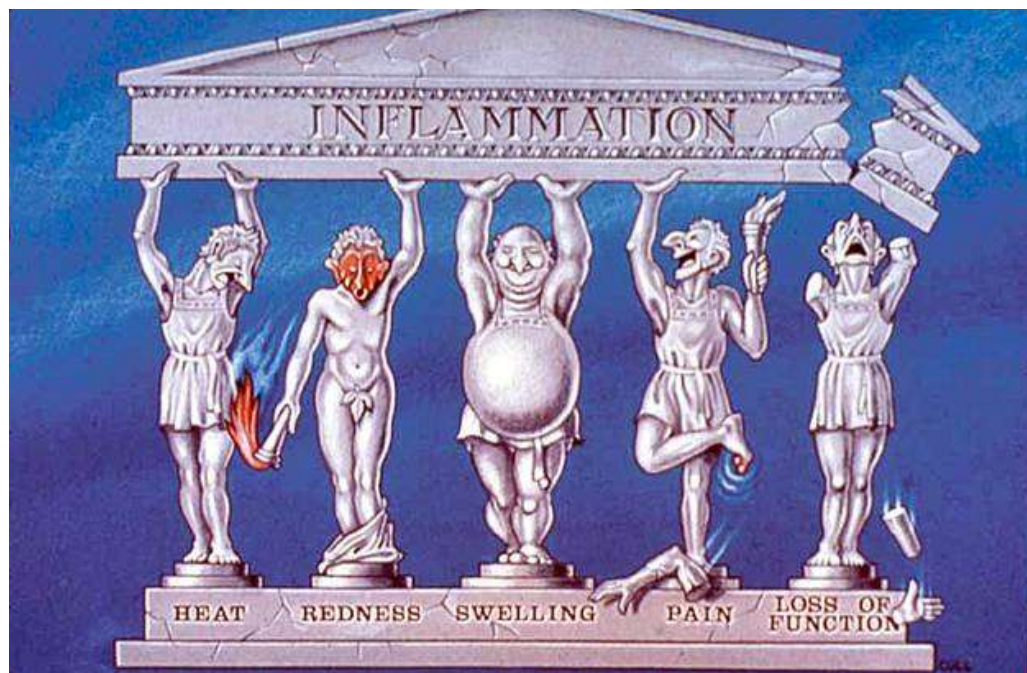


ПАТОФИЗИОЛОГИЈА ЗАПАЉЕЊА И ИНФЕКЦИЈЕ



Проф. др Зорица Јовановић
Катедра за Патолошку
физиологију

Садржај предавања

- Инфекција (дефиниција)
- Подела инфекција
- Механизми инфекција (бактеријских, вирусних, гљивичних)
- Ток и исход инфекције
- Реакција домаћина на инфекцију
- Синдром системског инфламаторног одговора
- Дефиниција сепсе и са сепсом повезаних синдрома
- Дефиниција запаљења
- Етиологија и патогенеза акутне запаљенске реакције
- Медијатори запаљенске реакције
- Улога ћелија у акутном запаљењу
- Исход акутног запаљења
- Хронично запаљење

Инфекција

Дефиниција:

Инфекција (*lat. infectio - отровати*) представља присуство и размножавање инфективних узročника у организму човека.

Извори микроорганизама:

- Ендогени (условно патогени микроорганизми)
- Егзогени: човек (болесник, клицоноша), животиње

