

Stresna reakcija. Poseban oblik stresa: stres sindrom kod svinja. **Reakcija domaćina na infekciju:** definicija infekcije, odgovor akutne faze, značaj proteina akutne faze, febra, vrste i patogeneza groznica; drugi oblici hipertermije: toplotni udar, sunčanica; septički šok, patogeneza.

Prof. Dr Dragan Gvozdić
Patološka fiziologija

Definicija stresa!

- Stres je stanje narušene homeostaze, tokom koga se uključuju specifični i nespecifični, sistemski i lokalni mehanizmi sa ciljem da ponovo uspostave poremećenu ravnotežu
- Odgovor organizma na delovanje stresora započinje onog trenutka kada centralni nervni system registruje opasnost od ugrožavanja homeostaze
- Pri tome uopšte nije bitno da li će stresor zaista i narušiti integritet organizma ili neće

Stresori

- Stresorima se označavaju stimuli čiji intenzitet dejstva na životinje:
 - značajno odstupa u kvalitetu od normalnog ili
 - predugo traje (kvantitet odstupa od normalnog)
- Remeti se harmonično funkcionisanje organizma, tako da stresori podstiču endokrine i nervne mehanizme koji treba da omoguće ponovno uspostavljanje homeostaze

Podela stresora:

- **Fizički stresori:** hladnoća, toplota, promena vlažnosti i strujanja vazduha, imobilizacija (spada u mešoviti oblik), različite vrste zračenja, buka, vibracije i trauma
- **Biološki stresori:** prenaseljenost, prisustvo grabljivaca i infekcije (parazitske, virusne, bakterijske)
- **Hemijski stresori:** porast koncentracije nekih toksičnih materija
- **Psihološki stresori:** izazivaju promene u ponašanju, kao što su: uznemirenost, strah, bes i nervoza

- **Socijalni stresori** su premeštanje životinje, promena vlasnika, smrt vlasnika, razdvajanje životinja itd.
- **Stresori koji remete kardiovaskularnu i metaboličku homeostazu** su: pojačana fizička aktivnost, hipoglikemija, hiperglikemija i hemoragije
 - U „sistemske stresore“ ove grupe ubrajamo hipoksiju i hipovolemiju jer direktno ugrožavaju homeostazu

Relativan značaj stresora!

- Ono što je stresor za jednu jedinku ne mora da bude stresor za nekog drugog pripadnika iste vrste
- Osim toga, stresori se razlikuju po intenzitetu i dužini delovanja
- Na osnovu dužine delovanja stresogena stanja koja se mogu izazvati dele na **akutna i hronična**
- **Akutni stres** izazivaju stresori koji deluju **pojedinačno i vremenski su ograničeni**
- **Hronični stres** izazivaju **stresori koji deluju dugo**, bilo da su pojedinačni ili brojni

Odgovor organizma na stresore:

- Organizam odgovara na delovanje stresora tako što uključuje mehanizme koji mogu da doprinesu očuvanju narušene ravnoteže.
- Pokreću se najrazličitije strukture nervnog sistema, kao što sulimbusni sistem, hipotalamus, talamus, kora velikog mozga i dr. i aktivira se, najčešće, tzv. **neuroendokrina trijada** koju čine:
 1. **Simpato-neuronska osovina** (adrenergički - simpatički putevi),
 2. **Simpato-adreno-medularna osovina** i
 3. **Osovina hipotalamus - hipofiza - nadbubreg** (HHN-osovina)

Opšti adaptacioni sindrom

- Posle delovanja bilo kog stresora organizam odgovara stresom, ili - kako ga je Hans Seli nazvao - ***opštim adaptacionim sindromom***, koji ima tri sukcesivne faze:
 - a) alarmnu
 - b) fazu otpora i
 - c) fazu iscrpljenja organizma

Alarmna faza stresa

- Prva, alarmna faza stresa je svojevrsna brza adaptacija na stres, koja priprema organizam za **borbu ili beg** (eng. *fight or flight* - bori se ili beži)
- Alarmna faza traje 1 do 2 sata od početka dejstva stresora a podrazumeva seriju povezanih, pretežno **simpatičkih efekata**
- Oni se ostvaruju sadejstvom simpatičkog dela limbusnog sistema i njegovih preganglijskih (ACh) i postganglijskih medijatora (NE), hipotalamusa i nižih simpatičkih centara, kateholamina srži nadbubrega (Epi, NE i dr) i nešto kasnije kortizola kore nadbubrega

Aktivacija HHN-osovine

- Događa se tako što limbički stresni put pokreće hipotalamusne paraventrikularne nukleuse (PVN) na lučenje **kortikalnog rilizing hormona (CRH)**
- On stimulira oslobađanje **ACTH i β -endorfina**
- Oslobodjeni **ACTH podstiče lučenje kortizola**, koji obezbeđuje dalji porast koncentracije epinefrina jer indukuje sintezu N-metil transferaze, neophodne za konverziju NE u Epi
- Oslobodjeni kortizol ima prevashodno **glukoneogeni i lipolitički efekat**

Aktivacija simpato- adrenomedularne osovine

- Dodatno podstiče srž nadbubrega na intenzivniju **sintezu i oslobađanje kateholamina**
- Oni se oslobađaju kako bi višestruko **pojačali simpatičke efekte** i izazvali istovremenu reakciju više organskih sistema

Epi - CNS

- Epinefrin koji se oslobađa iz srži nadbubrega **aktivira retikularnu formaciju i koru velikog mozga,**
- Cilj je da se pojača budnost i koncentracija jedinke, a sve u cilju lakše odbrane od stresora
- Budnost kore velikog mozga se povećava još i zato što **simpatikus snižava prag nadražaja neurona** kore i neurona retikularnog aktivacionog sistema

Promene u LF kod stresa

- U alarmnoj fazi stresa se, kod domaćih životinja, pod dejstvom epinefrina, javlja i leukocitoza, usled povećanja broja cirkulišućih neutrofilnih granulocita, monocita i limfocita
- Ova leukocitoza je verovatno posledica epinefrinom izazvane demarginacije i prelaska u cirkulaciju leukocita iz depoa
- Leukocitoza je pojačana epinefrinskom blokadom ulaska limfocita u limfatična tkiva, kao i mobilizacijom limfocita iz duktusa toracikusa

Kad srce zakuca brže...

- Usled aktivacije simpatikusa i delovanja kateholamina srži nadbubrega, tokom alarmne reakcije snažno rastu frekvenca rada i snaga srčane kontrakcije
- Povećavaju se minutni volumen i krvni pritisak (udvostručuje se za samo nekoliko minuta)
- Istovremeno se intenzivira protok krvi kroz srce i skeletne mišiće koji treba da omoguće borbu ili beg

Manje krvi za digestivni system!

