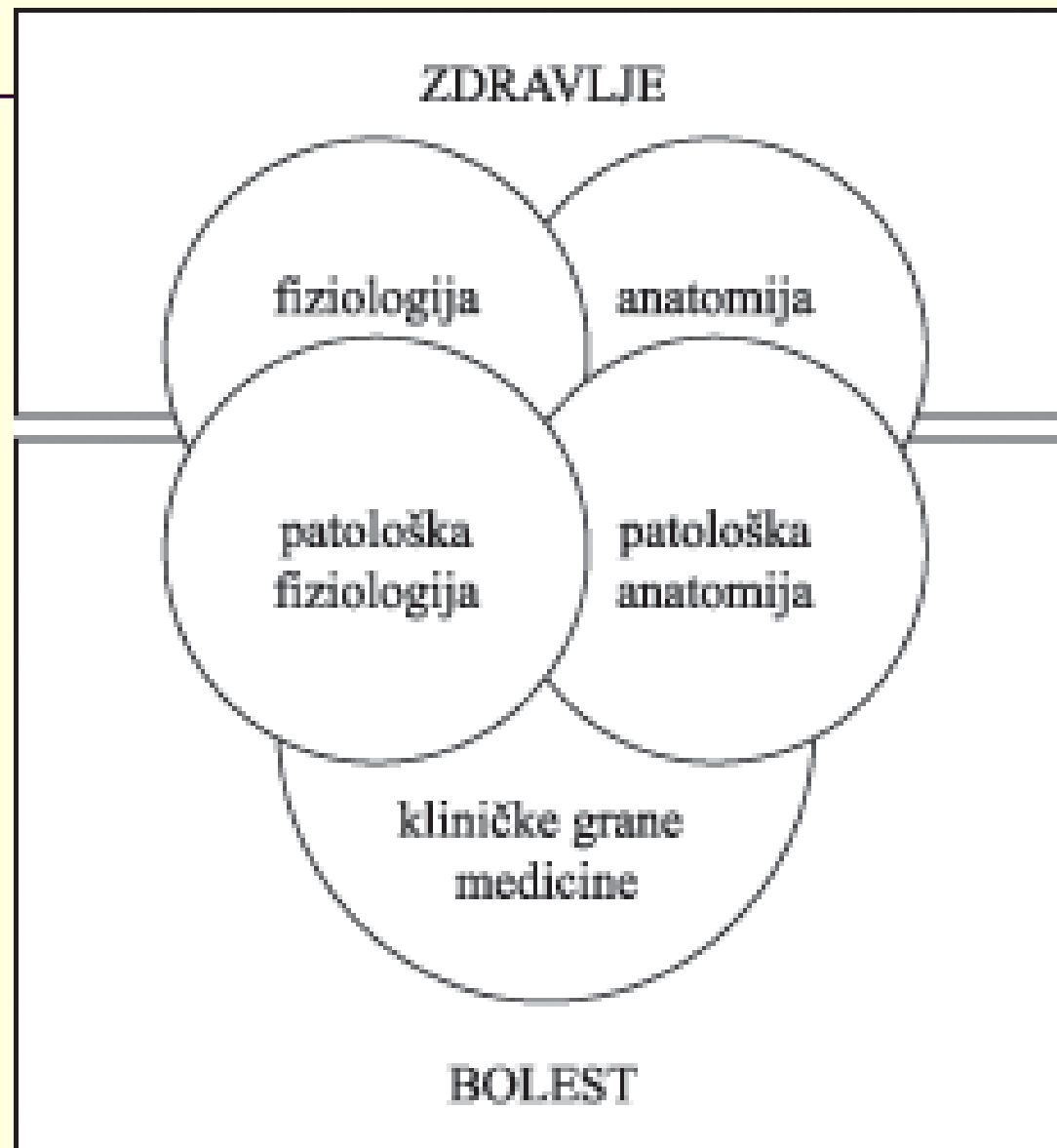


УВОД У ПАТОЛОШКУ ФИЗИОЛОГИЈУ

Проф др Снежана Живанчевић Симоновић

Патолошке основе болести

- Патолошка анатомија
- Патолошка физиологија



Предмет патолошке физиологије

- изучавање узрочника болести
- изучавање механизма њиховог дејства на организам човека
- разјашњавање механизма настанка поремећаја у физиолошким процесима (механизма настанка пато-физиолошких процеса).

Подела патолошке физиологије

- **Општа** патолошка физиологија
- **Специјална** патолошка физиологија
- **Експериментална** патолошка физиологија
- **Клиничка** патолошка физиологија

Дефиниције здравља

- **Здравље** је стање потпуног физичког, психичког и социјалног благостања, а не само одсуство болести и неспособности
- Здравље је складна равнотежа грађе и функције организма и душевног доживљавања, што је предуслов за пуну радну способност, а тиме и пуно уживање у животу.
- Болест је поремећај те складне равнотеже, са смањеном радном способношћу и уживањем у животу, као и душевним оптерећењем

Дефиниције здравља

- **Болест** представља одступање од нормалног
- Здравље је живот са одржаном хомеостазом, а болест стање са поремећеном хомеостазом
- Могућност адекватног прилагођавања (адаптације) карактерише здрав организам

Дефиниције здравља

- Здравље се карактерише стањем динамичке равнотеже
- **Процена здравља се темељи на:**
 - процени динамичке равнотеже организма,
 - нормалној регулацији и усклађивању функција,
 - очуваној способности адаптације на ендогене и егзогене чиниоце,
 - нормалним способностима карактеристичним за доба старости, пол и етничке карактеристике.

Етиологија

- αιτια=узрок, λογος=наука
- **Примарни** етиолошки фактори
- **Секундарни** (помажући) етиолошки фактори
- **Ендогени** етиолошки фактори
- **Егзогени** етиолошки фактори
(неживи, биолошки и социјални)

Патогенеза

- παθος=страдање, болест,
γενεσις=порекло
- изучава **механизме настанка** структурних
и функцијских поремећаја
- изучава **динамику патолошког процеса**
(след реакција које су повезане узрочно-
последичном везом)

Дефиниција болести

- **Болест представља нозолошки ентитет** (гр. νοσος = болест) чија је етиологија и патогенеза позната, која се одликује особеним ћелијским и ткивним оштећењима и клиничким симптомима.

Патолошка реакција, процес, стање

- **Патолошка реакција** је одговор организма који није адекватан дејству дражи или силе која је до ње довела
- **Патолошки процес** чини низ промена структуре и функције неког ткива (органа) проузрокованих дејством одређеног етиолошког агенса
- **Патолошко стање** настаје као последица патолошког процеса који није у потпуности окончан

Симптоми и знаци болести

■ Симптоми болести

- субјективни
- објективни
- специфични
- неспецифични

Знаци болести – објективни параметри, који се могу регистровати при прегледу болесника

Подела болести

- **Акутне** болести
- **Субакутне** болести
- **Хроничне** болести

Тежина болести

- **супклиничка** форма болести (латентна или инапарентна)
- болест **благог степена** (амбулантна)
- болест **са јасно израженим симптомима**
- **тешка** форма болести

Фазе болести

- **почетна или латентна** фаза болести
- **уводна или продромална** фаза болести
(продромос=који претходи)
- **манифестна** фаза или фаза изражене болести
- фаза **регресије** болести
- фаза **опоравка или реконвалесценције**

Окончање болести

- **потпуно оздрављење** (*restitutio ad integrum*)
- **непотпуно оздрављење**
- **прелазак у патолошко стање**
- **летални исход** или смрт организма (*exitus letalis*)

Дефиниције смрти базирају на:

- **иреверзибилном престаку крвотока и дисања**
- **иреверзибилном престанку свих функција мозга**

