ХЕМИЈСКИ ЕТИОЛОШКИ ФАКТОРИ

Хемијски етиолошки фактори

- материје ендогеног или егзогеног порекла
- изазивају промену активности и поремећај функције осетљивих ћелија и органа

Хемијски етиолошки фактори :

1. Материје стране организму (***ксенобиотици)***
2. Материје које се синтетишу у организму (***ендотоксини)***

ИНТОКСИКАЦИЈЕ (Тровања)

- ***акутне или хроничне***
- једнократно или дуготрајно уношење
- ***акцидентално(задесно), намерно ради убиства (хомоцидно)*** и самоубиства (***суицидно).***

ЕНДОГЕНЕ ИНТОКСИКАЦИЈЕ

- **Синтетишу се у самом организму, (акумулирају):**

1. Повећано стварање токсичних супстанци
2. Нормално стварање и смањена детоксикација
3. Нормално стварање и смањена елиминација
4. Ресорпција распадних продуката оштећених ћелија

ЕНДОГЕНЕ ИНТОКСИКАЦИЈЕ

1. Интоксикације услед повећаног стварања ендотоксина

- Дијабетесна кетоацидоза

2. Интоксикације услед смањене детоксикације ендотоксина

- (нормално стварање, уз смањену детоксикацију синтетисаних супстанци)
- инсуфицијенција јетре (амонијак, НО, фенол, индол, меркаптани)
- хепатична енцефалопатија
- директно токсично дејство ендотоксина на нервне ћелије
- поремећај метаболизма глукозе у мозгу
- поремећај синтезе неуротрансмитера

ЕНДОГЕНЕ ИНТОКСИКАЦИЈЕ

3. Интоксикације услед смањене елиминације ендотоксина

(Инсуфицијенција бубрега -уреја, креатинин, мокраћна киселине, настанак азотемија), индол, фенол, гуанидин, глукуронска киселина су повишени

- уремијска енцефалопатија и полинеуропатија

- перикардитис и плеуритис

- губитак апетита, мука, повраћање и крварење

4. Ресорпција распаднутих продуката - запаљење

- Ослобађање медијатора
- Бласт, краш повреде

ЕГЗОГЕНЕ ИНТОКСИКАЦИЈЕ

- Дешавају се на више начина:

- случајним ненамерним уношењем храном и водом
- задесно услед незнања
- професионално у току рада са токсичним супстанцама
- ређе намерно у сврху убиства или самоубиства

ЕГЗОГЕНЕ ИНТОКСИКАЦИЈЕ

- Путеви уласка токсина у организам тзв. улазна врата, могу бити:

- кожа и слузокожа
- респираторни тракт
- дигестивни тракт
- парентерални пут

- Сваки од ових путева има своје карактеристике које много утичу на обим и врсту оштећења.

РЕСОРПЦИЈА КРОЗ ПЛУЋА

- Уношење токсичних супстанци респираторним путем представља најбржи начин доспевања отрова до осетљивих ткива
- Ресорпција кроз танке зидове плућних алвеола непосредно у мрежу крвних капилара
- Површина ресорпције 50-100m²
- Одбрамбени механизми: рефлекс кашља, секреција слузи, трепљаст епител, фагоцитоза.

РЕСОРПЦИЈА КРОЗ ПЛУЋА

Брзина апсорпције зависи и од:

- дужине експозиције, површине алвеоло-капиларне мембране, величине вентилације и минутног волумена десне половине срца

- **Ресорпција у плућима - крвоток- лево срце- системска циркулација**
- **(заобилази се јетра нема детоксикације)**
- **Анестетици у општој анестезији**

РЕСОРПЦИЈА ИЗ ГИТ-а

- Супстанце са са токсичним дејством се у организам најчешће уносе преко гастроинтестиналног тракта
- Путем хране (пестициди, адитиви, тешки метали...)
- Главно место ресорпције танко црево
- У танком цреву: оптималан pH, интензиван крвоток уз цревну слузницу, велика површина за ресорпцију (~ 200 $м^2$)

