukoneogeneze v jetrih in nerazvit regulatorni mehanizem za regulacijo temperature

Potek:

- apatija, zmanjšana telesna temperatura
- hipoglikemični šok
- krči in pogin v 36-72 ur po praritvi zaradi hipoglikemične kome

986

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 sintetaze
- glikogenoze (hipoglikemija, kopičenje glikogena): glukoza-6-fosfataze, fosforilaza, glukoza-6-fosfataze translokaza

987

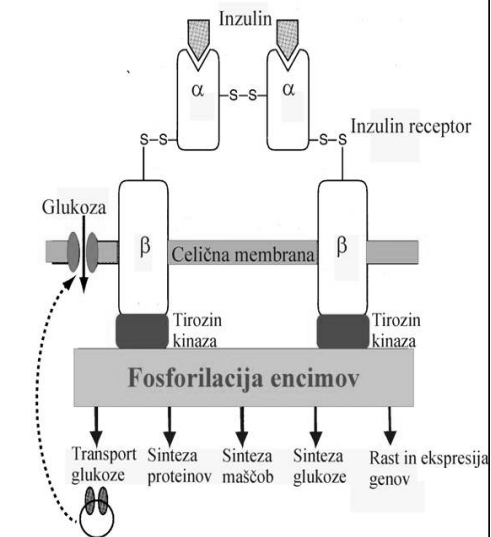
Patogeneza glikogenoz:

- kopičenja velikih količin spremenjenega glikogena
- hepatomegalija
- motnje v ostalih tkivih in organih odvisno od poškodbe encimskega sistema npr. Tip V v mišicah; pomanjkanje mišične fosforilaze
- glikogenoze se pojavljajo redko in v različnih oblikah pri različnih vrstah domačih živali

988

SLADKORNA BOLEZEN (*DIABETES MELLITUS*)

Je sindrom motenega metabolizma ogljikovih hidratov, maščob in beljakovin, ki je povzročen z 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)

Najpogosteje se pojavlja pri psih, kot vzrok se navaja amiloidna degeneracija pankreasa, pankreatitis in tumorji.

Znaki: poliurija, polidipsija, izguba teže, v kasnejši fazi pa tudi katarakta, polifagija. Pogosto se razvije ketoacidoza.

990

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 virusnih infekcij in avtoimunih obolenj
- dedna predispozicija za degeneracijo β -celic
- prizadeti organizmi so nagnjeni k ketozi

Učinki povišane glukoze v krvi:

- celična dehidracija, ozmotska diureza, poliurija, žeja
- poškodba tkiv (ožilje-mikrocirkulacija)
- motnje v perfuziji tkiv
- strukturne spremembe tkiv in motnje v njihovi funkciji (infarkt, odpoved ledvic, retinopatija in gangrena okončin)
- periferne nevropatije, disfunkcija perifernega avtonomnega sistema

991

Patogeneza:

- povišana koncentracija glukoze v krvi
- motnje v metabolizmu maščob – povečan metabolizem beljakovin
- spremembe na ožilju
- pojav hipertenzije (okvara ledvic)
- ateroskleroza kot posledica motenj v metabolizmu lipidov (povečano nastajanje holesterola)
- metabolizem maščob; metabolična acidoza (povečan acetil koencima A; ketoacidoza)
- ketoza
- 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

992

Tip II diabetes mellitus

- nastane zaradi zmanjšanega odgovora tarčnih tkiv na metabolične učinke inzulina

Etiopatogeneza:

- zmanjšano število receptorjev za inzulin, signalne poti za receptorji
- v pozni fazi se lahko celice β iztrošijo
- pri ljudeh 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 (thiazolidinediones) in metformin, ali pa snovi, ki stimulirajo večjo izločanje inzulina iz pankreasa (sulfonilureja) lahko delno korigirajo nastali diabetes

Inzulinski šok

- hiperinzulinemija (predoziranje pri zdravljenju, tumorji)
- hipoglikemija
- depresija CNS

Znaki:

- ekscitacija CNS
- klonični krči
- nezavest
- daljša hipoglikemija povzroči ireverzibilne poškodbe CNS

KETOZA (PREŽVEKOVALCI)

Je motnja v metabolizmu ogljikovih hidratov in maščob, pri čemer pride do nastanka ketonskih spojin.

Pojavlja se večinoma pri kravah z veliko mlečno proizvodnjo po porodu in v času maksimalne laktacije (predvsem latentna oblika).

Sladkorji - nižje maščobne kisline - predispozicija za ketozo.

Nastajajo:

- β -hidroksibutirat (70 %)
- acet-ocetna kislina (20 %)
- aceton (10 %)

995

Etiopatogeneza:

- hipoglikemija (velike potrebe po glukozi-galaktoza)
- glukokortikoidi-pomen v glukoneogenezi
- mobilizacija maščob-preusmeritev v metabolizem maščob
- pomanjkanje oksalacetata (omejena količina sladkorjev ali moten metabolizem)
- adaptacija; celice se lahko preusmerijo na metabolizem keto spojin postopoma
- hiperketonemija
- ketoacidoza
- zmanjšana alkalna rezerva krvi
- hipoglikemični šok

996

GRAVIDITETNA 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
- povečan metabolizem maščob
- ketoza

997

MOTNJE V PROMETU BELJAKOVIN

Motnje v prebavi in izkoriščanju beljakovin

- spremembe v pH vsebine (aklorhidrija-pepsin se inaktivira pri pH nad 5,0)
- motnje razgradnje s tripsinom, himotripsinom, karboksipolipeptidazo v doudenumu in jejunumu in peptidaz enterocitov (dipeptidaze in aminopolipeptidaze)
- pri prežvekovalcih; mikroflora $\rightarrow$ AK $\rightarrow$ deaminacije $\rightarrow$ α keto kisline + NH_3
- velik del NH_3 bakterije uporabijo za sintezo beljakovin, en del pa se resorbira in detoksicira v jetrih

998

- motnje resorbcije Ig po porodu (prehodnost za Ig do 20 ur pp)
- zmanjšana resorbcija AK: okvare sistemov prenašalcev v enterocitih

999

Phenilketonuria

Je metabolična motnja, kjer je motena konverzija fenilalanina v tirozin.

Patogeneza:

- fenilalanin v krvi ↑, fenilpiruvata ↑ (izločanje v urinu)
- povečan fenilalanin blokira transport nekaterih AK (sekvestracija) ali pa ne morejo vstopiti v nevrone
- motnje v CNS (razvojni defekti možganov)
- motnje v pigmentaciji zaradi pomanjkanja melanina, ki se sintetizira iz tirozina

1000

Hipertirozinemija

Je dedna bolezen, pri kateri je koncentracija tirozina v krvi povečana in se izloča v urinu (hipertirozinurija).

Vzrok:

- okvare encima oksidaze p-hidroksifenil pirogrozdne kisline tako, da je moten normalni katabolizem do aceto-ocetne kisline

1001

Cistinurija

Je pojav cistina v urinu, ki se pogosto pojavlja skupaj še z nekaterimi drugimi AK (lizin, arginin).