ПОВРЕДА ЋЕЛИЈЕ РЕАКЦИЈА ЋЕЛИЈЕ НА ПОВРЕДУ

Адаптивне промене ћелије

Дејство етиолошких фактора

Ћелија

Основна јединица грађе и функције свих живих бића

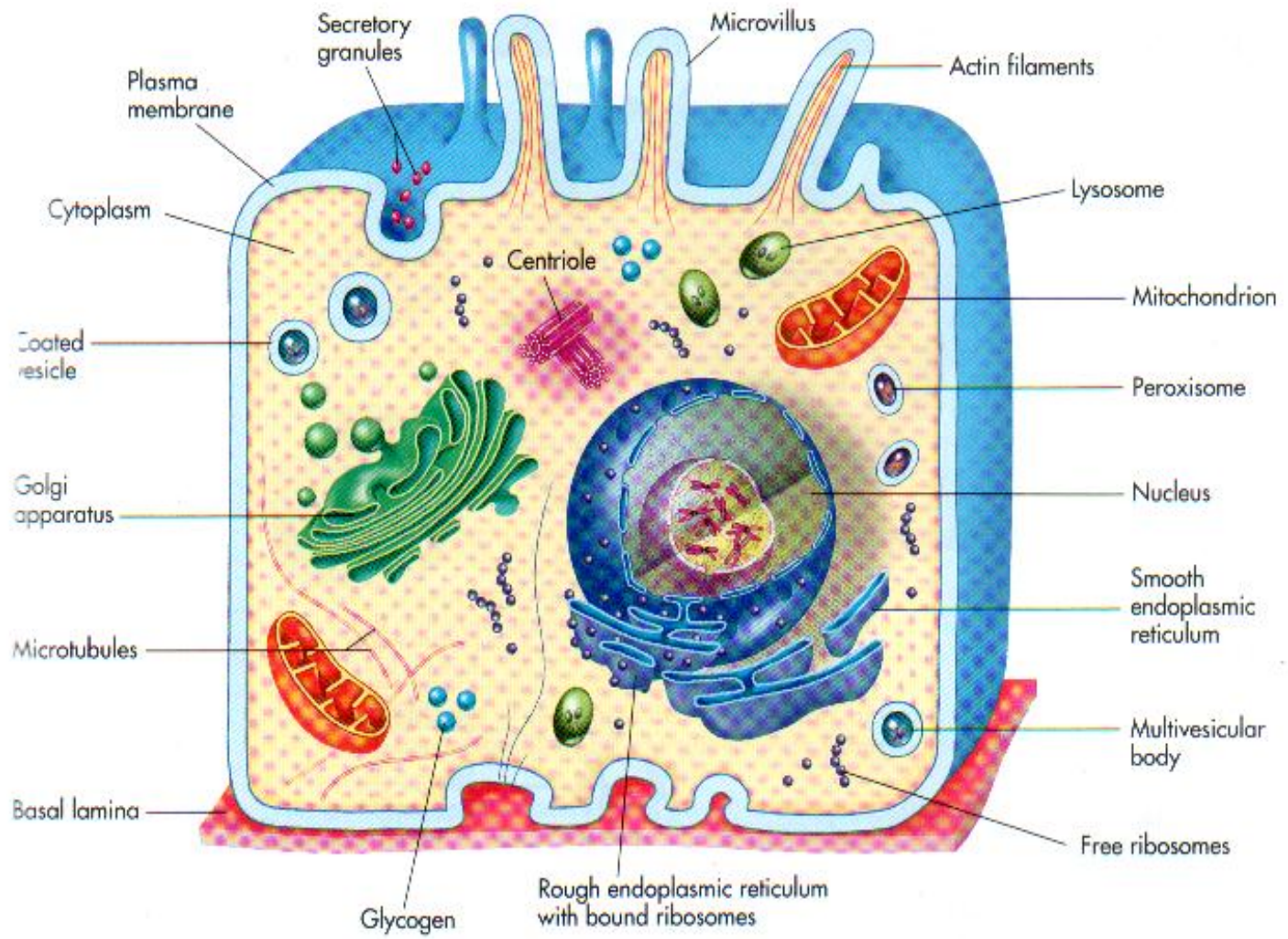
У организму човека налази се (???) више од 75 билиона ћелија

Старе и истрошене ћелије замењују се новим ћелијама

Осим ћелија чији је животни век истекао, обнављају се и ћелије које су изумрле услед дејства различитих етиолошких фактора

Грађа ћелије

- Ћелијска мембрана
- Митохондрије
- Ендоплазматски ретикулум
- Рибозоми
- Голџијев комплекс
- Лизозоми
- Цитоскелет



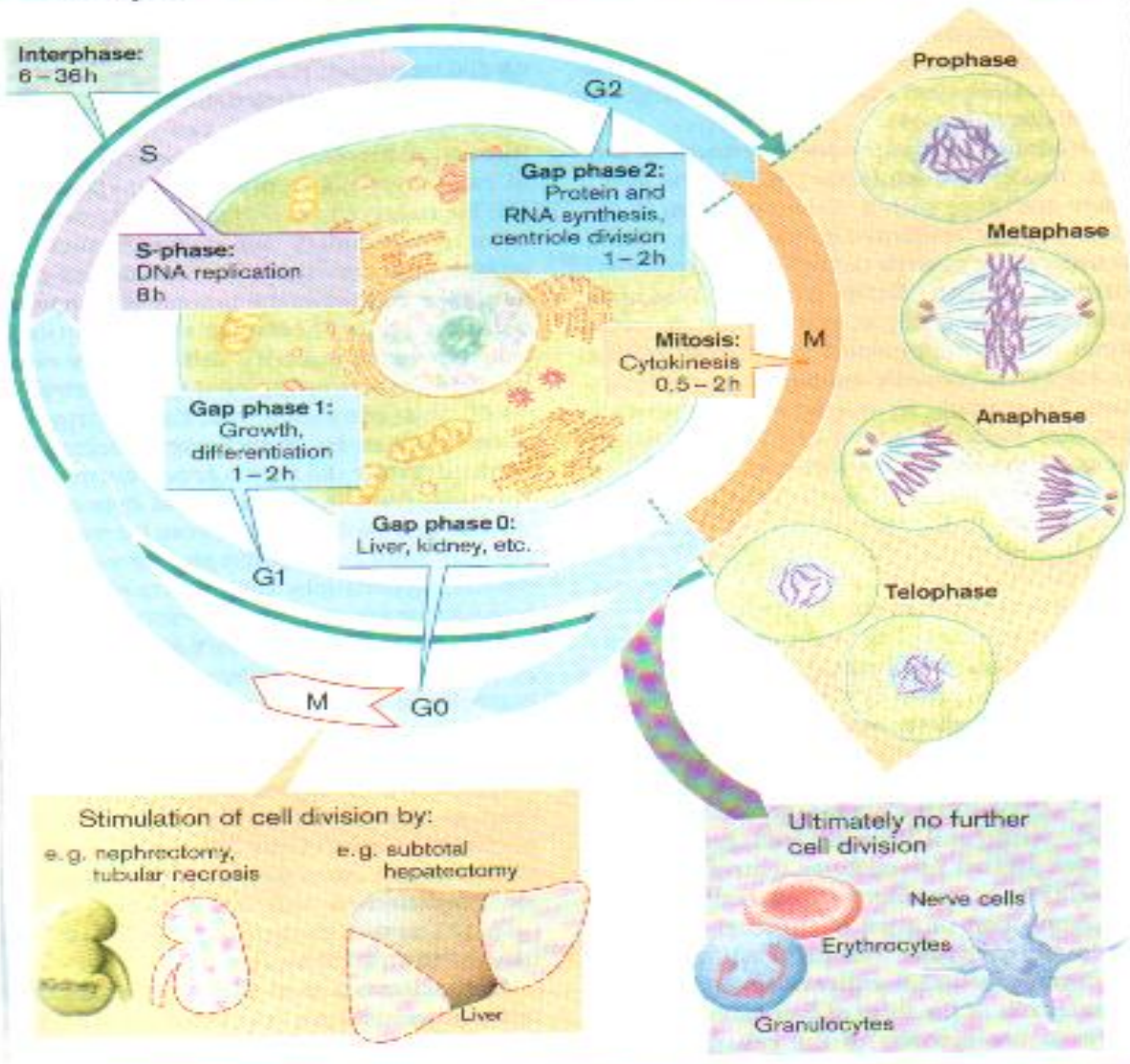
Адаптивне промене ћелије

- промене **величине, броја** или **типа ћелија**
- Настају:
 - током **нормалног животног циклуса** индивидуе
 - дејством неког **стимулуса** из окружења
- Могу бити:
 - **привремене**
 - **трајне**