РЕСОРПЦИЈА ИЗ ГИТ-а

- **Апсорпција зависи од**:

1. дужине задржавања у гастроинтестиналном тракту
2. растворљивости у интестиналним соковима
3. брзине циркулације крви која односи токсичну супстанцу у систем вене порте
4. брзине циркулације лимфе (којом се преносе липосолубилне токсичне материје)

- **У детоксикацији је најбитнија функција јетре**

РЕАСОРПЦИЈА ИЗ ГИТ-а

- АНАТОМСКЕ БАРИЈЕРЕ

1. Киселост желудачног сока (pH 2-3)
2. Дигестивни ензими
3. Присутност жучи
4. Цревна бактеријска флора - бактеријски ензими у цреву учествују у хидролитичким, редуктивним реакцијама - неки прелазе у нетоксична, а неки у токсичнија једињења (стварање цијанида из цијаногених гликозида у језгрима коштичавог воћа)
5. Перисталтичка активност црева: повећана перисталтика убрзава елиминацију
6. Секреција слузи, повраћање

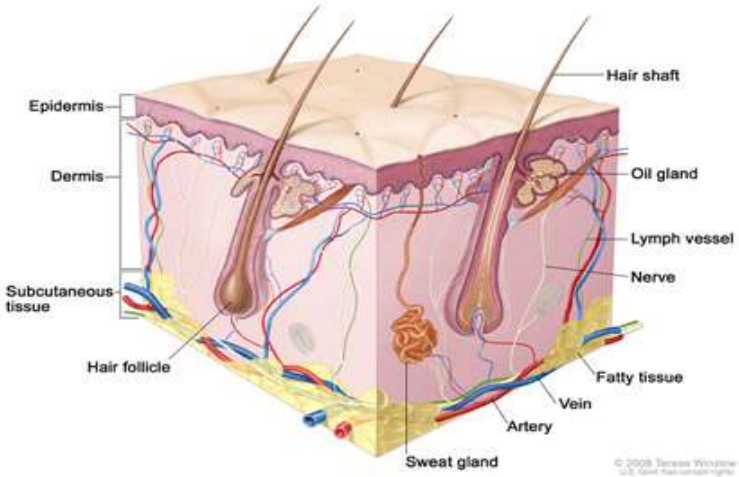
АПСОРПЦИЈА КРОЗ КОЖУ

- Стално изложена потенцијално штетним супстанцама
- Велика површина
- Преко интактне коже апсорпција токсина је незнатна
- БАРИЈЕРНА УЛОГА:

  Спољашњи слој мртвих ћелија, слаба прокрвљеност, присуство кератина

АПСОРПЦИЈА КРОЗ КОЖУ

- Кроз епидермис
- Фоликуле корена длаке- липосолубилне супстанце, органски растварачи, угљоводоници, алдехиди, кетони, гасови)
- Отворе лојних жлезди



АПСОРПЦИЈА КРОЗ КОЖУ

- Апсорпција зависи од:

- места,
- дебљине коже,
- оштећења,
- локалне циркулације

- Степен интоксикације зависи од:

1. концентрације токсичне супстанце
2. дужине експозиције
3. механичког утрљавања у кожу

Пренос токсина

- **Хидросолубилне материје (јонизовани облик)** невезани за протеине
- ***Липосолубилни нејонизовани егзотоксин*** из нискоафинитетних комплекса са беланчевинама плазме (најчешће албуминима) ослобађају и везују за супстанце за које имају већи афинитет

РАСПОДЕЛА ТОКСИНА У ОРГАНИЗМУ

- Улаз у организам путем коже, плућа и дигестивног тракта након апсорпције

- Дифузија кроз зидове капилара
- Долазак до места деловања (транспорт)
- Расподела зависи од прокрвљености ткива/органа
- Селективно накупљање (*тропизам*)

(пестициди- масно ткиво,кости- Pb)

Токсични ефекти

- **Токсични ефекти зависе од:**

•могућности уласка (продора) у организам,

•превазилажења препрека до места испољавања дејства,

•концентрације (дозе)