Glej poglavje patofiziologija ledvic!

1002

Cistinoza

Je nalaganje cistina v tkivih (kostni mozeg, jetra, vranica).

Vzrok:

- zmanjšana aktivnost cistin reduktaze, ki sodeluje pri pretvarjanju cistina v cistein.

Patogeneza:

- nalaganje cistina v tkivih in sečnih poteh
- insuficienca ledvic
- renalna glukozurija, acidoza
- povečano izločanje K^+ z urinom

1003

Alkaptonurija

Je motnja v metabolizmu tirozina, pri kateri pride do kopičenja homogentizinske kisline, ki se pojavi v urinu.

Vzrok:

- odsotnost encima oksidaze homogentizinske kisline

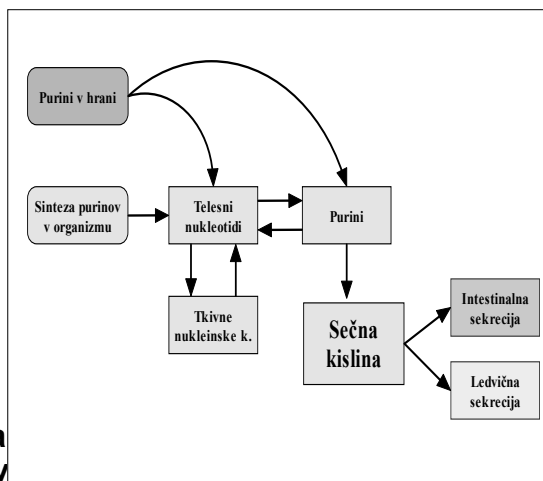
Homogentizinska k. se lahko nalaga v hrustancu in sklepih, kjer lahko povzroči alkaptonurični artritis.

1004

MOTNJE V METABOLIZMU PURINOV

Metabolizem purinskih baz:

- pri človeku, šimpanzu, dalmatincu in pticah je končni produkt met. nukleotidov sečna kislina
- pri pticah: je sečna kislina produkt vsega metabolizma dušika
- domače živalih: urikaza oksidira sečno kislino v alantoin



1005

Protin (giht, *arthritis urica*)

Je sindrom povzročen z vnetnim odgovorom na tvorbo sečne kisline in povečanjem le te v krvi (hyperuricemia) ter v ostalih telesnih tekočinah, vključno s sinovialno tekočino.

Patogeneza:

- odlaganja kristalov v sklepih
- akutni artritis
- odlaganje kristalov v ledvicah (uroliti)
- poškodba ledvic-nalaganje kristalov v intersticiju ledvic

1006

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 METABOLIZMU PORFIRINOV

Vsi porfirini v telesu imajo za osnovo porfirinski obroč, sestavljen iz 4 pirolovih obročev.

1007

Od motenj v metabolizmu porfirinov poznamo:

- porfirija
- porfinurija
- hiperbilirubinemija

Porfirija

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

1008

Pridobljene porfirije

- zastrupitev s svincem
- boleznih hepatobiliarnega sistema (zmanjšana ekskrecija koproporfirina prek žolča)

Porfirija pri govedu

- je dedna porfirija (avtosomalno recesivno dedovanje) in spada med eritropoezne porfirije

Znaki:

- fotosenzibilnost svetlih delov kože
- hujšanje
- normokromna hemolitična anemija
- rjavo-rdečo obarvanje zob, kosti in urina

1009

- povečano število retikulocitov
- večja količina hema naj bi bila vzrok za povečano hemolizo
- zaradi motenj v sintezi hemoglobina v eritroblastih je dozorevanje moteno in s tem tudi življenska doba celic

Porfirija pri prašičih (je zelo redka)

Gen, odgovoren za nastanek motnje je dominanten.

Znaki:

- rdeče obarvanje zob
- v urinu se izloča pigment samo v težjih primerih
- ni fotosenzibilizacije

1010

Porfirija pri mačkah (redka motnja):

Je dominantno avtosomalno dedno obolenje.

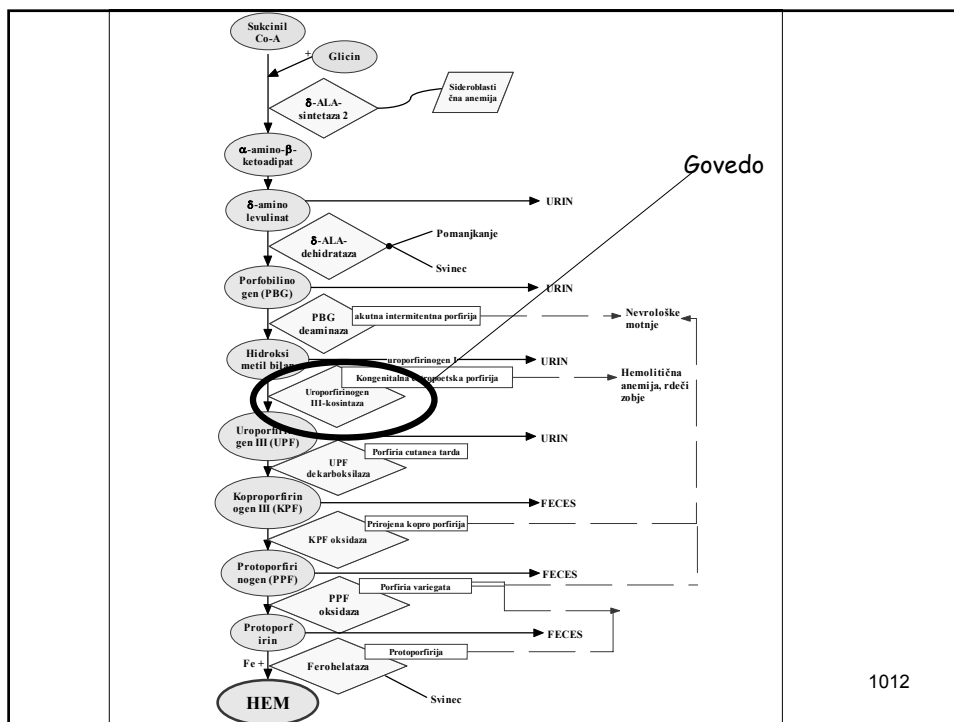
Znaki:

- rjavkasto obarvanje zob in kosti
- redko se pojavlja anemija, fotosenzibilizacija..

Porfinurija:

Je motnja v metabolizmu porfirinov, pri kateri pride do povečanega izločanja koproporfirina z urinom. Pojavlja se pri nekaterih infekcijah, obolenjih jeter, zastrupitve s svincem, itd.

1011



1012

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

1013

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

1014

Hitre spremembe imajo težje posledice kot pa postopno prilagajanje na nižji obrok.

Smrt nastopi običajno, ko odrasle živali izgubijo 40 % svoje telesne mase, mlade živali pa so bolj občutljive, saj lahko smrt nastopi že pri izgubi 20 % telesne mase.