Адаптивне промене ћелије

- атрофија,
- хипертрофија,
- хиперплазија,
- метаплазија и
- дисплазија

A. Cell Cycle



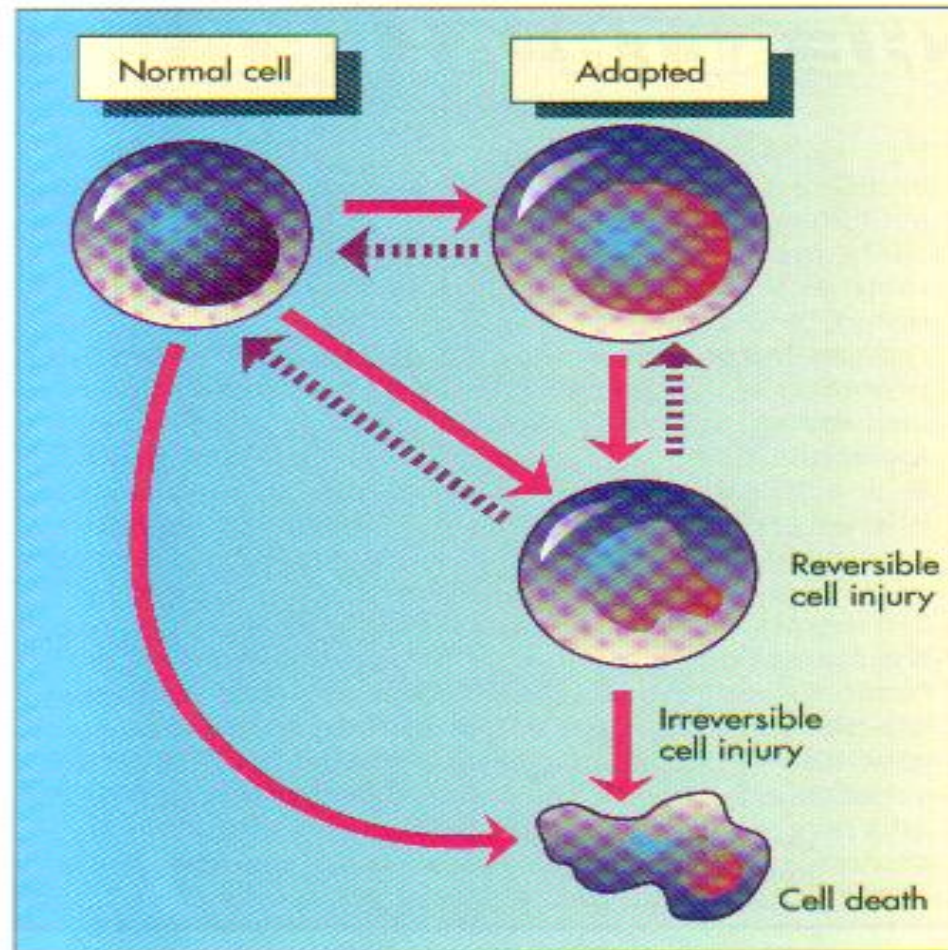
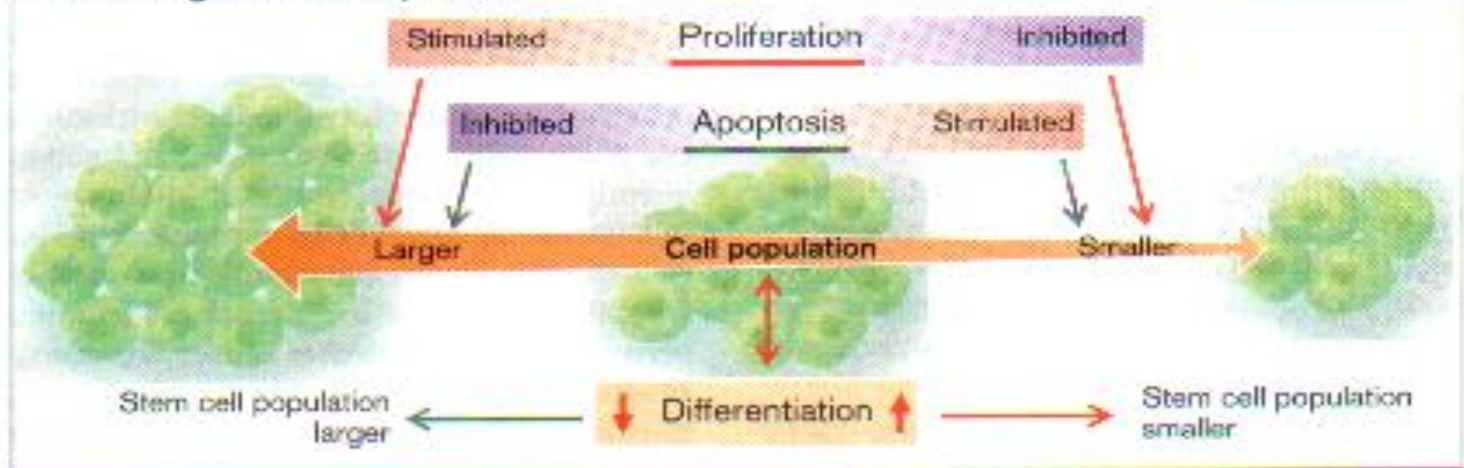
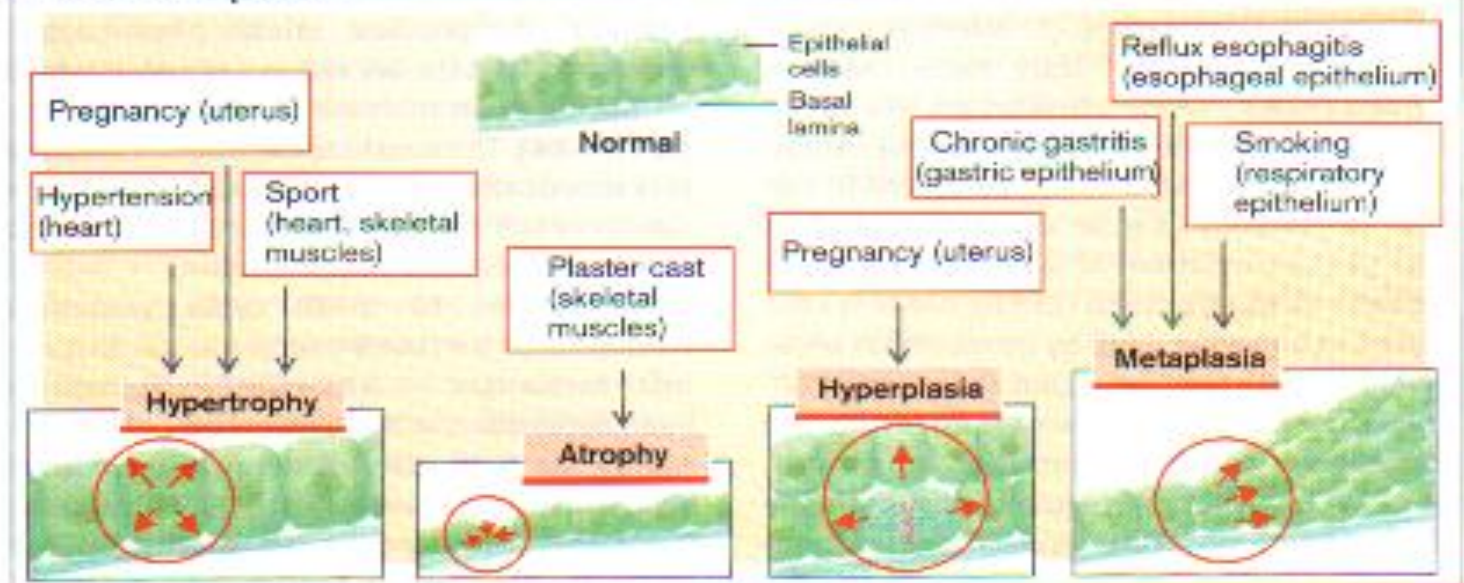


Fig. 3-4 **Cellular injury and responses.** Relationship among normal, adapted (hypertrophied), and reversibly injured cells and cell death of myocardial cells is depicted here.

D. Changes in Cell Population



E. Cell Adaptation



Атрофија

смањење величине ћелије

Узроци:

- смањено **коришћење** (енгл. *disuse atrophy*),
- поремећена **инервација** (енгл. *denervation atrophy*),
- поремећаји у **допремању артеријске крви**,
- одсуство **хормонских фактора** и
- **старење** (енгл. *senile atrophy*)

Хипертрофија

повећање величине ћелије

Врсте хипертрофије:

- **Физиолошка** хипертрофија,
- **Патолошка** хипертрофија
- **Компензаторна** хипертрофија

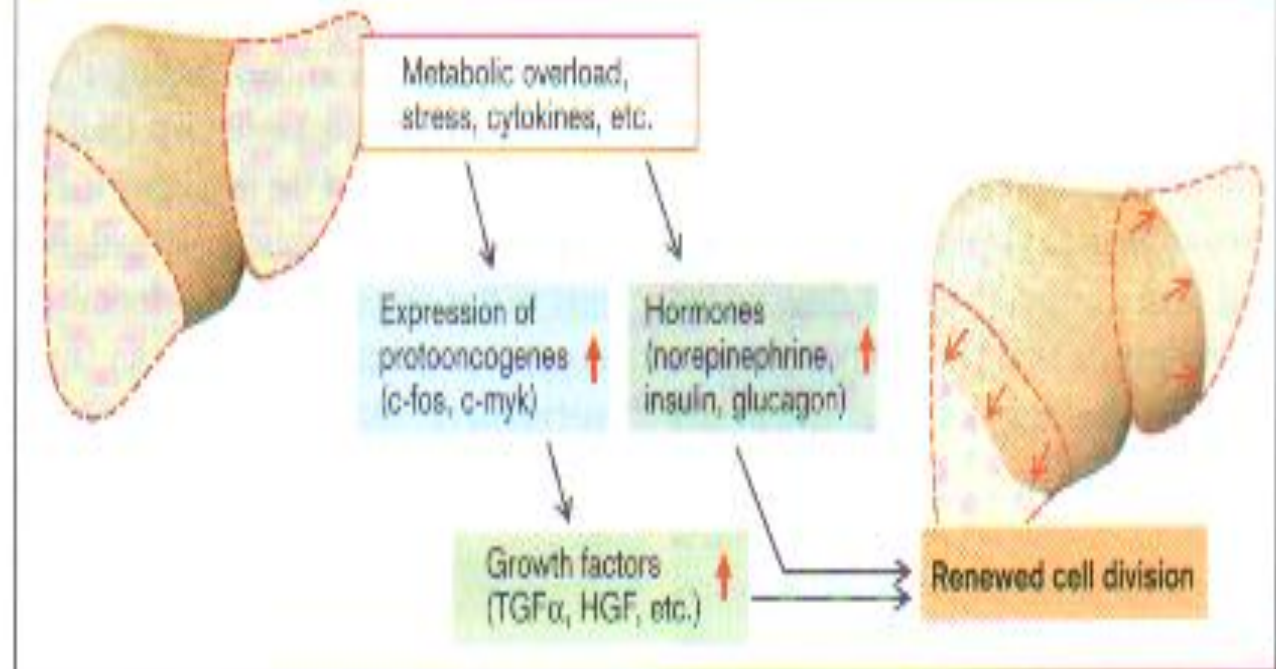
Хиперплазија

- повећање броја ћелија

Врсте хиперплазије

- физиолошка (жлездана или компензаторна)
- патолошка

B. Compensatory Hyperplasia



Метаплазија

- **реверзибилна замена једног ћелијског типа другим типом**, у оквиру исте групе ткива
- настаје као **адаптивни одговор** на дуготрајну стимулацију или хронично запаљење
 - у епителним ткивима метаплазија настаје „**репрограмирањем**“ незрелих ћелија,
 - у мезенхимним ткивима **сазревањем** недиферентованих ћелија
- мењају се функционалне карактеристике новоформираних ћелија