•способности остваривања хемијских веза са важним структурама (молекулима) у организму

- **Брзина допремања егзотоксина до осетљивих ткива зависи од:**

•растворљивости у биолошким течностима

•од способности реверзибилног везивања за беланчевине плазме

БИОТРАНСФОРМАЦИЈА КСЕНОБИОТИКА

- Превођење ксенобиотика у метаболите назива се **биотрансформација** ксенобиотика
- Токсично дејство неке материје испољавају у непромењеном облику
- Метаболити (формирани у биохемијским реакцијама) могу бити мање токсични или нетоксични (**детоксикација)**
- Многе хемијске материје свој ефекат испољавају тек после претварања у токсични облик (**биоактивација)**
- **флуоросирћетна киселина у флуоролимунску киселину инхибира Кребсов циклус**

- МИКРОЗОМСКА ДЕТОКСИКАЦИЈА
- НЕМИКРОЗОМСКА ДЕТОКСИКАЦИЈА

Реакције прве фазе

<u>Несинтетске реакције</u>

1.Оксидација, то је доминантни тип рекција, оксидација С атома, оксидација алкохола, кетона, карбонских киселина, алифатичних и ароматичних група

2. **Редукција** је заступљена код великог броја група Метаболичка редукција карбонилних група (алкохоли), редукција група са азотом (азогрупа) и нитрогрупа

3. **Реакције без промене оксидације**

а) Хидролиза естара, хидролитичко цепање С-Н веза

б) Хидролиза не-ароматичних хетероцикличних једињења (циклични амиди)

Реакције друге фазе

- Реакције коњугације (глутатион, сулфати, глукуронска киселина)– <u>превођење у хидросолубилне метаболите</u>

  CONjUGARE = ујединити,удружити
- Настаје преношењем одговарајућег дела молекула са коензима на супстрат, уз помоћ ензима **ТРАНСФЕРАЗА**

Активност ензима укључених у биотрансформацију ксенобиотика зависи од:

-**генских фактора** (разлика у брзини инактивације лекова)

-**узраста**- незрелост ензима ендоплазматског ретикулума

-**пола**

-функционалне способности ћелија које врше детоксикацију

Токсично дејство егзотоксина

1. Директно

2. Индиректно формирањем токсичних метаболита

- Директно = егзотоксини оштећују грађу и функцију:
- 1. **нуклеинских киселина** хемијска канцерогенеза
- 2. **ензима** инхибиција холин-естеразе и накупљање ацетил-холина
- 3. **субцелуларних мембрана** хистамино-либератори
- 4. **митохондрија** токсично дејство инсектицида
- 5. **рибозома** интоксикација тешким металима
- 6. **рецептора** блокада везивањем алфа неуротоксина
- 7. **хемоглобина** CO –карбоксихемоглобин нитрити - метхемоглобин

Интоксикација никотином

- **Никотин течан, лако испарљив алкалоид**
- Апсорпција у усној дупљи (10%), плућима (90%), детоксикација у јетри (80%)
- Липосолубилан је.

Акутна интоксикација никотином

- Главобоља, мука, повраћање, вртоглавица, психички поремећај, поремећај срчаног ритма, смртни исход
- **Надражајна фаза** -периферна вазоконстрикција, убрзано дисање, убрзана перисталтика црева и генерализовани грчеви
- **Паралитичка фаза** -смањење крвног притиска и парализа вазомоторног центра

Хронична интоксикација никотином

- Склеротичне промене на крвним судовима (фактор ризика за настанак исхемијске болести срца, ангине пекторис и инфаркта миокарда)

- Поремећаји функције гастроинтестиналног тракта (губитак апетита, убрзана перисталтика и појачана секреција у желуцу)
- Повећан је и ризик за настанак преканцерозних промена и карцинома у слузокожи усне дупље, респираторног и дигестивног, урогениталног тракта