1015

MOTNJE V FUNKCIJI ENDOKRINEGA SISTEMA

Motnje v delovanju hipofize

Adenohipofiza

Hipofunkcija: primarna, sekundarna, delna, popolna

Vzroki:

- genetsko povzročena
- poškodba tkiva (tumorji, krvavitve, sevanje, infarkt, poškodbe)
- zmanjšana stimulacija hipotalamusa
- inhibicija sproščanja hormonov npr. STH s kortizolom

1017

Znaki hipofunkcije adenohipofize:

- upočasnjena ali zavirna rast
- atrofija spolnih žlez
- hipofunkcija ščitnice
- neodpornost organizma

Hiperfunkcija (hiperpituitarizem): kronična hipersekrecija somatotropina, IGF-1

- gigantizem (*Gigantismus pituitaris*); vzrok najpogosteje adenom
- akromegalija (*Acromegalia*); predvsem mačke-tumor adenohipofize

Gigantizem:

- prekomerna rast
- hipogonadizem, neplodnost, polifagija, polidipsija...

1018

Akromegalija (STH)

- adenom hipofize
- Znaki: povečevanje telesne mase, nekontrolirana sladkorna bolezen, prekomerna rast delov okončin, čela, nosu, čeljusti in jezika
- hipertireoza, hiperadrenokorticism, sladkorna bolezen, neplodnost

Cushingova bolezen:

- unihormonalna hiperfunkcija adenohipofize
- ACTH (adenom)

1019

Motnje v delovanju nevrohipofize

Diabetes insipidus:

- *poškodba supraoptičnega in paraventrikularnega jedra v hipotalamusu, infundibuluma, motena sinteza in/ali transport in sproščanje (centralni DI, nevrogeni); poškodbe, tumorji, okluzija žile, infekcija, ..*
- *neodzivnost ledvičnih cevčic na arginin vazopresin (nefrogen DI); večinoma pridobljena motnja: nekatera ledvična obolenja, sistemska obolenja: multipli mielom, hiperkalciemija*
- *Pojavljanje: pri psu in mački*
- Glej motnje v delovanju ledvic, motnje v homeostazi elektrolitov!

1020

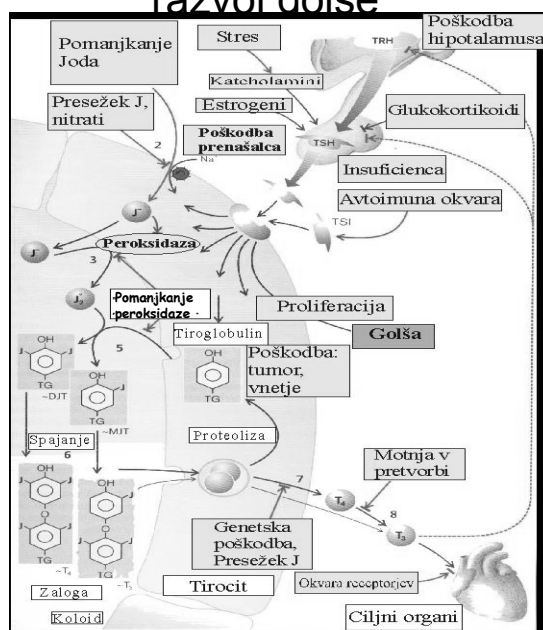
MOTNJE V DELOVANJU ŠČITNICE

Odstranitev ščitnice

- zmanjšan bazalni metabolizem
- hipotermija, bradikardija, bradipneja,
- upočasnjena peristaltika
- miksedem
- oligurija
- hiperlipemija
- anemija
- mlade živali: upočasnjena rast, kretenizem

1021

Vzroki za hipotireoidizem, hipertireoidizem in razvoji golše



1022

Hipotireoidizem

(motnja se najpogosteje pojavlja pri psih, nato pa pri mački in konju)

Hipofunkcija ščitnice z atrofijo

Vzroki:

- atiroidizem (kretenizem)
- avtoimuna poškodba ščitnice in idiopatska atrofija (psi-95 %); primarni avtoimuni tireoiditis (Hašimotovo obolenje)-limfocitni tiroiditis
- post radiacijska hipotireoza
- po operativna hipotireoza
- hipofizna hipotireoza (novotvorbe)-drugi najpogostejši vzrok pri psu

1023

Etiopatogeneza hipotireoidizma z golšo

Najpogostejši vzroki: (genetske motnje v sintezi T₃, T₄, pomanjkanje, presežek J, antitireoidne-goitrogene snovi...):

- T₄ in T₃ ↓
- inhibicija hipotalamusa in hipofize ↓
- TRH ↑
- TSH ↑
- hipertrofija in hiperplazija folikularnih celic
- nastanek golšavosti (nevnetno in neneoplastično povečanje ščitnice)

1024

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

1025

Znaki:

- **Koze:**
 - hiperplazija ščitnice z izrazitim povečanjem
- **Ovce:**
 - hiperplazija, zaostanek v rasti (jagnjeta), zmanjšana mlečnost, slabša plodnost, odmrtnost plodu
- **Govedo:**
 - zmanjšane produktivne in reprodukativne sposobnosti živali
 - suha nagubana koža, redka dlaka

1026

- **Prašiči:**
 - predvsem pujski, slabša odpornost na infekcije groba, nagubana koža
- **Konji:**
 - se pojavlja posamično
 - hipertrofija ščitnice (oteženo dihanje)
 - zmanjšana delovna sposobnost, zmanjšan spolni nagon
- **Psi:**
 - se pojavlja izjemoma, kot koloidna difuzna golšavost
 - simetrična alopecija, hiperpigmentacija, miksedem
 - bradikardija
 - anestrus, neplodnost, kretinizem (kongenitalno)
 - nevrološke spremembe (paraliza *N. facialis*)

1027

Hipotireoza - antitireoidne snovi

- družine rastlin soja, lan, grah, zelje, repa
- tiocianat, tiourea, propiltiouracil–pojav hipotireoidizma pri mladih živalih
- aspirin, litij, anorganski jod v velikih odmerkih zmanjšajo sintezo ščitničnih hormonov

Antitireoidne snovi v mleku - hipotireoza pri mladičih

1028

TIROTOKSIKOZA (hipertireoidizem)

Ščitnični hormoni povzročijo večji odgovor, kot pa je normalen (najpogosteje se pojavi pri mački, redko pri psu).