- Povećan je i protok krvi kroz jetru, kako bi imala dovoljno kiseonika za intenzivniju metaboličku aktivnost
- Istovremeno se reducira protok krvi kroz ostale strukture organa za varenje i kroz kožu
- Cilj je da se najveći deo krvi usmeri prema izuzetno aktivnim organima - srcu, mozgu i skeletnim mišićima

Smanjuje se aktivnost digestivnog i urinarnog sistema!

- Pored smanjenja priliva krvi u organe digestivnog trakta, sa izuzetkom jetre, dolazi i do umanjenja motorne i sekretorne aktivnosti ovih organa tako da je varenje usporeno
- Pojačani tonus simpatikusa omogućava smanjenu proizvodnju mokraće i odlaže mikciju kako bi se sve aktivnosti usmerile u odbranu
- Konstrikcija krvnih sudova kože treba da spreči veliki gubitak krvi iz eventualnih rana na koži

Hladan znoj i strah (kako za koga)

- Istovremeno, dolazi do vodenog, ekrinog, tipa znojenja koje obezbeđuje dodatno odavanje viška toplote
- Pojačanim znojenjem nožnih jastučića životinjama se omogućuje bolje prijanjanje za podlogu
- Simpatikus podstiče kostrešenje dlaka ili perja da bi se dobio neprijateljski izgled, kojim se zastrašuje protivnik

Unakrsna podnošljivost

- Postoje i dokazi da ponovljena delovanja stresora slabijeg dejstva, na čije delovanje organizam uspe da se adaptira, omogućavaju životinji da se kasnije lakše prilagodi delovanju stresora jačeg intenziteta
- Ovaj proces se označava kao „unakrsna podnošljivost“, i čak se primenjuje u kliničkoj praksi
- Sastoji se u tome da se životinje povremeno izlažu delovanju blagih stresora, kako bi kasnije bile otporne i na dejstvo mnogo jačih stimulusa

Faza otpora

- **Faza otpora je dugotrajna adaptacija na stres**
- Ona se razvija usled pojačanog oslobađanja i delovanja glukokortikosterida kore nadbubrežne žlezde
- Ovih hormona ima više, ali su najprisutniji kortizol i kortikosteron
- Glukokortikosteroidi se luče kao odgovor na akutni i hronični stres

HHA osovina

- Brojni stresori podstiču sekreciju CRH koji dovodi do lučenja ACTH,
- ACTH aktivira intracelularne enzime za sintezu hormona cele kore nadbubrežne žlezde
- Veoma brzo dolazi do naglog porasta koncentracije glukokortikosteroidea, koja može da bude povećana i do 20 puta, proporcionalno jačini stresa
- Istovremeno tokom stresa, bilo da je akutni ili hronični, javlja se stalno oslobađanje kateholamina iz srži nadbubrega

Kortizol

- Kortizol je glavni hormon najbrojnijih tipova stresa (hipoglikemični, imobilizacioni, bol, infektivni, izazvan hladnoćom itd) sa poluživotom od oko 90 minuta.
- Esencijalan je za život upravo zato što kontroliše procese neophodne za borbu pri produženom stresu
- Njegova koncentracija se povećava kako bi **prevashodno pojačao deponovanje glikogena u jetri**, pojačao glukoneogeni efekat drugih hormona i podstakao mobilizaciju masti (permisivno dejstvo)

Kortizol – metabolički efekti

- Obezbeđuje supstrate za pojačanu glukoneogenezu u hepatocitima
 - Podstiče ekstrahepatični katabolizam proteina, uglavnom u mišićnom i limfatičnom tkivu
- Stimuliše transport aminokiselina u hepatocyte
 - gde se koriste u procesu glukoneogeneze
- Stimuliše lipolizu u masnom tkivu
 - Pojačava efekte svih hormona koji stimulišu lipolizu (NE, Epi, glukagona, STH, ACTH itd)
 - Stimuliše iskorišćavanje tako dobijenog glicerola i slobodnih masnih kiselina

Kortizol – inhibitor rasta

- Kortizol inhibira i sintezu DNK i proteina
- To je posebno izraženo tokom hroničnog stresa, kada je koncentracija ovog hormona povećana u dužem vremenskom periodu
- Visoke koncentracije glukokortikosteroida inhibiraju lučenje STH i TSH, što ima za posledicu takođe smanjen rast i deobu ćelija
- Uz to, glukokortikosteroidi sprečavaju deobu fibroblasta na mestu zapaljenjske reakcije, a inhibišu i neke njihove funkcije (npr. proizvodnju kolagena i fibronektina)
- Kombinaciji ovih delovanja pripisuje se **slabo zarastanje rana, povećana sklonost ka infekciji i smanjen inflamacioni odgovor**

Imunosupresivni efekat kortizola!

- Kortizol deluje imunosupresivno, odnosno inhibira imunski sistem, uglavnom kada je prisutan u visokim koncentracijama.
- Naime, fiziološke doze kortizola stimulišu limfocite, a koncentracije koje dostižu u stresu umanjuju broj limfocita, odnosno inhibiraju imunski sistem
- **Biološki smisao imunosupresivnog dejstva kortizola** je da se spreče eventualna oštećenja koja bi bila izazvana delovanjem pojedinih citokina i drugih proinflamacionih medijatora
- Kortizol deluje **antialergijski**, tako što smanjuje degranulaciju mastocita i oslobađanje njihovih medijatora

Uspešna adaptacija znači “isključenje” stresa kad treba!

- Značajna karakteristika uspešne adaptacije na stres je sposobnost organizma da bude u stanju ne samo da efikasno aktivira fiziološke mehanizme, već da ih i **„isključi“ po prestanku dejstva stresora**
- Ukoliko se neuroendokrini mehanizmi brzo ne aktiviraju, pa potom ne redukuju aktivnost, povišene koncentracije cirkulišućih hormona postaju, opasnost po organizam, i dovode do **stresom izazvanih bolesti!**

Neki važni oblici stresa:

- Hipovolemijski stress (šok!!)
- Hipoglikemični stres
- Hemoragični stres
- Toplotni stres
- Imobilizacioni stres
- Hipotermijski stres
- Električni stres
- Oksidativni stres

Oksidativni stres!