ИНТОКСИКАЦИЈА ЕТАНОЛОМ

- **Етил-алкохол се апсорбује у непромењеном облику (у желуцу и танком цреву)**

- метаболише се у јетри
- цитоплазма хепатоцита алкохолна дехидрогеназа
- глатки ендоплазматски ретикулум микрозомски етанол оксидишући систем (МЕОС) зависи од цитохром П-450

Акутна интоксикација алкохолом

- промене у ЦНС-у од ексцитација неурона до дегенерације нервних влакана
- реверзибилне промене у паренхиму јетре (масна дегенерација хепатоцита)
- запаљење слузокоже желуца (гастритис)

Хронични алкохолизам

- структурне промене у свим органима и ткивима, највише јетра и желудац
- хипертензија, акутни и хронични панкреатитис, болести јетре (цироза јетре),
- нутрициона болести, дегенеративне промене у скелетној мускулатури,
  - атрофија

АЛКОХОЛНА БОЛЕСТ ЈЕТРЕ

- СТЕАТОЗА (МАСНА ДЕГЕНЕРАЦИЈА)
- АЛКОХОЛНИ ХЕПАТИТИС
- ЦИРОЗА

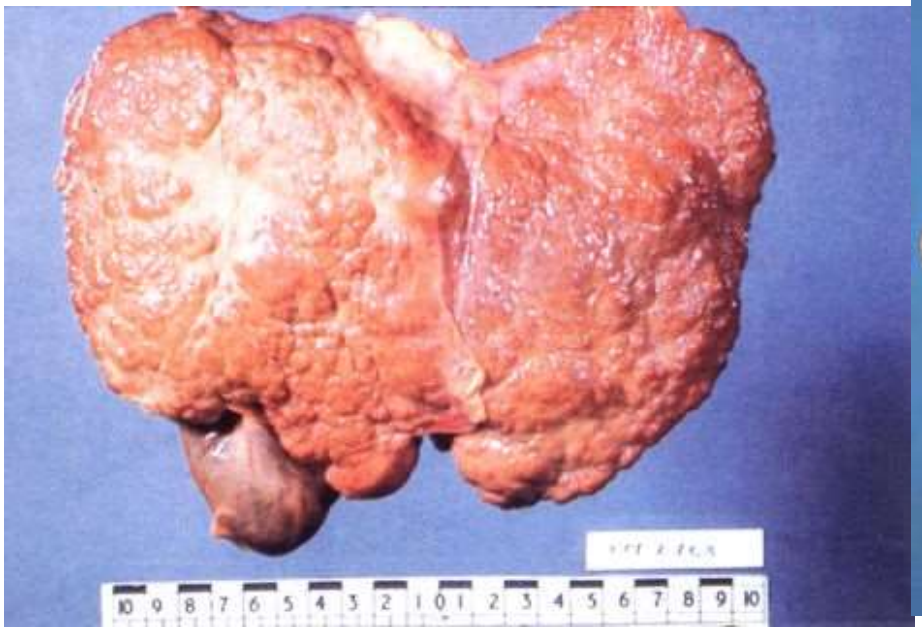
  – некроза хепатоцита

  - фиброзне траке

  - регенеративни нодули

  - портна хипертензија

АЛКОХОЛНА БОЛЕСТ ЈЕТРЕ



Хроничне интоксикације

- **Токсичне хепатопатије-** биотрансформација ксенобиотика, накупљање токсина који ремете синтезу протеина, цироза јетре.

- **Токсичне нефропатије-** токсични метали и раствори који садрже угљоводонике, оштећење тубула.

- **Токсичне неуропатије-** органофосфати инхибишу ацетил-холинестеразу, једињења живе оштећују функцију малог, великог мозга и сензорних неурона.

- **Пнеумопатије-** плућни едем, пнеумокониозе.

Хроничне интоксикације

- **Хематопатије-** апластична анемија, поремећај у синтези фактора коагулације, малигна трансформација ћелија крви.
- **Дерматозе-** контактни дерматитис, фотодерматозе.
- **Хемијска канцерогенеза**