Vzroki in vrste:

- hipertireoidizem (povečano izločanje TSH)
- ektopično

Vzroki za hipertireoidizem:

- Gravesova bolezen (Basedova bolezen) – stimulacija protiteles IgG proti TSH receptorju – porast T_3 in T_4 - najpogostejši vzrok pri človeku
- novotvorbe v ščitnici
- povečano izločanje TSH (adenom)-najpogostejši razlog pri mački

1029

Znaki – sistemski učinki hipertireoidizma

- endokrini: (povečana ščitnica), hiperkalciemija, zmanjšana sekrecija PTH hormona
- reproduktivni: zmanjšan libido, impotenca
- gastrointestinalni: zmanjševanje telesne teže, bruhanje, anoreksija, zmanjšanje serumskih lipidov, zalog glikogena, motnje v metabolizmu vitaminov
- dermatološki: znojenje, topla koža
- senzorni (oči): exoftalmus
- kardiovaskularni: povečan minutni volumen, tahikardija v mirovanju, supraventrikularne aritmije
- nevrolški: slabost, drhtenje (tremor)
- pulmonalni: dispneja, zmanjšana vitalna kapaciteta

1030

Motnje v delovanju obščitnice

Hiper, hipo-paratireoidizem

- **Glej motnje v metabolizmu Ca^{2+}**

1031

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

1032

Motnje v delovanju skorje nadledvične žleze

Presežek glukokortikoidov povzroči spremembe v:

- metabolizmu proteinov in sladkorjev (pospešen katabolizem)
- razporeditev in uporaba maščobnega tkiva (lipolitično delovanje)
- elektrolitih
- imunskem sistemu
- inhibicija vnetja, imunskega sistema

1033

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 - prezgodnja spolna zrelost

1034

Adrenalektomija (obojestranska odstranitev)

- pogin v 5-12 dnevih
- povečano izločanje Na⁺, vode
- splošna oslabelost, polidipsija, poliurija
- dehidracija, hipovolemija, hipotenzija
- cirkulatorni šok

1035

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

1036

Akutna insuficienca

Vzroki: infekcija, poškodbe, krvavitve, trombi

Znaki: dehidracija, hipovolemija, hipotenzija, srčna insuficienca, hipoglikemija, hiponatriemija, acidoza, šok, pogin

Kronična insuficienca

Vzroki: TBC, avtoimuna poškodba, novotvorbe, amiloidoza, glivične infekcije...

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

1037

Addisonova bolezen

Je primarna insuficienca nadledvične žleze.

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 in MSH

1038

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**

1039

Patogeneza:

- **povišan kortizol-neg. pov. regulacija**
- **nizek ACTH**
- **atrofija nadledvične žleze**
- **zmanjšana tvorba steroidnih hormonov**

Znaki:

- **so podobni kot pri Addisonovi bolezni**
- **večinoma ni hiperpigmentacije**
- **nivo renina, angiotenzina, aldosterona v plazmi je normalen**

1040

Hiperfunkcija nadledvične žleze (Hiperadrenokorticism)

Vzroki:

- primarno: hiperplazija, adenom
- sekundarno: ACTH ↑, ektopično; tumorji bronhijev, mlečne žleze, timusa (psi, mačke ne)

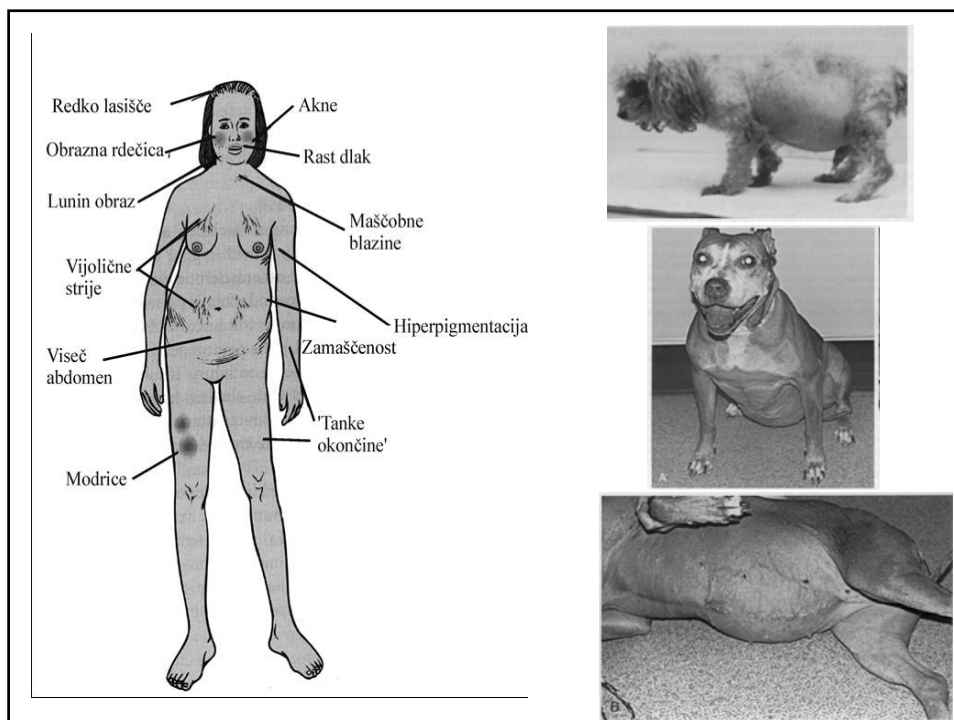
Pojavljanje: predvsem psi, človek, redko starejši konji,

Cushing sindrom: se nanaša na prekomerno koncentracijo kortizola zaradi povečane funkcije nadledvične žleze z ali brez vpliva hipofize

Cushing obolenje (90 % primerov pri psih):

- se specifično nanaša na hiperkortizolizem, ki je posledica hiperfunkcije hipofize (adenom, hiperplazija)
- eksogeni steroidi lahko povzročijo podoben sindrom
- znaki so odvisni od povečanega izločanja vrste hormona ali vseh hormonov skorje skupaj

1041



Klinični znaki:

- inzulinska rezistenca
- polidipsija, poliurija
- povečan trebuh
- alopecija
- slabost mišic
- hiperpigmentacija
- osteoporoza
- hipertenzija (mineralokortikoidni učinek kortizola in povečana občutljivost na kateholemine-vazokonstrikcija-hipertenzija)
- kronično povečana koncentracija kortizola: supresija imunskega sistema

1043

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)

1044

PATOFIZIOLOGIJA MOTENJ, KI SO POSLEDICA POMANJKANJA ALI PREKOMERNEGA VNOSA VITAMINOV

So lahko:

- avitaminoza (se redko pojavljajo)
- hipovitaminoza (pomanjkanje)
- hipervitaminoza (zastrupitev)

Vzroki za nastanek a/hipovitaminoz:

- premajhna količina vitaminov v krmi
- motnje v bakterijski sintezi vitaminov
- motena resorpcija vitaminov

1046

- kompleksi vitaminov s snovmi-netopljivi
kompleksi (biotin + avidin iz beljaka)
- razgradnja vitaminov (npr. rastline, ki vsebujejo
tiaminazo)
- snovi z antivitaminskim delovanjem:
 - kompetitivna inhibicija (dikumarin-gnila
detelja)
 - inhibicija bakterij v črevesju (uporaba
antibiotikov)
- premajhna izpostavljenost svetlobi (UV
žarkom), pretvorba ergosterola v vitamin D₂
- velika obremenitev živali: proizvodnja, rast,
brejost, patološki procesi (vnetni procesi,
povišana telesna T, itd.)