Дисплазија

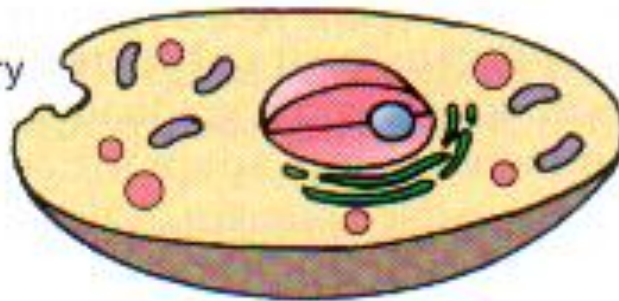
- промена величине, изгледа и организације зрелих ћелија
- настаје као одговор ћелија на дуготрајну стимулацију
- означава и термином атипична хиперплазија
- према одступању од нормалног изгледа ћелија разликује се:
 - дисплазија **ниског степена** (енгл. *low grade*) и
 - дисплазија **високог степена** (енгл. *high grade*)
- сматра се **предзнаком малигнитета**

Повреда ћелије

Степен оштећења ћелије зависи од:

- **врсте** етиолошког фактора
- **интензитета и дужине** дејства етиолошког фактора
- **типа ћелије**
- **других фактора** (прокрвљености и нутриционих карактеристика захваћеног ткива).

Cell injury



Reversible injury,
cell recovery,
and return
to normal function

Apoptosis
and
programmed
cell removal

Cell death
and
necrosis

Подела етиолошких фактора

- механички
- физички
- хемијски
- биолошки

Финално оштећење ћелије изазива:

- стварање слободних радикала
- хипоксија

Стварање слободних радикала

- у физиолошким условима
- при дејству етиолошких фактора

Оштећење ћелије слободним радикалима

- у физиолошким условима формирање слободних радикала **уравнотежено** је са активношћу система за њихову елиминацију
- у свим стањима која су праћена **повећаним стварањем и/или смањеном елиминацијом** слободних радикала може настати оштећење грађе и функције ћелије

Стварање слободних радикала повећава:

- апсорпција енергије **јонизујућег и UV зрачења**
- ензимска **конверзија неких хемијских материја**
- **инактивација** механизма елиминације слободних радикала у исхемичном ткиву
- успостављање нормалног тока крви у исхемичном ткиву (**реперфузиона повреда**)

Слободни радикали и механизми заштите

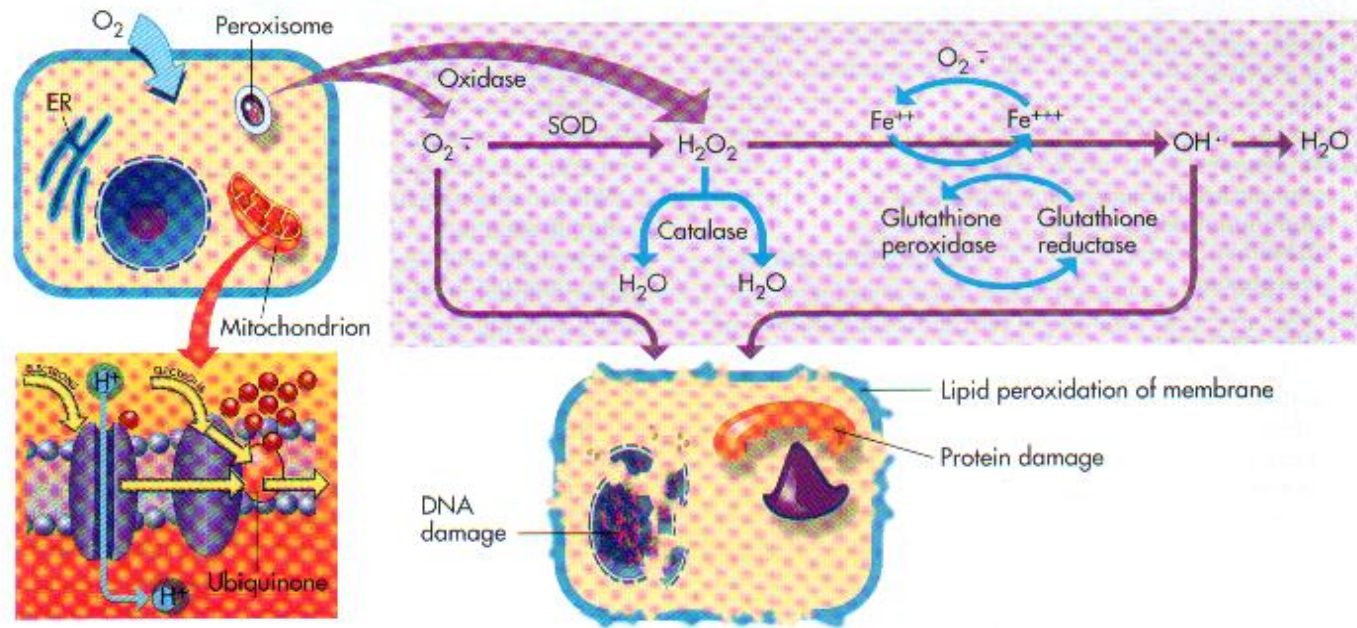
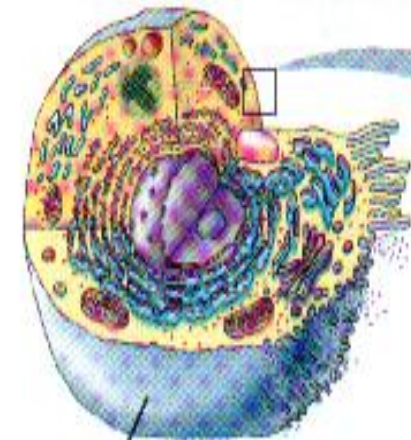


Fig. 3-7 Generation of reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in biologic systems. O_2 is converted to superoxide ($O_2^{\cdot -}$) by oxidative enzymes in the mitochondria, endoplasmic reticulum (ER), plasma membrane, peroxisomes, and cytosol. O_2 is converted to H_2O_2 by superoxide dismutase (SOD) and further to OH^{\cdot} by the Cu^{+}/Fe^{+2} Fenton reaction. Superoxide catalyzes the reduction of Fe^{+2} to Fe^{+3} , thus increasing OH^{\cdot} formation by the Fenton reaction. H_2O_2 is also derived from oxidases in peroxisomes. The three reactive oxygen species ($O_2^{\cdot -}$, H_2O_2 , OH^{\cdot}) cause free radical damage to lipids (peroxidation of the membrane), proteins (ion pump damage), and DNA (impaired protein synthesis). The major antioxidant enzymes include SOD, catalase, and glutathione peroxidase. (Modified from Cotran, R.S., Kumar, V., & Robbins, S.L. [1994]. Robbins pathologic basis of disease [5th ed.]. Philadelphia: Saunders.)