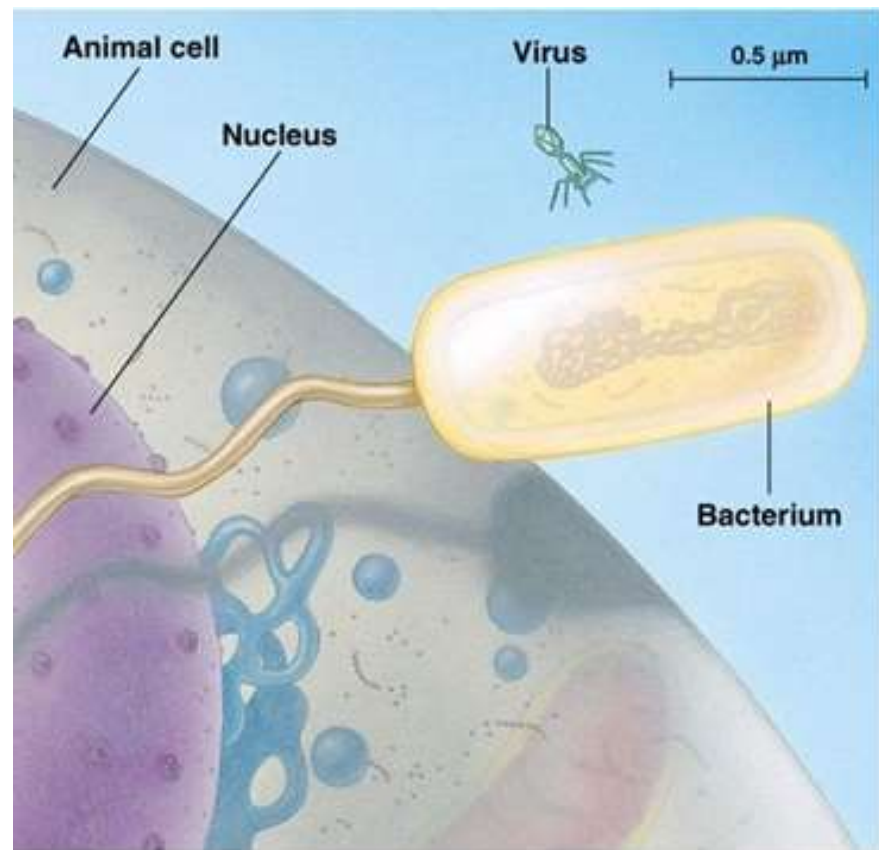
Путеви преношења:

- Директни контакт
- Индиректни пут (ваздух, храна, вода, вектори, плацентарно)