1047

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) →
retinal → retinol (akseroftol ali vitamin A₁)
- motene resorbcije v črevesju; obstrukcija
žolčnika (sekundarna)
- mačke (nimajo encima dioksigenaze-ni
konverzije β -karotenov v vit. A)

1048

Vloga vitamina A

- tvorba rodopsina- fotoreceptorski pigment v mrežnici-nočni vid
- sinteza mukopolisaharidov: ohranjanje epitelijskih tkiv (prebavila, dihal, sečila), razvoj hrustanca in kostnega tkiva
- promocija rasti celic-regeneracija
- sodelovanje pri rasti in razvoju spolnih žlez

1049

Pojavljjanje:

Govedo:

- odrasle živali: hipovitaminoza A (pozimi, spomladi)
- mlade živali: posneto mleko, premalo vit. A v mleku

Posledice:

- odmrtnje 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)

1050

Konji:

- najprej se pojavijo spremembe na očeh – hemeralopija (nočna slepota), kseroftalmija, keratomalacija
- pogosto je prisotna diareja
- hiperkeratinizacija sluznic, deformacije kopit..

1051

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

1052

Hipervitaminoza A

Se redko pojavlja (100 x večje doze od normalne, dolgotrajno jemanje ali aplikacija vitamina):

- akutno: bruhanje, povečana razdražljivost, krvavitve iz sluznic
- kronično: izpadanje dlake, osteomalacija, maščobna degeneracija jeter, hiperlipemija..

1053

VITAMIN D (kalciferol)

ergocalciferol (D₂):

- UV svetloba + ergosterol rastlin (provitamin) → vit. D₂

holecalciferol (D₃):

- UV svetloba + 7-dehidro-holesterol (v organizmu) → jetra → 25-hidroksiholecalciferol → ledvica → 1,25 dihidroksiholecalciferol

Hipovitaminoza D

Lahko nastane zaradi:

- premajhnega vnosa vitamina s hrano
- motenj v resorpciji (mikotoksini)
- največkrat: premajhna izpostavljenost živali sončnim žarkom

D-hipovitaminoza se klinično pojavlja kot:

- Rahitis (mlade živali)
- Osteomalacija (odrasle živali)

1054

Hipervitaminoza D

Vzrok:

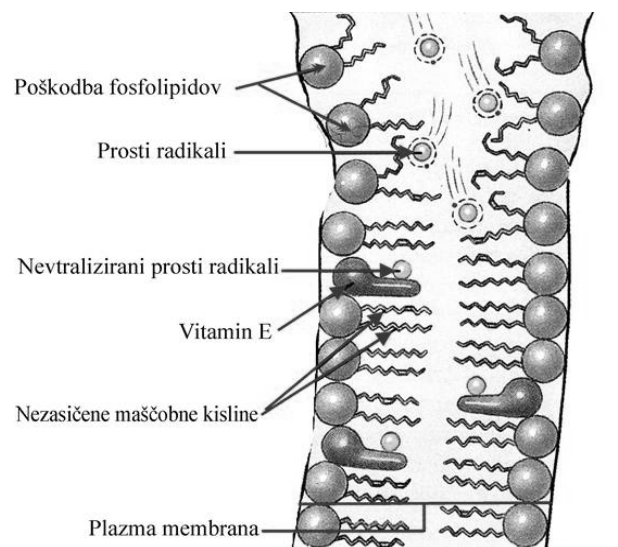
- prekomerna izpostavljenost UV žarkom
- prevelik vnos vitamina D

Patogeneza:

- povečana reabsorpcija Ca^{2+} in fosfatov iz kosti in resorpcija v črevesju
- hiperkalcemija, hiperfosfatemija
- prekomerno izločanje Ca^{2+} in fosfatov prek ledvic in odlaganje v parenhimskih organih ter stenah žilja
- kalcinoza ledvic

1055

VITAMIN E (tokoferol, antisterilitetni vitamin) - antioksidant



1056

VITAMIN E (tokoferol)

Tokoferoli: α , β , γ , δ -tokoferoli

Hipo/Avitaminoza E

Lahko nastane zaradi:

- premajhnega vnosa vit. E s hrano
- motenj v resorpciji

Znaki:

- mišična distrofija (hialina degeneracija; srce, skeletne mišice); predvsem mlade živali, perutnina-možen pogin v nekaj dneh
- spremembe v CŽS (demielinizacija); pareza okončin, krči, perutnina-encefalomalacija-paraliza ekstremitet, opistotonus, eksudativna diateza, mišična distrofija

1057

- hemoragična diateza (perutnina, prašiči), nekroza hepatocitov,...
- motnje v reproduktivnem sistemu:
 - zastoj spermatogeneze
 - zmanjšano število oplojenih jajčnih celic, degenerativne spremembe v placenti; resorpcija plodu, abortusi

1058



1059

VITAMIN K

- Glej motnje v koagulaciji!

1060

VITAMIN B₁ (anevrin, tiamin)

Vloga:

- Kot tiamin pirofosfat (piruvat dekarboksilaza); metabolizem ogljikovih hidratov, pri sintezi oksalacetata, nekaterih AK

Hipo/Avitaminoza B₁

Patogeneza:

- metabolizem glukoze (se lahko zmanjša za 50-60 %)
- demielinizacija (centralno in periferno)
- polinevritis (atrofija, paraliza mišic)

1061

- insuficienca srca, povečan venski povratek; periferna dilatacija kot odgovor na zmanjšan metabolizem v tkivih
- gastrointestinalne motnje (zmanjšan metabolizem: anoreksija, atonija)

B1 avitaminoza je redka:

- veliko je B₁ vitamina v žitaricah, soji, mleku
- sintetizira ga mikroflora v gastro intestinalnem traktu (uporaba antibiotikov?)
- antivitamini (piritiamin-neaktiven)
- encimi tiaminaze: *Pteris equilina*, *Equizetum arvenze*....(posebej pri konjih)
- sveže ribe, meso rakov, školjk (kot hrana-mesojedi-vsebuje tiaminazo)

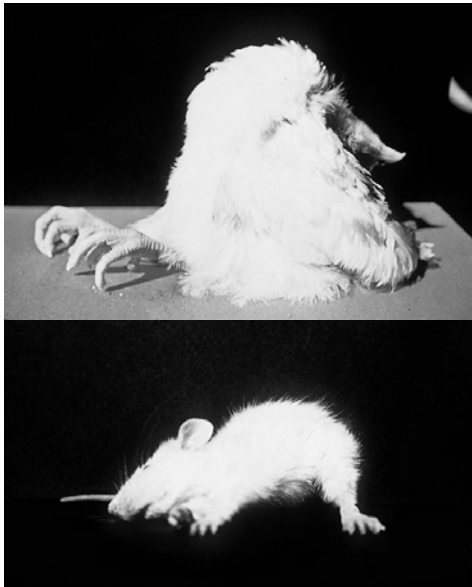
1062

Znaki:

- **Konji:** nekoordinirano gibanje, kasnije drhtenje mišic, konvulzije, opistotonus, bradikardija, anoreksija
- **Prašiči:** slabost mišic okončin, hujšanje, snižana telesna T, bradikardija...
- **Psi:** anoreksija, hujšanje, krči, opistotonus, pareza, paraliza
- **Človek:** beriberi (centralni, periferni (polinevritis), kardiovaskularni)

1063

Opistotonus



1064

VITAMIN B₂ (riboflavin)

Kot sestavni del FAD sodeluje kot koencim v mnogih oksidacijsko redukcijskih procesih in tudi metabolizmu ogljikovih hidratov (npr. glutation reduktaza).