- Neprekidna potreba za kiseonikom je kontradiktorna sa činjenicom da je **kiseonik toksičan po sisare**
- Naime, višak kiseonika omogućava njegovu jednovalentnu redukciju koja može imati za posledicu proizvodnju kratkoživećih, hemijski vrlo aktivnih, **slobodnih radikala** i nekih neradikalnih agenasa
- Oni imaju brojne fiziološke uloge, ali kada se njihova proizvodnja pojača toliko da organizam ne može svojim antioksidansima da ih ukloni, razvija se serija poremećaja koji se jednim imenom nazivaju „**oksidativni stres**“.

Reaktivne kiseoničke vrste – ROS („Reactive Oxygen Species“)

- ROS nastaju od molekuskog kiseonika u toku normalnog ćelijskog metabolizma
- ROS se dele na dve grupe:
 - Slobodne kiseonikove radikale (sadrže jedan ili više nesparenih elektrona)
 - Neradikalske agense
- Kada 2 slobodna radikala dele nesparene elektrone nastaju neradikaliski agensi

Najvažnije vrste ROS

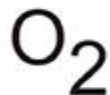
TABLE 1. Major Endogenous Oxidants

Oxidant	Formula
Superoxide anion	$O_2^{\cdot-}$
Hydrogen peroxide	H_2O_2
Hydroxyl radical	$\bullet OH$
Hypochlorous acid	$HOCl$
Peroxyl radicals	$ROO\bullet$
Hydroperoxyl radical	$HOO\cdot$

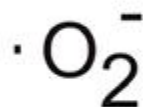
Strukturna formula!



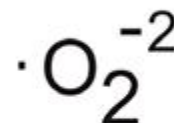
Oxygen



Superoxide anion



Peroxide



Hydrogen Peroxide



Hydroxyl radical



Hydroxyl ion



Oštećenja pod dejstvom ROS

- Reaktivne kiseonične vrste koje karakterišu oksidativni stres su sposobne da **reaguju i oštete** sve glavne klase bioloških makromolekula:
 - Proteine,
 - DNK i RNK
 - Lipide
- Pod uticajem slobodnih radikala dolazi do **peroksidacije lipida ćelijskih membrana, oksidativnih oštećenja DNK i RNK**, kao i do poremećaja ili **prestanka funkcije najrazličitijih proteina**

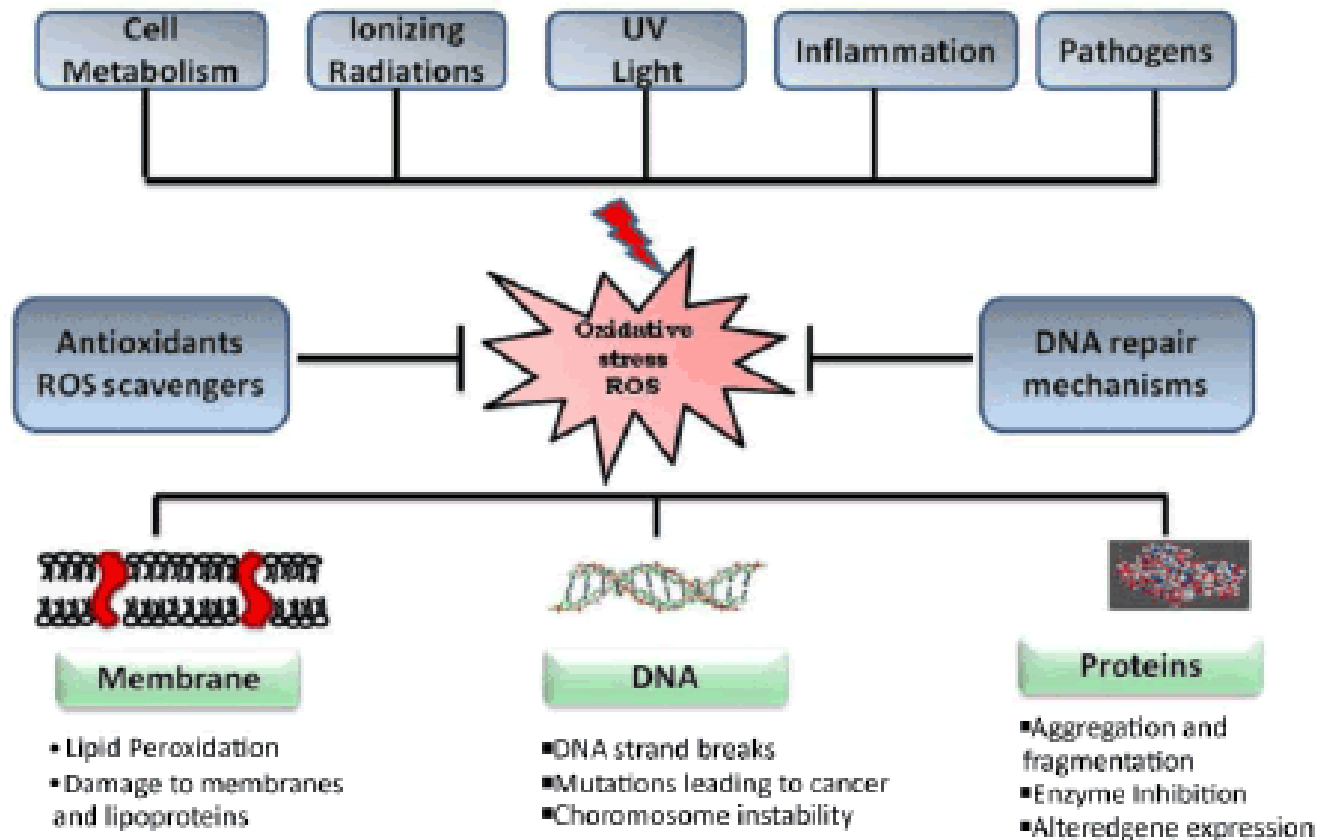
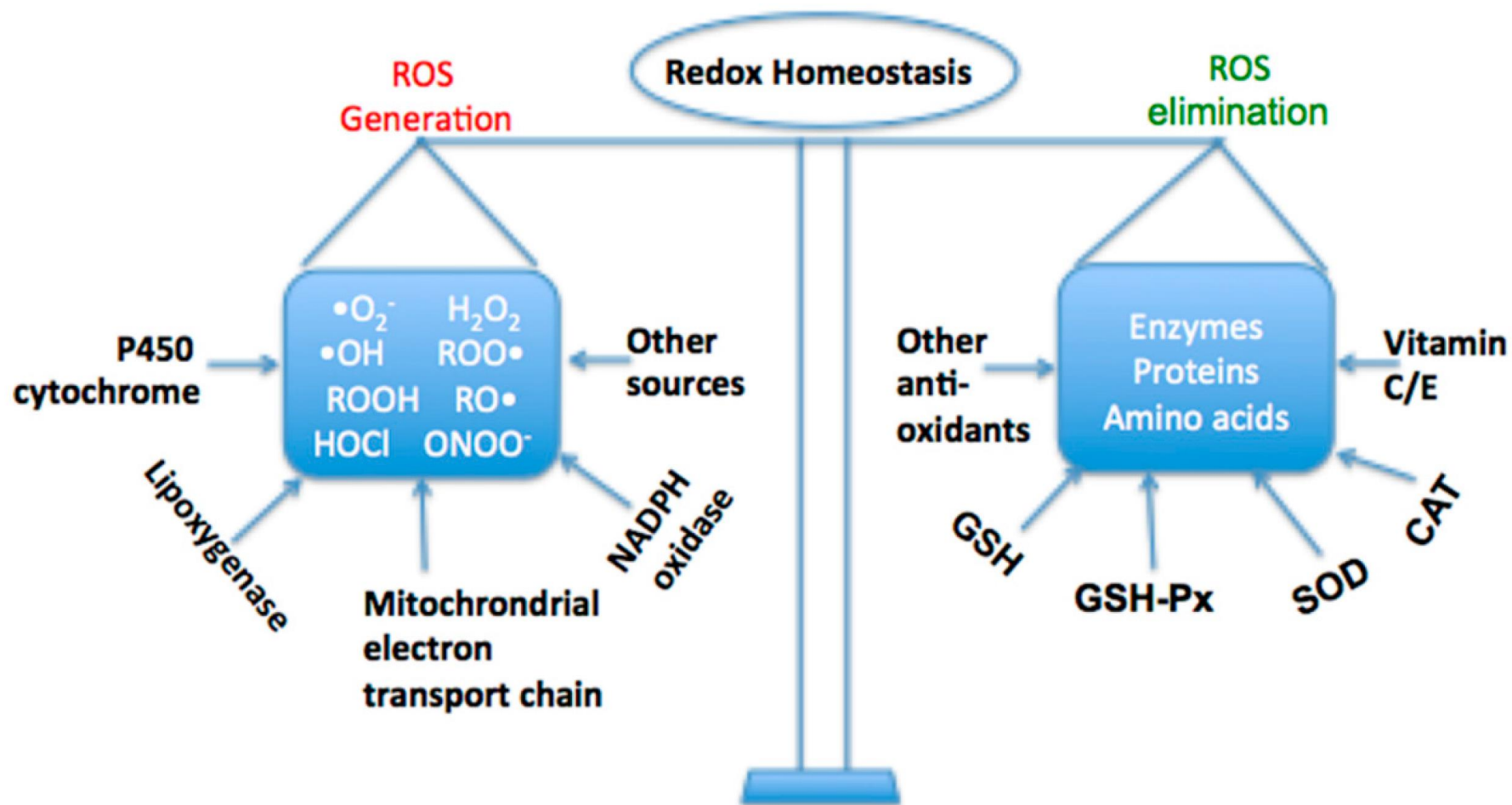