Typical cell



Plasma membrane

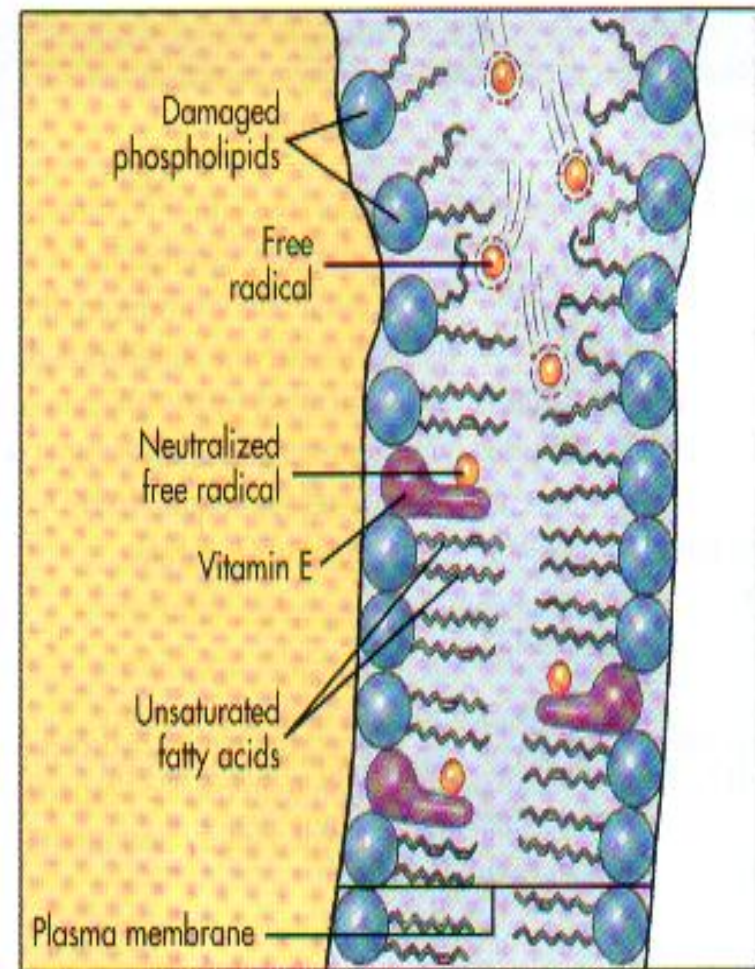


Fig. 3-6 **Role of vitamin E.** Vitamin E can act as an antioxidant, attracting and neutralizing molecules with unpaired electrons. (From Thibodeau, G.A. & Patton, K.T. [1999]. *Anatomy & physiology* [4th ed.]. St. Louis: Mosby.)

Слободни радикали реагују са:

- **ДНК** (прекидају се ДНК молекули)
- **протеинима** (цепају се полипептидни ланци)
- **липидима** (настаје липидна пероксидација)
- **угљеним хидратима**

Повреде изазване хипоксијом

Хипоксија може да настане услед:

- недовољне концентрације **кисеоника у удахнутом ваздуху** (атмосферска хипоксија)
- болести **респираторног и кардиоваскуларног система**
- **анемије**
- **едема**
- **неспособности ћелије** да искористи кисеоник

Ниво ћелијских оштећења зависи од:

- **трајања** хипоксије
- **осетљивости ћелија** на недостатак кисеоника

У почетку су промене реверзибилне, а касније постају иреверзибилне

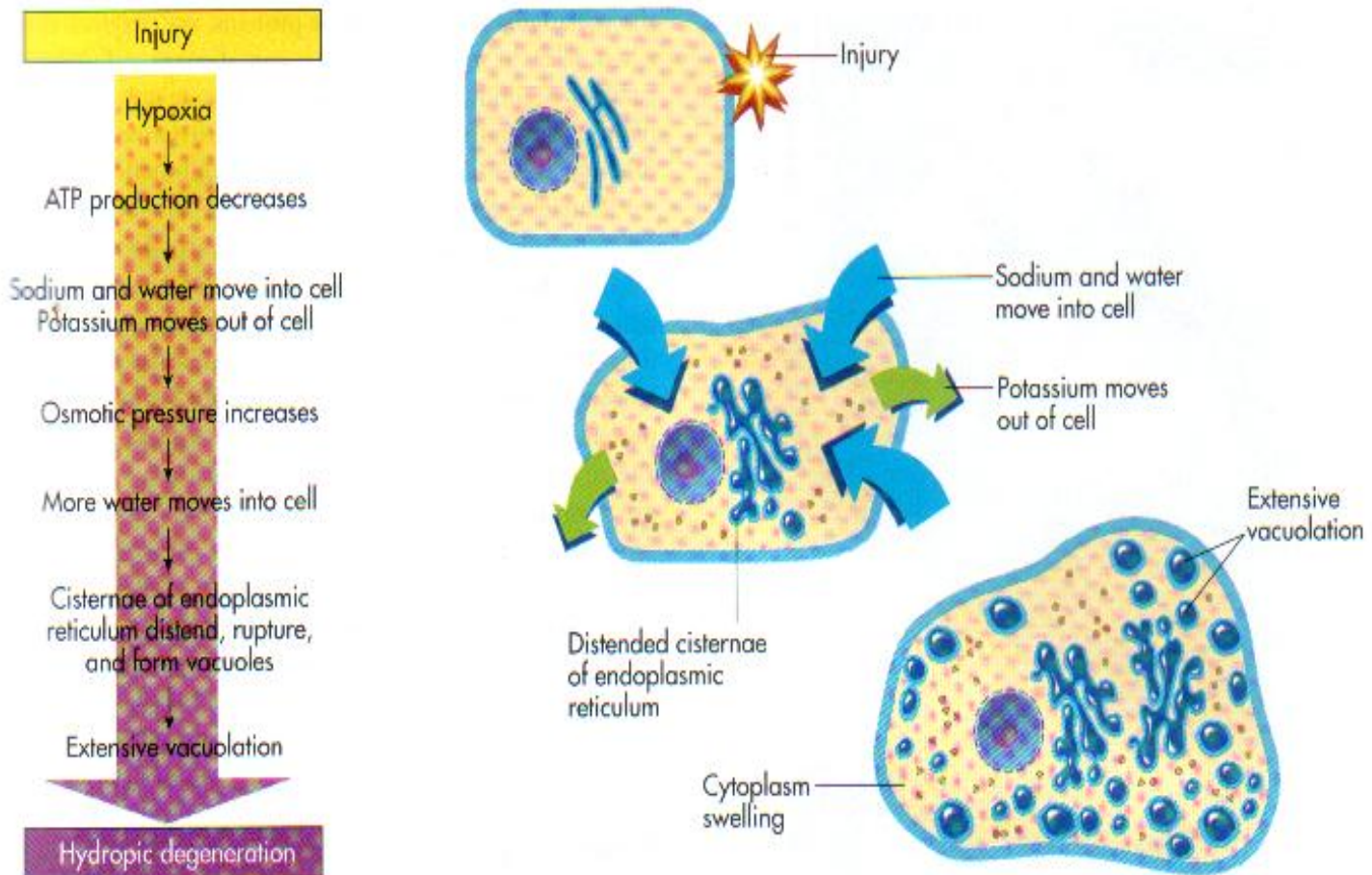


Fig. 3-19 The process of hydropic degeneration. ATP, Adenosine triphosphate.

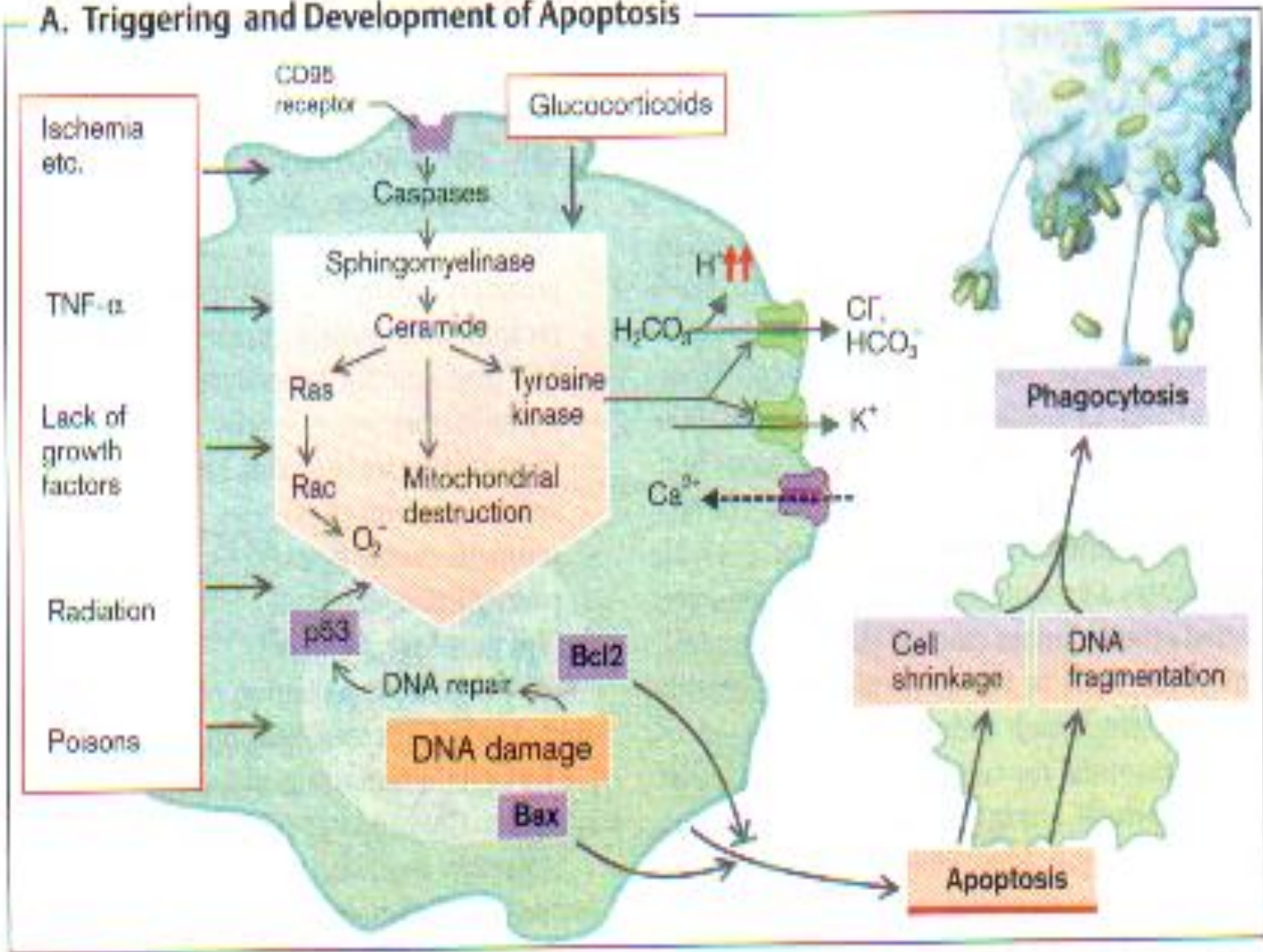
Реперфузиона повреда

- **нормализација допремања кисеоника** у исхемично подручје
- **повећано стварање** слободних радикала
- **смањена могућност елиминације** услед оштећених ензимских система
- додатна оштећења ћелије