Avitaminoza B₂

Se pojavlja sporadično pri domačih živalih (bakterijska sinteza).

1065



1066

NIACIN (nikotinska kislina, antipelagrični vitamin)

Koencim v sestavi nikotinamid adenin dinukleotida (NAD) in NADP v oksido-reducirskih reakcijah met.

Pomanjkanje:

- triptofan → Tiamin-PP → niacin (mačka ne more sintetizirati niacina)
- premajhen vnos s krmo
- pomanjkanje triptofana; iz njega lahko organizem sintetizira niacin
- niacin, ki je v koruzi se ne resorbira

1067

Znaki:

- Pri ljudeh:
 - pelagra
 - dermatitis (predvsem izpostavljeni deli kože)
 - diareja, poškodbe in vnetje sluznic
 - demenca, konfuznost, paranoja..
- Pri prežvekovalcih:
 - se pojavlja sporadično
- 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: slabost¹⁰⁶⁸
~~mišic paraliza~~

VITAMIN B₆ (Piridoksin)

Piridoksal fosfat je koencim v mnogih reakcijah vključno z metabolizmom AK in maščobnih kislin (deaminacija, transaminacija, dekarboksilacija).

Avitaminoza B₆

Se ne pojavlja pri domačih živalih (le v poskusnih pogojih)

Znaki:

- spremembe na koži, motnje v eritropoezi in živčnem sistemu

1069

BIOTIN (Vitamin H)

Deluje kot koencim pri prenosu CO₂ in je nujen za metabolizem maščob in ogljikovih hidratov.

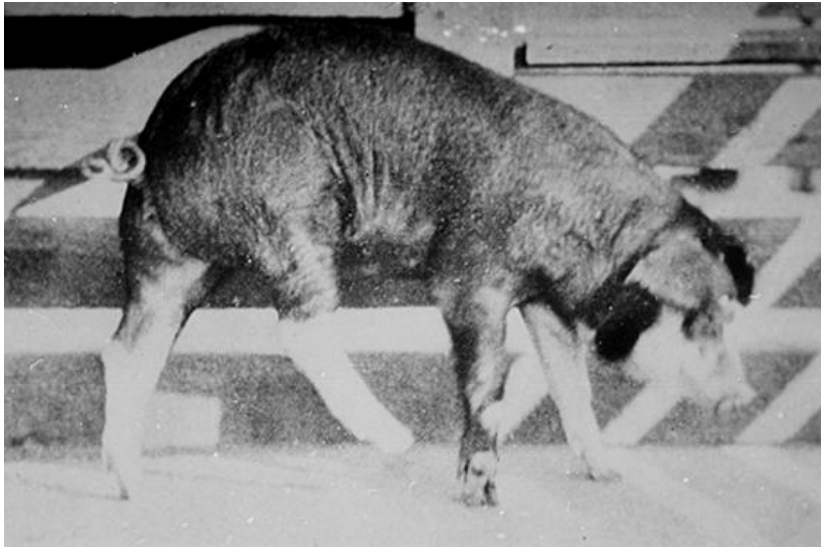
Hipo/avitaminoza H (se redko pojavlja)

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

1070

PANTOTENSKA KISLINA



ščob)

alcih

1071

FOLNA KISLINA

Pomembna je za sintezo purinov in tiamina, ki so potrebni za DNA sintezo, pomembno vlogo pa ima tudi pri zorenju eritrocitov.

Hipo/Avitaminoza

Pojavljanje: pri ljudeh in perutnini

Makrocitna hipokromna anemija, levkopenija, spremembe na koži (perutnina-izpadanje perja)

- Pri ljudeh: makrocitna anemija, motnje v prebavnem sistemu (kolitis..)

1072

VITAMIN B₁₂ (Kobalamin)

Glej poglavje anemije

1073

VITAMIN C (L-askorbinska kislina)

Vloga vitamina C:

- antioksidant-lovilec
- je nujen za sintezo kolagena (prolin-hidroksiprolin in lizin-hidroksilizin; 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 metabolizem ksenobiotikov in citokroma P-450 v elektronskem transportu

1074

- je vključen v metabolizem tirozina, OH, norepinefrina, histamina in fenilalanina
- nujen za biosintezo kortikosteroidov, aldosterona, beljakovin, neuropeptidov, metabolizem 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-absorbpcija
- Fe: vključen v prenos Fe s transferrina v plazmi na feritin v jetrih
- regulacija Fe in skladiščenje s preprečevanjem oksidacije tetrahidrofolata
- regeneracija antioksidantov (glutation in α -tokoferola)

1075

Hipo/Avitaminoza C

Vzrok:

- skorbut pri ljudeh
- pri domačih živalih se redko pojavlja, ker ga organizem lahko sintetizira sam (razen človek, morski prašiček in perutnina-odsotnost L-gluconolactone oksidaze)

Znaki:

- gingivitis, krvavitve iz dlesni, izpadanje zob
- krvavitve v koži in sluznicah
- zmanjšana odpornost proti infekcijam

1076

GENETSKE SPREMEMBE IN NOVOTVORBE

Tumor : novotvorba; sinonim

- novotvorbe so lahko: benigne ali maligne
- rak: je splošen izraz za maligne novotvorbe (veliko je novotvorb ali tumorjev, ki so niso rakavi)
- adenom: benigna novotvorba s poreklom iz epitelija
- karcinom: maligna novotvorba s poreklom iz epitelija
- sarkom: maligna novotvorba iz vezivnega tkiva (fibrosarkom, osteosarkom, hondrosarkom,..)

1078

Nastanek novotvorb:

- celična delitev, proliferacija in diferenciacija so striktno regulirane z geni
- vse celice so genetsko programirane za razvoj, rast, diferenciacijo in smrt
- pri katerikoli celici v organizmu lahko pride do mutacije in nastanka novotvorbe
- novotvorbe nastanejo z okvaro genov (mutacijo) ali zaradi motenj v delovanju genov, ki regulirajo proliferacijo in diferenciacijo

1079

Genetski mehanizmi pri razvoju novotvorb:

- (mutacija): hiperaktivnost genov, ki so v normalnih okoliščinah vključeni v rast (onkogeni – delujejo dominantno)
- izguba aktivnosti genov, ki inhibirajo rast (antionkogeni, 'tumor-suppressor genes', recesivno delovanje npr. p53)
- ekspresija genov, ki povzroči prekomerno izražanje produktov, ki normalno preprečujejo apoptozo

Mehanizem nesmrtnosti tumorskih celic in proliferacije:

- encim telomeraza
- (reaktivacija telomeraze) obnovitev telomer z dodajanjem nukleotidov nazaj k telomeram ¹⁰⁸⁰

Lasnosti tumorskih celic:

- avtonomija
- anaplazija: izguba diferenciacije

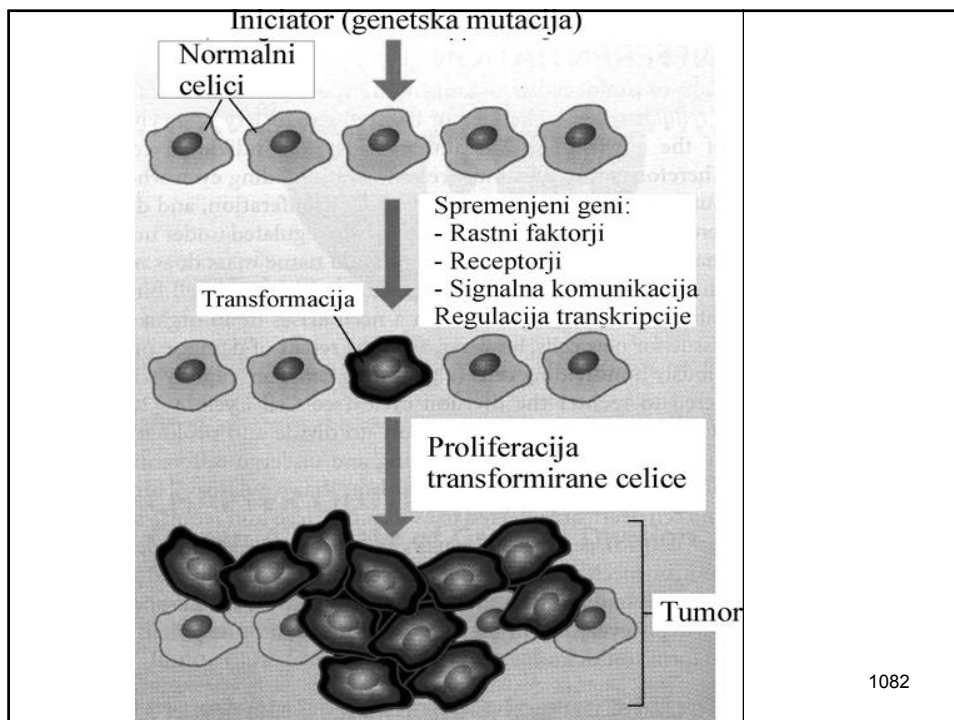
Transformacija:

- proces, pri katerem normalna celica postane tumorska celica

Geni (proto-onkogeni):

- so normalno neaktivni v času diferenciacije
- lahko mutirajo
- reaktivacija s karcinogenimi snovmi

1081



1082

Označevanje tumorjev in klasifikacija

Razvrščanje tumorjev po:

- tipu celic
- izvoru tkiva (epitelni-karcinom, mezenhimalni-sarkom, limfom, gliom)
- agresivnosti (benigen, malignen); ocenjevanje diferenciacije celic tumorja-stopnja malignosti !
- stopnji diferenciacije (slaba, srednje, dobra)
- anatomskem mestu
- funkciji

1083

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 mitози in kromosomih

1084

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 celična proliferacija
- zmanjšana celično-celična prepoznavna
- spremenjena gostota receptorjev
- spremembe v površinski konfiguraciji celic

1085

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

1086

Tumorski celični markerji (biološki markerji)

So snovi, ki jih proizvajajo tumorske celice:

- najdemo jih na tumorskih celicah, krvi, urinu..
- so lahko hormoni, encimi, geni, antigeni, protitelesa

Uporaba (ugotavljanje tumorskih markerjev)

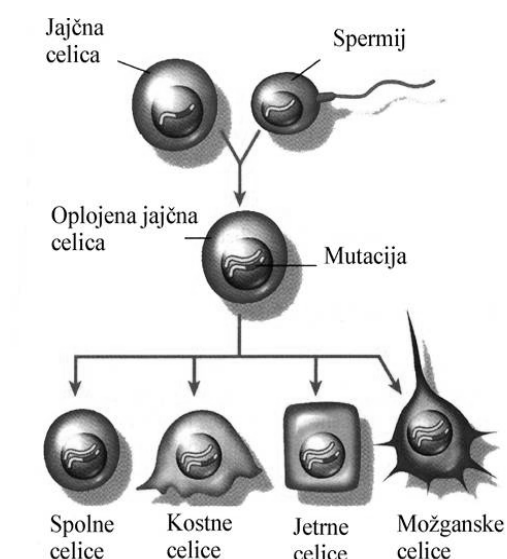
- monitoring in identifikacija osebkov z večjo možnostjo obolenja
- ugotavljanje specifičnosti tumorja
- spremljanje tumorja klinično (regresija....)

1087

Vzroki za nastanek novotvorb

Genetski vplivi (primarni vzrok):

Večina genetskih sprememb, ki povzročajo 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: retinoblastoma, neurofibromatoza, adenom kolona)
- faktorji okolja

1089

Interakcija med geni in okoljem:

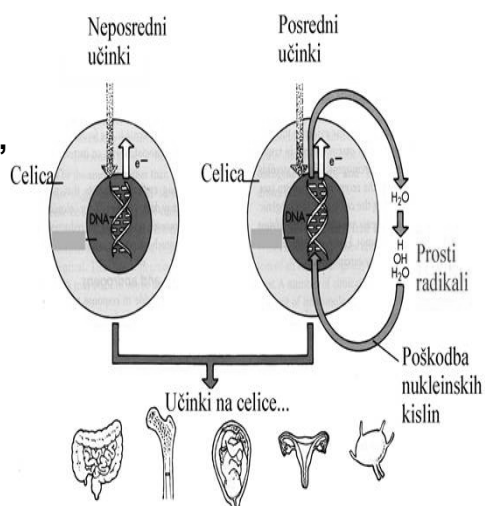
- povečana frekvenca mutacij v somatskih celicah
- epidemiološke raziskave in poskusi na živalih (X žarki, kajenje...)
- primerjava populacij v različnih življenjskih okoljih

Vplivi okolja:

- kajenje (smrt več kot 3 mil. ljudi/leto 30,5 % vseh novotvorb)
- hrana:
 - saharin, nitrati, nitriti, alkohol
 - neposredni karcinogene snovi: hidrazini (nekateri gobe), aflatoksini, benzopiren (pečenje)
 - posredno karcinogene snovi: nitrozamini

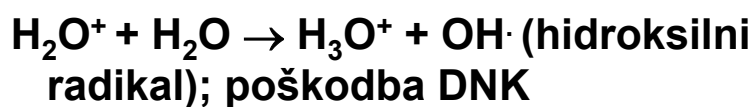
1090

- polucija zraka (vdihanje 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...
- hormoni (estrogeni); predvsem kot tumorski promotorji



1091

Poškodba DNK pri sevanju



1092

Nekateri onkogeni DNK virusi

Razred	Virus	Gostitelj
Onkogeni DNK virusi		
<i>Papovirusi</i>	Papilom	Človek, kunec, govedo, ..
	Polyoma	Miš
	SV40	Opice
<i>Adenovirusi</i>	Adenovirus 12 (31..)	Človek
	Epstein Barr	Človek
	Žabji herpesvirus	Žabe
	Marekova bolezen	Piščanci