Figure 1: Oxidative Stress, disease and aging – Possible effects of Oxidative Stress

Zaštita od dejstva ROS

TABLE 2. Enzymatic Scavenger of Antioxidant Defense

Name of Scavenger	Acronym
Superoxide dismutase	SOD
Catalase	CAT
Glutathione peroxidase	GTPx
Thioredoxin	TRX
Peroxiredoxin	PRX
Glutathione transferase	GST



Maligna hipertermija kod svinja – stres sindrom

Maligna hipertermija (MH)

definicija

- Maligna hipertermija (MH) je relativno retko **nasledno oboljenje svinja** koje može dovesti do uginuća životinja – **tačkasta mutacija Ryr-1 gena** (kodira građu kalcijumovih kanala)
- Bolest se javlja kod prijemčivih svinja nakon izlaganja različitim potencijalnim stresorima kao što su **transport, grupisanje**, jača fizička aktivnost, prašenje, parenje i sl.
- Može se otkriti sprovođenjem tzv. „**halotanskog testa**“

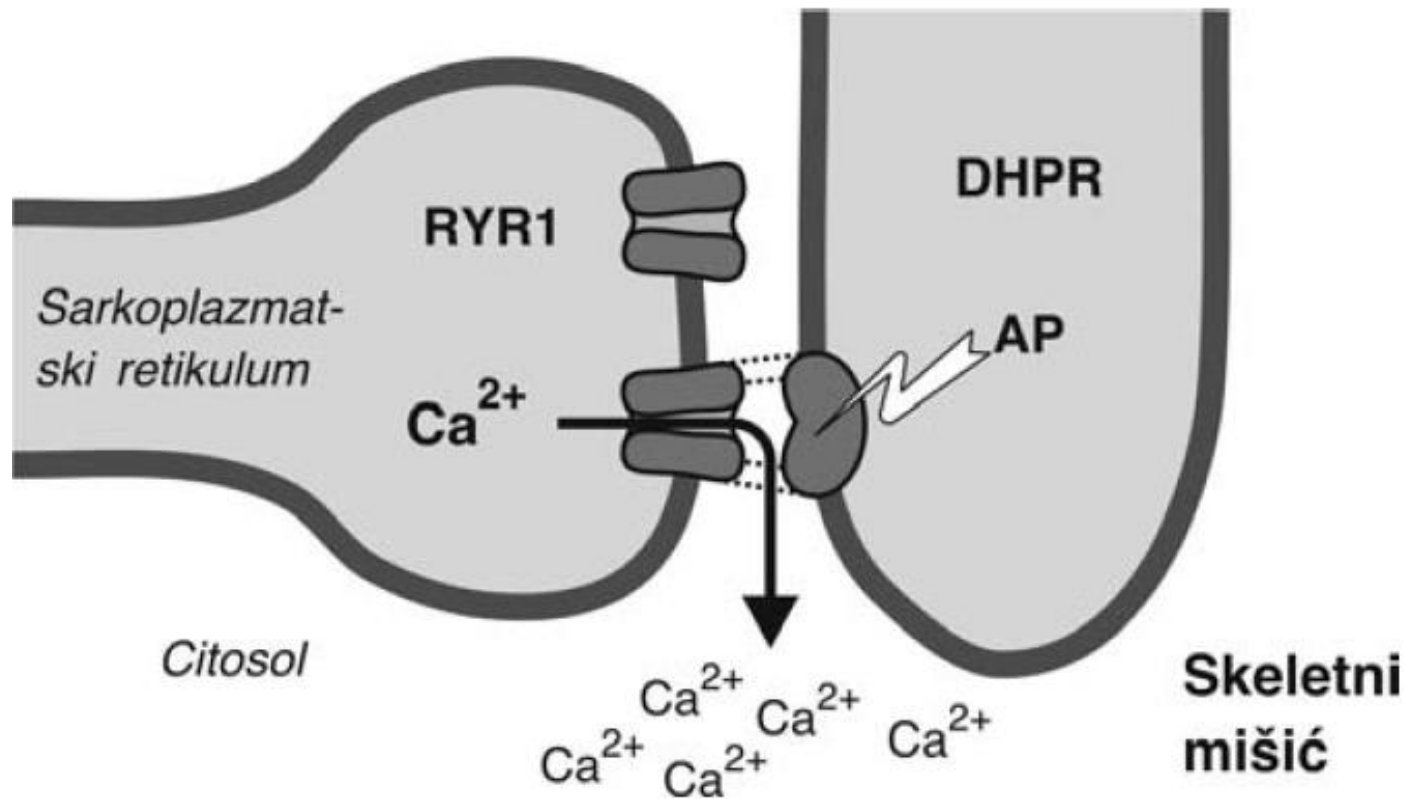
Rasna predispozicija:

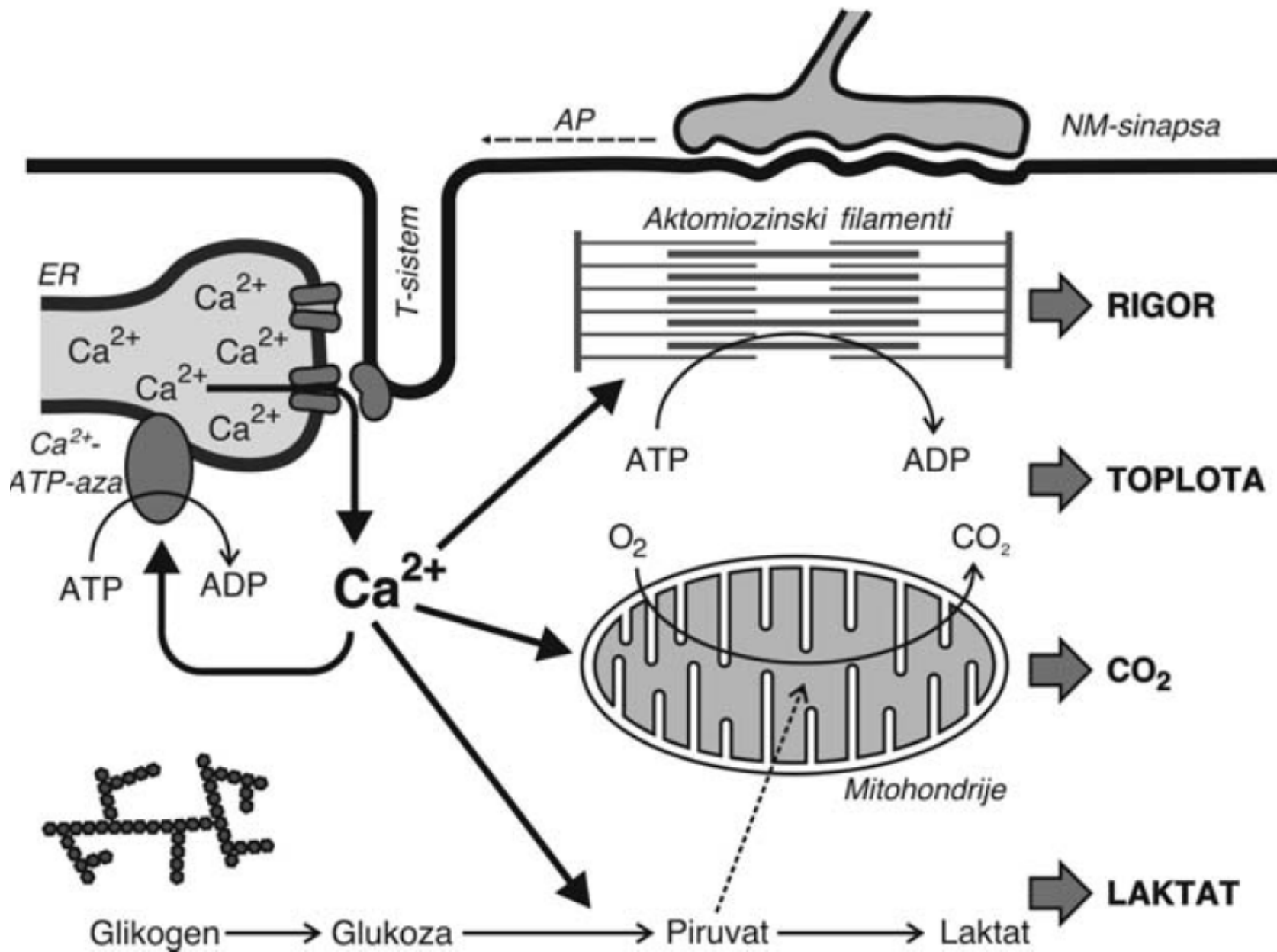
- Uglavnom javlja kod mesnatih rasa svinja, najčešće kod **landrasa, pietrenske rase, rase poland kina, i hempšira**
- Kod drugih mesnatih rasa svinja frekvenca mutiranog gena je znatno niža
- Pored genetske osnove, za započinjanje maligne hipertermije neophodno je **prisustvo stresogenih faktora**

Problem je u kalcijunskim kanalima SR

- Ryr-1 su kalcijumski kanali koji kod mutiranih jedinki omogućavaju **spontano i nekontrolisano isticanje kalcijumovih jona iz cisterni sarkoplazmatskog retikuluma u sarkoplazmu**
- Naročito je problematičnio što se posle završene kontrakcije ne zatvaraju u potpunosti!
- Tako ostaje **višak Ca za kontrakcije koje su nekontrolisane**

Predugo i previše slobodnog Ca!