Апоптоза

- апоптоза (програмирана ћелијска смрт)
- среће у физиолошким и у патолошким процесима у организму
- ограничена на појединачну ћелију
- αποπτοζισ - опадање лишћа са дрвећа или латица са цвећа
- активан процес

A. Triggering and Development of Apoptosis



Стадијуми апоптозе

- **стадијум иницијације** (преношења сигнала кроз ћелијску мембрану или до једра ћелије)
- **стадијум контроле и интеграције** (активација молекула под чијом је контролом процес апоптозе)
- **заједнички извршни стадијум** (каскада протеолитичких реакција у којима каспазе формирају апоптотска тела)
- **уклањање** делова мртвих ћелија фагоцитозом

ХЕМИЈСКИ ЕТИОЛОШКИ ФАКТОРИ

Ендогене интоксикације


Егзогене интоксикације

Хемијски етиолошки фактори

- *токсини* или *отрови*
- материје, ендогеног или егзогеног порекла
- ступају у хемијску реакцију са биолошки важним молекулима (у организму)
- изазивају промену њихове активности и поремећај функције осетљивих ћелија
- СЗО: поред кардиоваскуларних и малигних обољења, **акутна тровања** најзначајнији узрочник смртности

ДЕФИНИЦИЈА ОТРОВА

Отров је било која супстанца која унета у организам у одређеној количини и под одређеним условима изазива структурне или функционалне поремећаје организма и евентуално смрт.

ДОЗА  ЕФЕКАТ

Хемијски етиолошки фактори

Подела интоксикација:

■ Акутне

- након једнократног уношења (веће количине)
токсичне супстанце

■ Хроничне

- дуготрајно уношење (мањих количина)
токсичне супстанце

Хемијски етиолошки фактори

До интоксикације може доћи:

- **ненамерним** уношењем токсичне супстанце (**акцидентално** или **задесно**)
- **намерним** уношењем токсичне супстанце у циљу:
 - убиства (**хомоцидно**)
 - самоубиства (**суицидно**)

Ендогене интоксикације

- **аутоинтоксикације**
- акумулација материја које су синтетисане у самом организму
- оштећење грађе и функције изложених (и осетљивих) ћелија.
- физиолошке концентрације потенцијално токсичних супстанци не испољавају токсична дејства
- **"само доза чини неку материју токсичном"**
- токсични ефекат ендотоксина зависи од реактивности са биолошки важним молекулима

Ендогене интоксикације

До **ендогене интоксикације** може доћи услед:

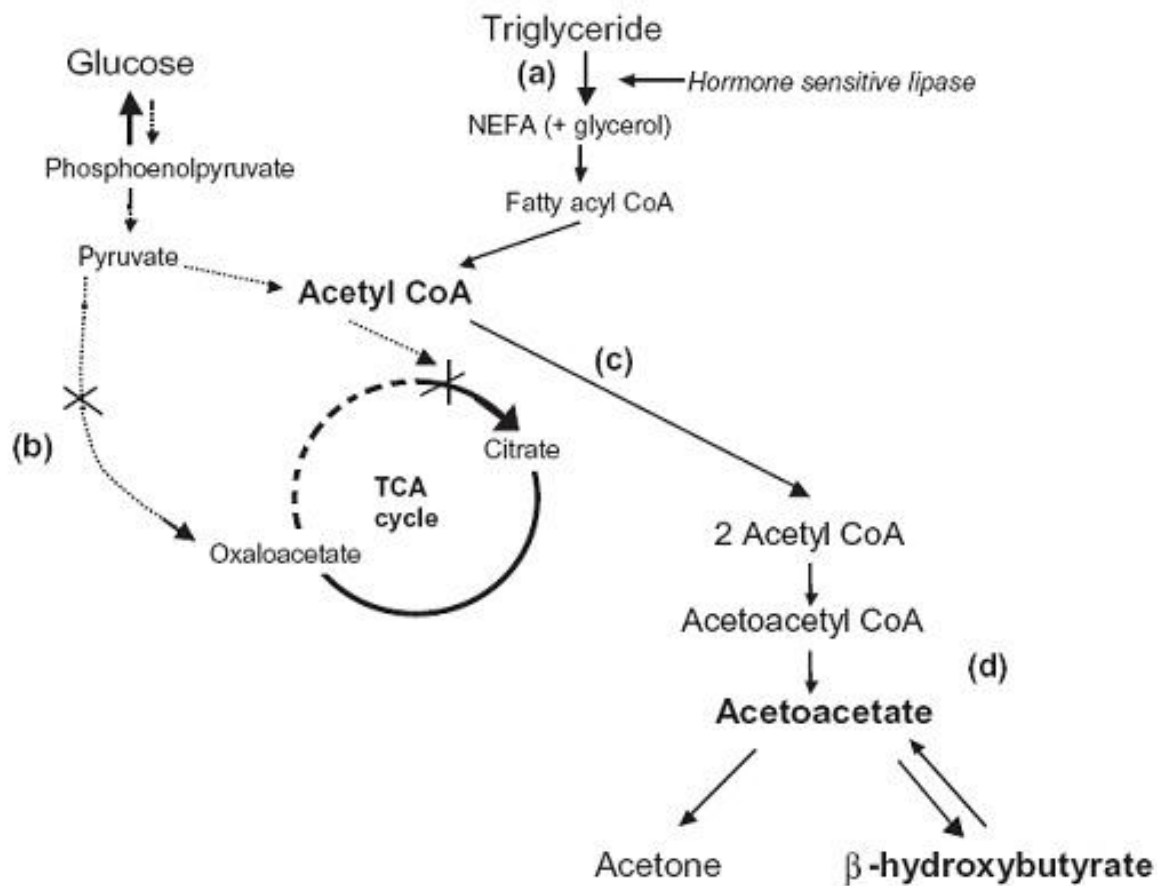
- **повећаног стварања токсичних супстанци** (њихова синтеза превазилази капацитет детоксикационих механизма)
- **нормалног стварања и смањене способности детоксикације** (инсуфицијенција органа у којима се ендогено синтетисане материје детоксикују)
- **нормалног стварања и смањене способности елиминације** (задржавање токсичних супстанци у организму)
- **ресорпције распадних продуката оштећених ћелија**

Дијабетесна кетоацидоза

Код пацијената са дијабетес мелитусом

- појачана разградња масти (у недостатку инсулина и продуката разградње глукозе)
- у ћелијама се нагомилавају фрагменти са 2 угљеникова атома ("**2 C-фрагменти**", тј. **ацетил-коензими А**)
- не могу укључити у Кребс-ов циклус лимунске киселине, недостаје супстрат (оксал-сирћетна киселина, која се при оксидацији глукозе добија из пирогрожђане киселине)
- два молекула ацетил-коензима А међусобно реагују, стварајући **ацетосирћетну киселину**
- из **ацетосирћетне киселине** се стварају **кетонска тела**
 - бета-хидроксибутерна киселина
 - ацетон