1093

Nekateri onkogeni RNK virusi

Razred	Virus	Gostitelj
Onkogeni RNK virusi		
	Rous-ov sarkom	Piščanci
	Maloney sarkom	Miš
	Harvey/Kirsten sarkom	Podgane
	Ptičja levkoza	Piščanci
	Mišji tumor mleč. žleze	Miši
	Levkemija (govedo)	Govedo
	T levkemija/limfoma virus	Človek

1094

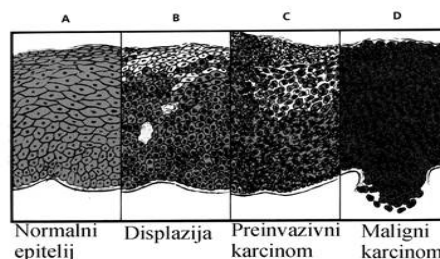
Viralna onkogeneza:

- insertna 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

1095

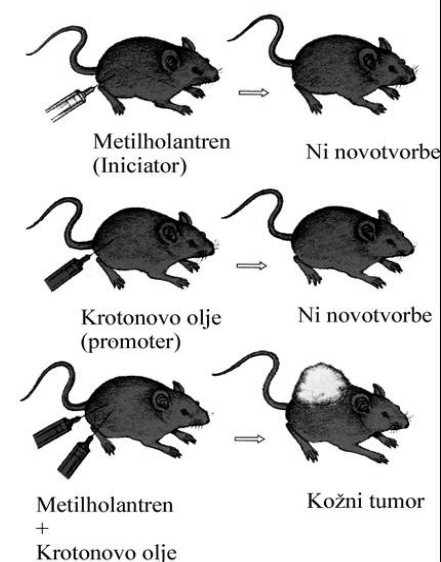
Karcinogeneza (razvoj novotvorbe)

- monoklonalni izvor
- več dogodkov, ki povzročijo transformacijo (naraščanje verjetnosti za tumor s starostjo)
- razvojni stadiji v razvoju (je proces !)



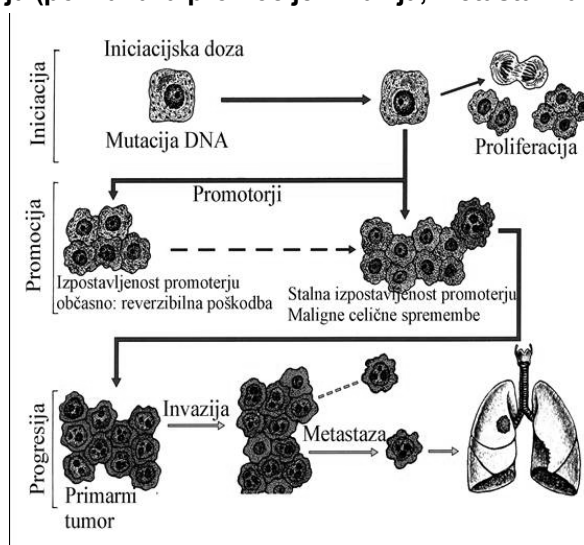
1096

Iniciacija (mutacija), promocija



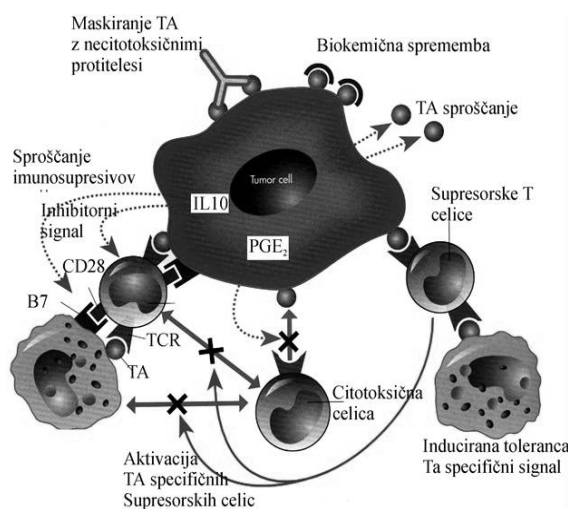
1097

- 1) **iniciacija (transformacija)**
- 2) **promocija (razvijanje, napredovanje)**
- 3) **progresija (pozna faza promocije-invazija, metastaziranje)**



1098

Imunološki odgovor na tumorske celice



1099

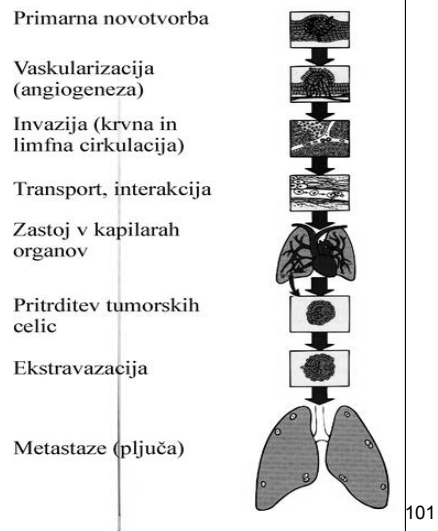
Širitev tumorjev: METASTAZIRANJE'

1) Mehanizmi lokalne širitve:

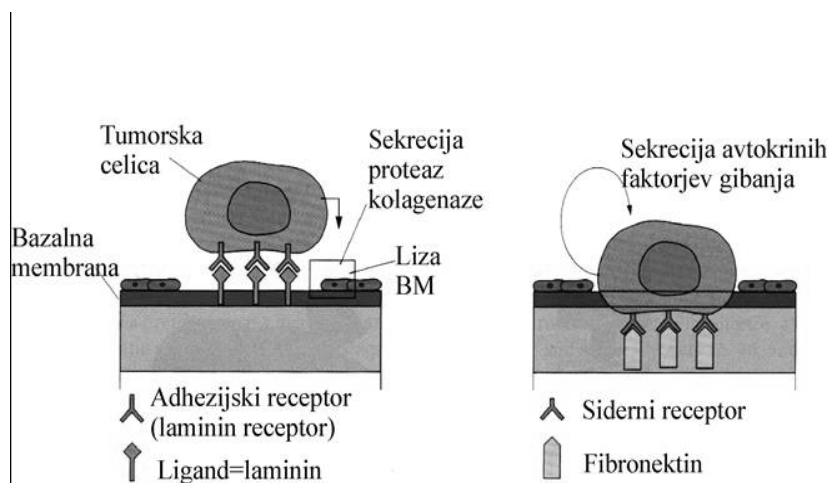
- celična delitev
- mehanski pritisk
- tvorba in izločanje litičnih encimov
- zmanjšana medcelična povezanost
- povečana gibljivost individualnih tumorskih celic (avtokrini faktor gibanja)

1100

2) Metastaziranje v oddaljene organe prek limfe in ven (transplantacija organov)



101



1102