Hipertermija

- Povećanja telesne temperature, koja može da poraste i na 45°C nastaje usled preterane aktivacije mehanizma mišićne kontrakcije i stvaranja velike količine toplote
- Nastanku hipertermije doprinosi i vazokonstrikcija perifernih krvnih sudova
- Ovako nastala hipertermija može da ošteti mišićne ćelije

Anaerobna glukoliza

- S obzirom na to da je koncentracija Ca jona u sarkoplazmi visoka, oni prelaze u mitohondrije kako bi se deponovali, pri čemu se zaustavljaju svi oksidativni procesi
- To dovodi do prelaska na **anaerobne metaboličke procese**, u toku kojih se glukoza razlaže do **mlečne kiseline** (laktata)
- Mlečna kiselina **snižava ćelijsku pH vrednost, a ona direktno oštećuje ćelijske membrane i denaturiše proteine**
- Zato, iz oštećenih ćelija laktat izlazi u cirkulaciju dovodeći do **laktoacidoze**
- Ovako nastala **metabolička acidoza** izaziva produbljeno i ubrzano Kusmaulovo disanje, koje progredira u disanje sa otvorenim ustima

Rabdomioliza

- Maligna hipertermija je praćena rabdomiolizom
- Rabdomioliza ili mišićna nekroza je oštećenje svih organela mišićnih vlakana i membrana
- Zbog toga nastaje izlazak mioglobina u krv - **mioglobinemija**
- Rabdomioloza je praćena ekskrecijom mioglobina urinom – **mioglobinurija**
- Usled mioglobinurije nastaju mioglobinski cilindri u bubrežnim tubulima koji mogu da izazovu **akutnu renalnu insuficijenciju**

Promene u krvi...

- U krvi je povećana koncentracija kreatina, kalijuma, neorganskih fosfata, mlečne kiseline (čak 25 puta), glukoze, adenozina (5 puta), a javlja se i porast aktivnosti kreatin kinaze
- Hiperkalijemija izaziva srčane aritmije, a može da dovede i do ventrikularne fibrilacije i smrti
- Najčešći uzrok uginuća životinja su **zastoj rada srca i metabolička acidoza**, jer pH vrednost krvi u terminalnoj fazi bolesti pada na 6,95

Klinička slika!

- Ukočenost mišića
- Tahikardija i tahipneja
- Kardiotoksični porast nivoa kalijuma u krvnom serumu
- Pregrevanje tkiva i eritem (koža)
- Jako povišena telesna temperatura (hipertermija)

Nekroza lumbalnih mišića – otežano stajanje i kretanje!



Skoro trenutno po uginuću
započinje rigor mortis!



Bledo i vodenasto meso!

- Neuobičajeno visok stepen postmortalne glukolize u mesu!
- Pojava tzv. „PSE“ mesa
 - Pale - bledo
 - Soft - mekano
 - Exudative - vodenasto
- Loš kvalitet mesa



Nasleđivanje i dijagnostika!

- Rianodin receptore-1 kodiraju dva alelna gena, jednog genskog lokusa, smeštena na hromozomu 6q12
- Kod svinja je utvrđeno da samo jedna tačkasta mutacija na položaju 1843. nukleotida, 5' regiona Ryr 1 gena izaziva malignu hipertermiju
- U pitanju je mutacija u redosledu nukleotida u kome je timin (T) zamenjen za citozin (C), što je dovelo do zamene cisteina (Cys) za arginin (Arg) u aminokiselinskom nizu kalcijumovih kanala

Nasleđivanje:

- Postoje tri genotipske varijante svinja koje se označavaju kao - NN, Nn i nn:
 - NN su dominantni zdravi homozigoti - normalne životinje
 - Nn su nosioci jedne kopije mutiranog gena i
 - nn su homozigotno recesivne životinje, koje izložene stresorima ispoljavaju sindrom

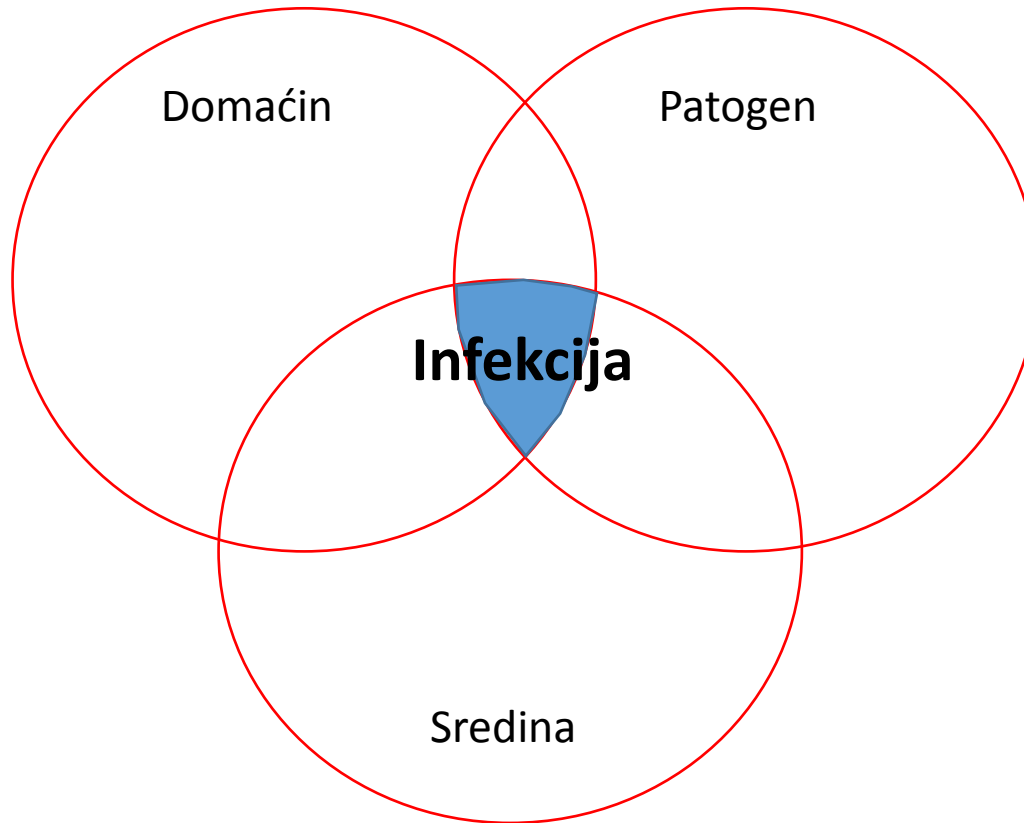
Halotanski gen

- S obzirom na to da MH može da započne gasoviti anestetik halotan, dugo vremena je gen koji je odgovoran za razvoj MH bio nazivan „halotanski gen“
- Test koji može da se koristi za brzo otkrivanje sumnjivih svinja je bilo izlaganje životinja anestetiku halotanu pomoću maske u trajanju od tri minuta
- Kod **nn svinja** javljala se **krutost nogu**, dok kod zdravih nije

PCR

- Halotanski test nije otkrivao postojanje heterozigotnih jedinki „prenosilaca“ bolesti, zbog čega se danas koriste DNK testovi koji se baziraju na lančanoj reakciji polimeraze - PCR (eng. *polymerase chain reaction*) sa pouzdanošću od skoro 100%
- Oni omogućavaju utvrđivanje sve tri genetske kombinacije:
 - dominantno homozigotnu (NN) neosetljivu na stres,
 - heterozigotnu (Nn), mogućeg prenosioca stres gena u uzgoju,
 - recesivno homozigotnu (nn), nosioca bolesti
- Životinje koje su nosioci mutiranog gena isključuju se iz programa za reprodukciju

Infekcija: faktori u patogenezi!