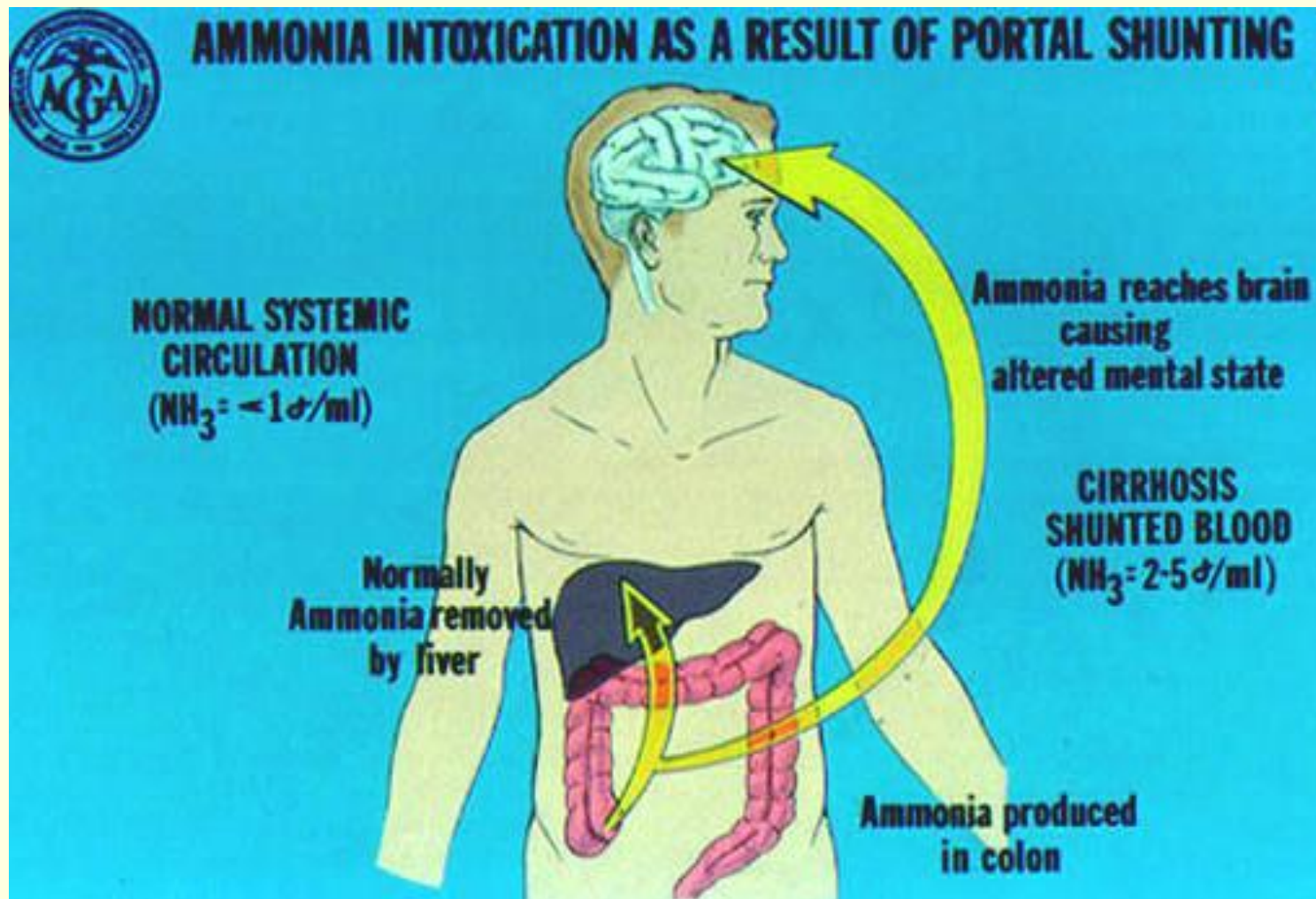
Дијабетесна кетоацидоза



Хепатична енцефалопатија

- Узрок:
 - инсуфицијенција јетре
 - порто-системски шантови (код цирозе јетре и портне хипертензије)
- **Повећање концентрације:**
 - **амонијака**
 - **других једињења:**
 - фенола,
 - индола,
 - меркаптана (настаје дејством бактерија интестиналног тракта на аминокиселину метионин која садржи сумпор),
 - разгранатих АК (метионина, фенил-аланина, триптофана и тирозина) уз смањење неразгранатих АК
 - масних киселина кратких ланаца

Хепатична енцефалопатија



Хепатична енцефалопатија

У хепатичној енцефалопатији долази до:

- **директног токсичног дејства** ендотоксина на ћелије нервног система
- **поремећаја у метаболизму глукозе** у мозгу
- **поремећаја у синтези неуротрансмитера**

Хепатична енцефалопатија

Повећање концентрације амонијака у крви:

- не детоксикује се у јетри (настао у метаболизму АК)
- заобилази јетру због портне хипертензије и колатералног крвотока
 - из танког црева (настао при варењу беланчевина)
 - из дебелог црева (дејством бактеријских уреaza на уреју)

Азотемија (уремија)

- **Узрок: инсуфицијенција бубрега** (акутна или хронична)
- Повећање концентрације **уремијских токсина**:
 - продукти метаболизма протеина (уреје, креатинина и мокраћне киселине)
 - најпре се нагомилавају једињења која се излучују само гломерулском филтрацијом, не подлежу секрецији или реапсорпцији у бубрежним тубулима (креатинин)
 - други продукти метаболизма (индоли, феноли, гванидини, глукуронска киселина)
- Поремећају доприноси: **дисбаланс електролита и ацидоза**
- **Клиничке манифестације**: поремећај функције многих органа
 - уремијска енцефалопатија и полинеуропатија
 - перикардитис и уремијска плућа
 - губитак апетита, мука, повраћање и крварење

Егзогене интоксикације

Токсичност неке супстанце зависи од:

- могућности њеног **уласка** (продора) у организм
- **превазилажења препрека** до места испољавања дејства
- **концентрације (дозе)**
- способности **стварања хемијске везе** са важним структурама (молекулима) у организму

Егзогене интоксикације

- **Брзина допремања** токсина до осетљивих ткива зависи од:
 - **растворљивости** у биолошким течностима
 - способности **реверзибилног везивања** за беланчевине плазме
- **Пролазност токсина кроз ћелијску мембрану** зависи од:
 - **молекулске тежине**,
 - растворљивости у води и липидима (**хидросолубилности** или **липосолубилности**),
 - способности **јонизације** у телесним течностима

Егзогене интоксикације

Путеви уласка егзотоксина у организам

- Преко хране или воде (**гастроинтестиналним путем**)
- ваздухом (преко **респираторног система**)
- контактом (преко **коже и слузокоже**)
- **парентералним путем** (уједом, убодом, инјекцијама)

Путеви уласка егзотоксина у организам

учесталост:

- ингестија (79%)
- кожа (7%)
- очи (6%)
- **удисање (5%)**
- угризи и убоди (3%)
- парентералне инјекције (0,3%)

Егзогене интоксикације

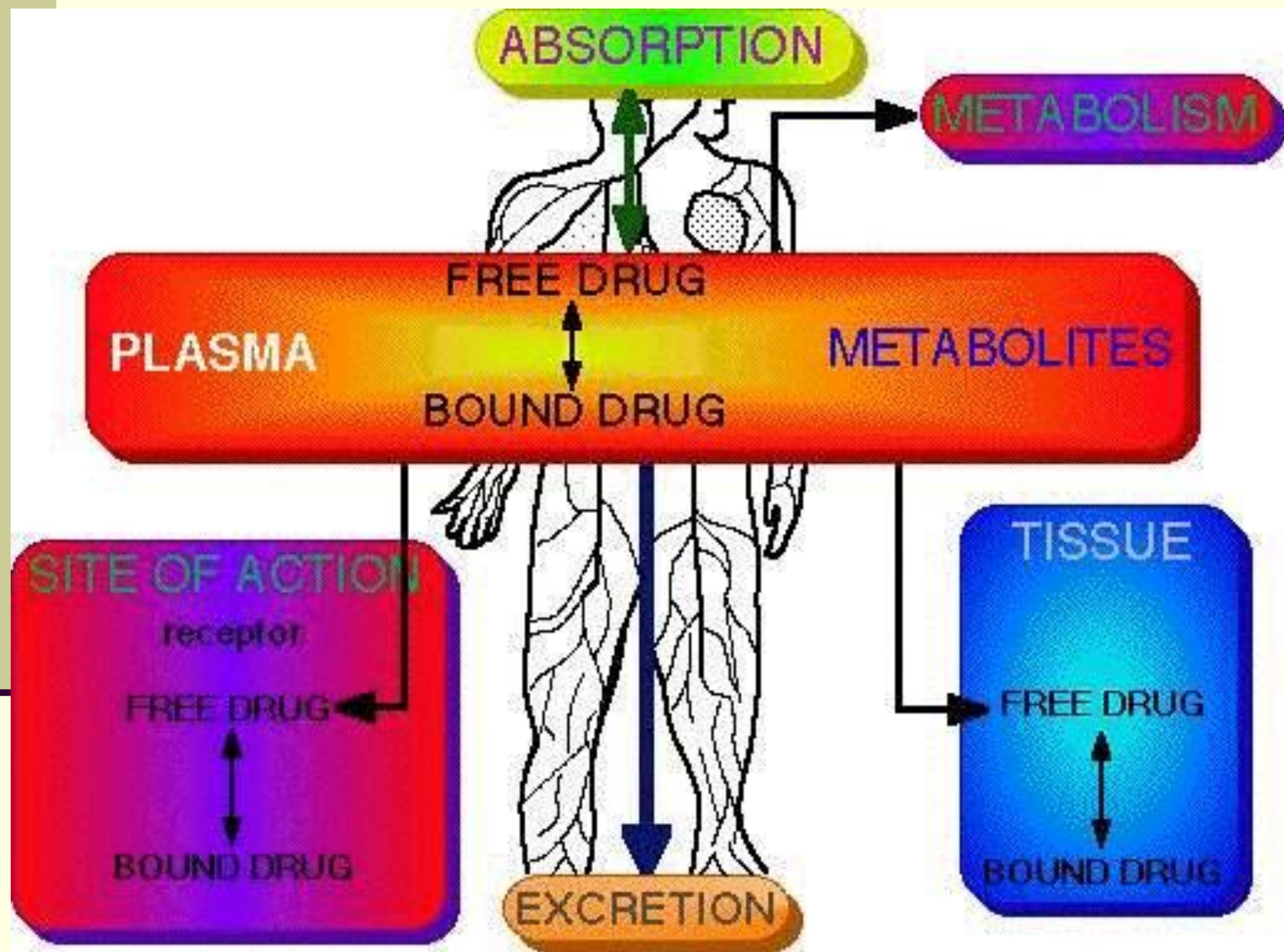
- **респираторни пут - најбржи пренос** токсичних материје до ткива
- **брзина апсорпције зависи од:**
 - разлике у концентрацији измедју алвеола и капилара, дужине експозиције, површине
 - алвеоло-капиларне мембране, величине вентилације и минутног волумена десне половине срца
- **ресорпција у плућима – крвоток - лево срце - системска циркулација**
- **заобилази се јетра нема детоксикације**
 - **анестетици у опстој анестезији**