INFLAMACIJA



INFEKCIJA

- Nespecifičan odgovor organizma na endogene i egzogene štetne faktore
- Zaštitna reakcija organizma

- Uzročnik su mikroorganizmi
- Infekcija je reakcije organizma na delovanje specifičnog patogena

Znaci zapaljenja

Crvenilo (lat. *rubor*)

Otok (lat. *tumor*)

Toplota (lat. *calor*)

Bol (lat. *dolor*)

Gubitak funkcije (lat. *functio laesa*)

INFLAMACIJA



INFEKCIJA

OVO NIJE IGRA SEMANTIKE

Inflamacija je stereotipni odgovor i zato se smatra mehanizmom urođenog imuniteta, u poređenju sa adaptivnim imunitetom, koji je specifičan za svaki patogen

STERILNA INFLAMACIJA VS. INFEKCIJA

- Mrtve ćelije, kristali, proteinski agregati, toksini, ishemija, trauma
- Mehanički, nadražujući faktori, Ag
- Pluća - silicijum dioksid, azbest
- Giht
- Ateroskleroza
- Mikoorganizmi

IL-1 - Mf, endotelne ćelije

PODELA INFLAMACIJE PREMA TOKU I TRAJANJU

- Perakutna
- Akutna
- Subakutna
- Hronična – iz akutnog toka ili je bolest sama po sebi primarno hroničnog toka

Sistemiški efekti akutne inflamacije

- **Odgovor akutne faze je sistemska reakcija na akutnu inflamaciju**
- **U odgovor akutne faze ubrajaju se:**
 - Povećanje sinteze proteina akutne faze
 - Leukocitoza (udružena sa većim brojem nezrelih neutrofila),
 - Smanjenje koncentracije gvožđa i cinka u plazmi i
 - Povećanje koncentracije bakra (koja je izazvana povećanjem koncentracije ceruloplazmina),
 - Porast telesne temperature
 - Gubitak apetita
- Većina ovih promena javlja se u roku od nekoliko sati ili dana od početka zapaljenjske reakcije (odatle naziv odgovor akutne faze), a izazvana je proinflamacionim citokinima

Promene u krvnoj plazmi

- U toku inflamacije menja se odnos pojedinih plazmatskih proteina, koje sintetiše jetra i započinje intenzivna sinteza proteina akutne faze
- Koncentracija albumina se smanjuje usled:
 - njihovog izlaska iz dilatiranih i oštećenih krvnih sudova u perivaskularne prostore i
 - usled njihove smanjene sinteze u jetri

Promene u proteinima plazme

- Povećana sinteza proteina akutne faze dovodi do povećanja α 1-globulinske i α 2-globulinske frakcije
- β -frakcija može biti smanjena zbog izlaska transferina, β 1-globulina, u intersticijum
- Hronične zapaljenjske reakcije karakteriše uglavnom nepromenjena koncentracija albumina, neznatno povećana, ili čak nepromenjena koncentracija α -globulina, i povećana koncentracija γ -globulina

Proteini akutne faze

- U proteine akutne faze spadaju:
 - Haptoglobin (Hp)
 - Serum amiloid A (SAA)
 - α 1-kiseli glikoprotein (AGP)
 - Ceruloplazmin (Cp)
 - Creaktivni protein (CRP)
 - α 1-antitripsin
 - Fibrinogen
 - α 2-makroglobulin
- Pojačanu sintezu proteina akutne faze stimulišu citokini, posebno IL-1 i IL-6

Haptoglobin (Hp)

- α_2 -globulin (mm 85-120 kD), čvrsto se vezuje za **slobodni hemoglobin** (mm 64,5 kD) koji se oslobađa hemolizom eritrocita u toku zapaljenjske reakcije i hemolitičkih anemija
- Formirane komplekse otklanjaju ćelije monocitno - makrofagnog sistema
- Povišeni nivoi haptoglobina nađeni su u akutnim inflamacijama, posebno **bakterijske etiologije** (mastitisi, piometra), kao i u toku traumatskog retikulitisa i perikarditisa

Serum amiloid A (SAA)

- α 1-globulin (mm 11-12 kD) - pouzdan marker akutnih zapaljenjskih procesa (mastitisa) kod krava
- Indukuje povišenu aktivnost metalproteinaza
- Inhibira oksidativni prasak neutrofila
- Potpomaže fagocitozu i hemotaksu, i ima karakteristike slične citokinima

α 1-kiseli glikoprotein (AGP)

- Visoko glikozilovani protein MM 41-43 kD (45%),
- Kod goveda predstavlja jedan od glavnih proteina akutne faze
- Može da se koristi kao test za dijagnostikovanje mastitisa, mada su haptoglobin i serum amiloid A osetljiviji pokazatelji
- Sprečava agregaciju trombocita

Ceruloplazmin

- Sporo reagujući protein akutne faze (Mm 151 kD),
- Oksidaza krvi, važna u homeostazi bakra i gvožđa
- Sintetiše se u jetri i prenosi atome bakra, važne za sintezu citohrom oksidaze
- Kod goveda, molekul ceruloplazmina sadrži šest atoma bakra
- On je antiinflamatorna supstanca koja inhibira reakciju stvaranja superoksid radikala kao rezultat interakcije Cu^{2+} sa sulfhidrilnim (SH) grupama membranskih proteina
- Efekat delovanja Cp je izraženiji od efekta superoksid dismutaze i katalaze
- Ima i ulogu u sakupljanju slobodnih radikala kiseonika, nastalih u respiratornom prasku, što ga čini glavnim inhibitorom oksidacije lipida ćelijskih membrana

C-reaktivni protein

- **C-reaktivni protein** (pentamer, monomerna subjedinica - Mm 25 kD) je prvi otkriveni i prepoznati protein akutne faze (1930)
- Nađen je u serumu pacijenata obolelih od pneumokoknih infekcija
- Svoj naziv je dobio na osnovu toga što ima sposobnost da se veže za polisaharidnu C frakciju pneumokoka
- Učestvuje u uklanjanju nekrotičnih i apoptotičnih ćelija
- On pojačava i aktivnost neutrofila, ćelija monocitno - makrofagnog sistema i NK ćelija