Егзогене интоксикације

- **Гастроинтестинални пут уласка отрова**
- **Најчешћи пут уласка отрова**
- Фактори који утичу:
 - убрзана пасажа (дијареја),
 - повраћање,
 - секреција слузи
- **Апсорпција зависи од:**
 - дужине задржавања у гастроинтестиналном тракту
 - растворљивости у интестиналним соковима
 - брзине циркулације крви која односи токсичну супстанцу у систем вене порте
 - брзине циркулације лимфе (којом се преносе липосолубилне токсичне материје)
- **У детоксикацији је најбитнија функција јетре**

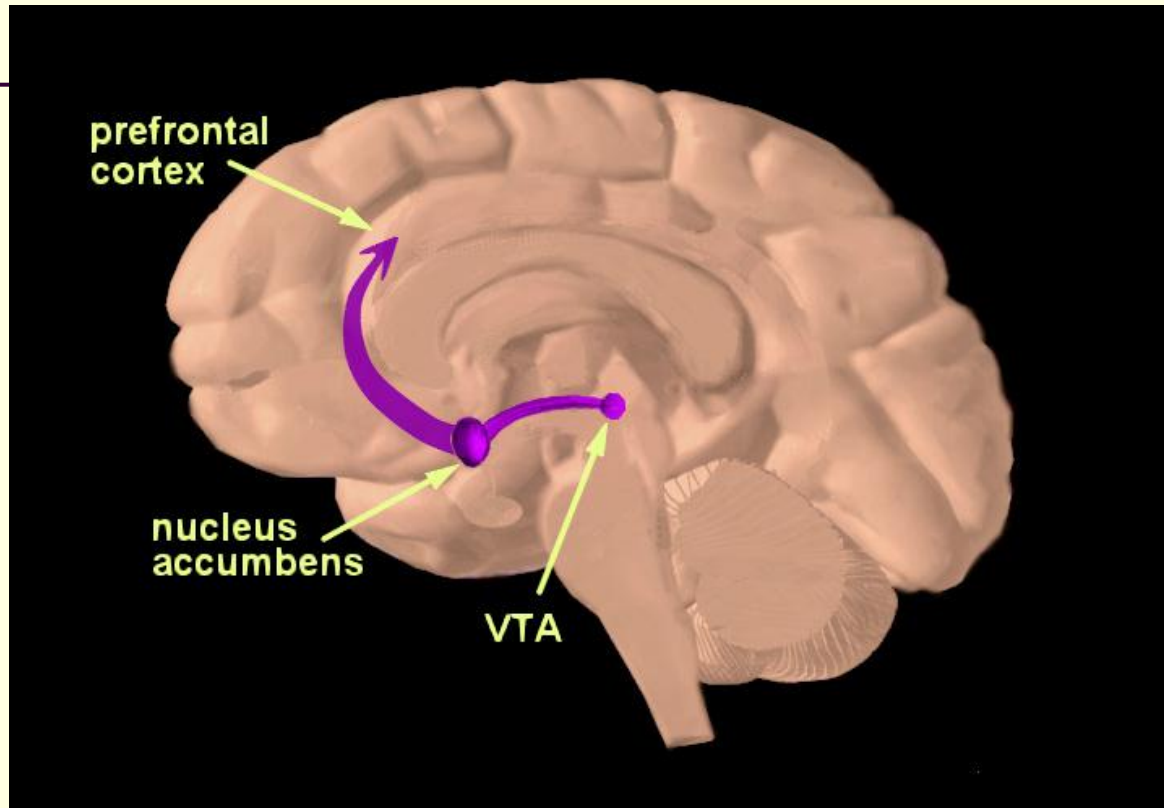
Егзогенe интоксикације

- **интензитет симптома интоксикације** зависи од:
 - количине токсина
 - брзине детоксикације
 - брзине елиминације из организма
- **"само доза чини неку материју отровом"**

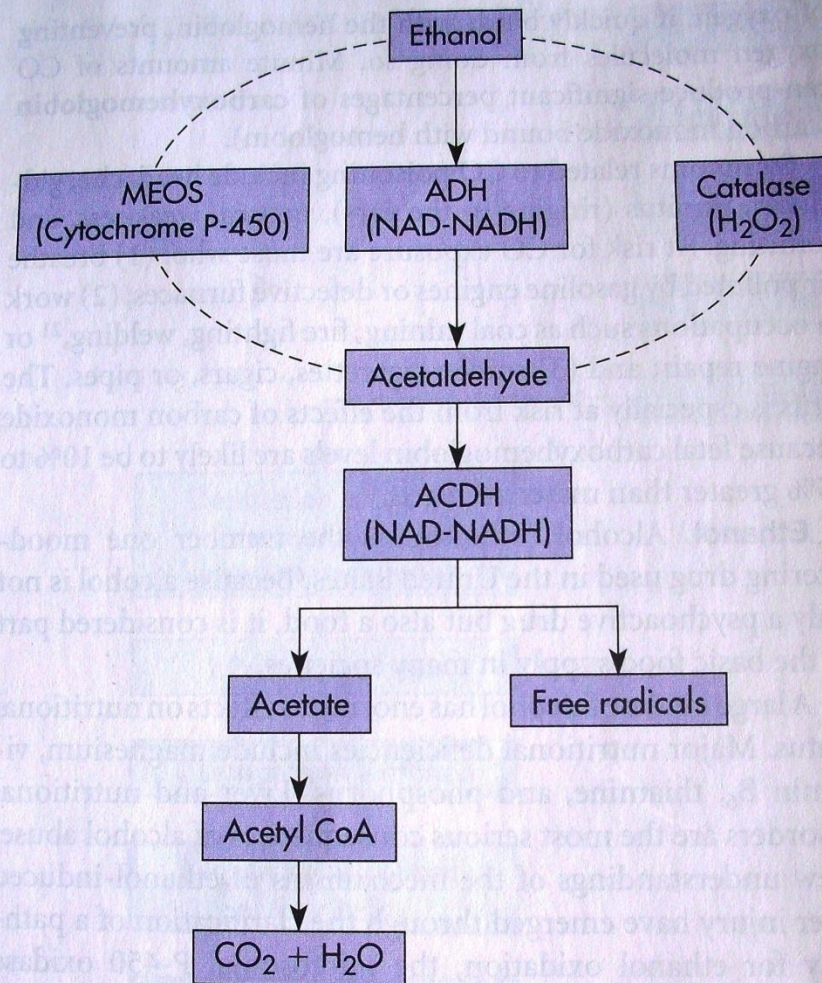


Примери акутних интоксикација

- Токсични ефекти пушења и интоксикација **НИКОТИНОМ**
- Интоксикација **етил-алкохолом**
- Интоксикације **наркотицима**
- Интоксикација **органофосфатним једињењима**
- Интоксикација **угљен тетрахлоридом**
- Интоксикација **угљен моноксидом**
- Интоксикација **тешким металима**
- **Интоксикација отровима биолошког порекла**
 - тровање гљивама
 - ујед змије



**Алкохол ↑ трансмисију допамина
→ осећај пријатности**



ADH = Alcohol dehydrogenase
ACDH = Hepatic acetaldehyde dehydrogenase
NAD = Nicotinamide adenine dinucleotide
NADH = Reduced nicotinamide adenine dinucleotide
MEOS = Microsomal ethanol oxidizing system

Figure 2-12 Major pathway of metabolism of alcohol in the liver through alcohol dehydrogenase (ADH).

Стадијуми алкохолне интоксикације

Конц. у крви

Стадијум

0.01-0.05

трезвено стање

0.03-0.12

еуфорија

0.09-0.25

ексцитација

0.18-0.30

конфузија

0.27-0.4

ступор

0.35-0.5

кома

0.45+

смрт

Примери хроничних интоксикација

- Токсичне **хепатопатије**
- Токсичне **нефропатије**
- Токсичне **неуропатије**
- Токсичне **пнеумопатије**
- Токсичне **хематопатије**