Alfa-1 antitripsin

- **Alfa-1 antitripsin** je enzim (Mm 51 kD) koji ima sposobnost da inhibira veliki broj proteaza (tripsin, himotripsin, plazmin, elastazu, kolagenazu)
- Primarna uloga inaktivacija elastaze iz neutrofila
- Na taj način kontroliše zapaljenjski odgovor i stepen oštećenja tkiva

Alfa-2 makroglobulin

- **Alfa-2 makroglobulin** je protein velike molekulske mase (840 kD), koji vezuje proteaze oslobođene iz fagocita ili bakterija i na taj način ih inhibira
- Ovom svojom osobinom reguliše inflamaciju i oštećenje tkiva

Fibrinogen

- Određivanje koncentracije fibrinogena (heksamerni protein molekulske mase 340 kD) zajedno sa sedimentacijom eritrocita, predstavlja najčešće korišćeni nespecifični marker tkivnog oštećenja i inflamacije
- Koncentracija fibrinogena raste naročito u slučajevima zapaljenjskih procesa bakterijske etiologije

METABOLIČKE PROMENE U INFLAMACIJI

- Negativan bilans azota

Proinflammatorni citokini IL-1, IL-6, TNF stimulišu

- PG- lizozomalni enzimi u mišićima - proteini - AK - PAF, Ig
- Kortikotropni oslobađajući faktor - ACTH - glukokortikosteroidi - proteoliza u mišićima, jetra - sinteza proteina
- Kateholamini, somatotropin - hiperglikemija - insulin
- Hipertermija ubrzava metaboličke procese
- Anoreksija- sporedni efekat inflamacije (IL1 i INF α)
- Poremećaj metabolizma vode i elektrolita

ISHOD AKUTNE INFLAMACIJE

1. Kompletna regeneracija – histološki i funkcionalno

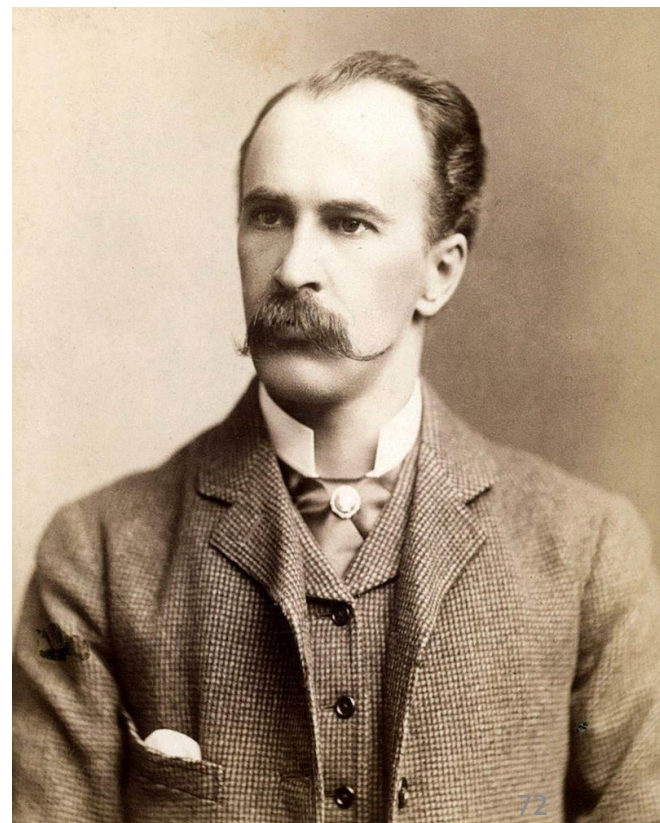
2. Fibroza

- obimna destrukcija tkiva praćena velikom količinom fibrinskog eksudata
- slaba regenerativna sposobnost tkiva

3. Obrazovanje apcesa

4. Prelazak u hroničan tok

„Čovečanstvo ima samo tri velika neprijatelja:
groznicu, glad i rat i od ovih daleko najveća,
daleko najstrašnija je **groznica**„ (*Villiam
Osler*) 1849.-1919.



GROZNICA PIREKSIJA (lat. *Febris*)



Pojačano stvaranje a smanjeno odavanje toplote

FILOGENETSKI NAJSTARIJI ODGOVOR DOMAĆINA NA
INFLAMACIJU

Groznic (lat. *febris*)

- Filogenetski veoma star odgovor makroorganizma na zapaljenjski proces, koji se javlja, kako kod nižih organizama, tako i kod sisara
- Izazivaju je proinflamacioni citokini (IL-1, IL-6, TNF i IFN), koje sintetišu aktivirani makrofagi u toku akutne inflamacije
- Ova jedinjenja predstavljaju tzv. **Endogene pirogene**

Endogeni pirogeni

- Oni deluju na termosenzitivne neurone u preoptičkim jezgrima hipotalamusa stimulišući sintezu prostaglandina (najverovatnije PGE2, PGF2 α i PGI2)
- Prostaglandini povećavaju nivo podešenosti „termostata“ centra za termoregulaciju, a time i telesnu temperaturu

GROZNICA PIREKSIJA (lat. *Febris*)

Opšte delovanje febre

- Intenziviranje metabolčkih procesa
- Suprimira rast mikroorganizama, replikaciju virusa i rast tumora
- Glikoliza i proteoliza
- CNS – razdražljivost

GROZNICA

PIREKSIJA (lat. *Febris*)

- Smanjenje visceralne perfuzije – pojačana cirkulacija ka mišićima i koži da bi se rasporedila toplota
- Drhtanje – pojačane mišićne kontrakcije – stvaranje toplote
- Onemogućeno odavanje toplote – periferna vazokonstrikcija, smanjeno znojenje, naježenost dlake

GROZNICA PIREKSIJA (lat. *Febris*)

FAZE GROZNICE

1. Stadium incrementi

2. Stadium acmes ili fastigium

3. Stadium decrementi

• *Crisis* – naglo opadanje T

• *Lysis* – postepeno opadanje T

GROZNICA PIREKSIJA (lat. *Febris*)

TIPOVI FEBRE

Febris continua - stalna febra

Febris remittens - povratna septična groznica

Febris intermittens - febra koja se javlja na mahove

Febris inversa - jutarnja T viša od večernje

Febris recurrens - pojava febre nakon nekoliko dana normotermije