Инфекција

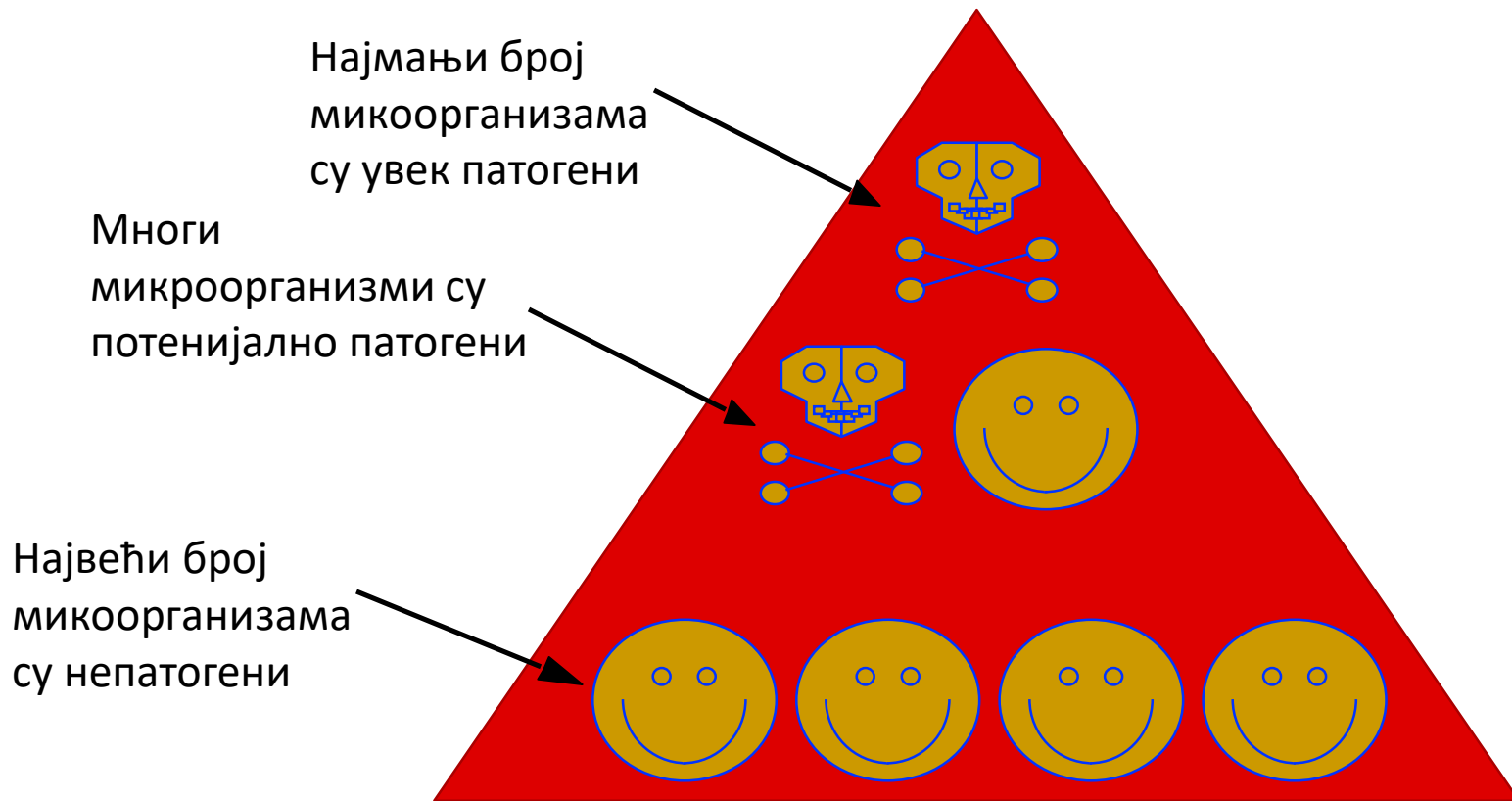
- подела-

- **Према врсти узрочника:**
бактеријске, вирусне,
паразитарне, гљивичне
- **Према распрострањености:**
локалне, фокалне и опште
- **Према клиничкој
симптоматологији:** манифестне,
инапарентне, латентне
- **Према току:** акутне, субакутне,
хроничне



Подела инфективних узрочника према патогености

- Непатогени
- Потенцијално патогени (опуртинистички)
- Патогени



Инфекције

- карактеристике микроорганизама-

- **Инвазивност:** способност продирања у организам, ширење и размножавање у разним ткивима
- **Патогеност:** генетски условљена особина микроорганизама да доведу до патолошког поремећаја и узрокују појаву болести
- **Вирулентност:** степен патогености микроорганизма (квантитет). Промењива је
- **Токсичност:** способност производње егзо (протеини) и ендотоксина (комплекси липополисахарида)

Фактори вируленције

- **Фактори адхеренцији** (помажу остваривање контакта инфективног узрочника са ћелијама домаћина)
- **Фактори инвазивности** (продукти инфективних узрочника који омогућују њихово ширење у организму домаћина: ензими, фактори који слабе одбрамбене способности организма)
- **Токсини**

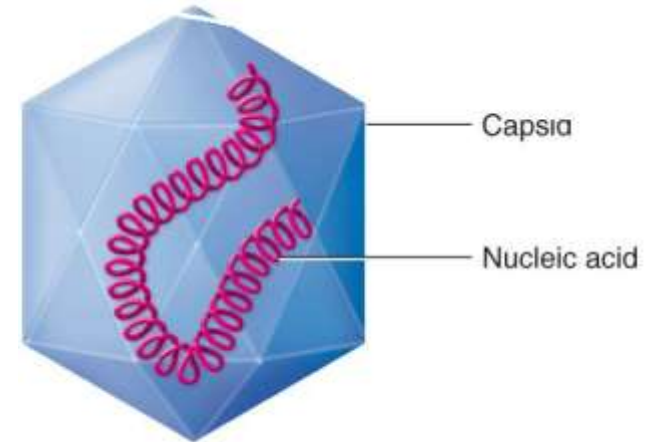
Механизми вирусних инфекција

Вириси су обавезни интраћелијски паразити

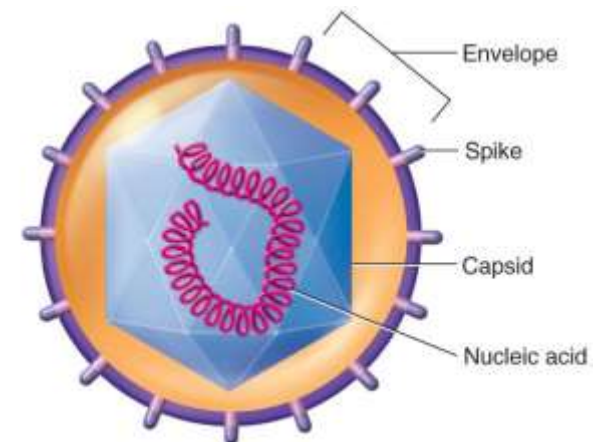
Величина вируса се креће од 25 до 300 nm

Грађа вирусне честице:

- **Минимални вирус:** вирусни геном, DNK или RNK и протеински омотач (капсид)
- **Вирус са омотачем:** вирусни геном, капсид и вирусни омотач
- Поседују специфичне површинске вирусне протеине (лиганде) који се вежу за мембранске рецепторе домаћина.
- Зрела, инфективна екстрацелуларна вирусна честица-**ВИРИОН**.



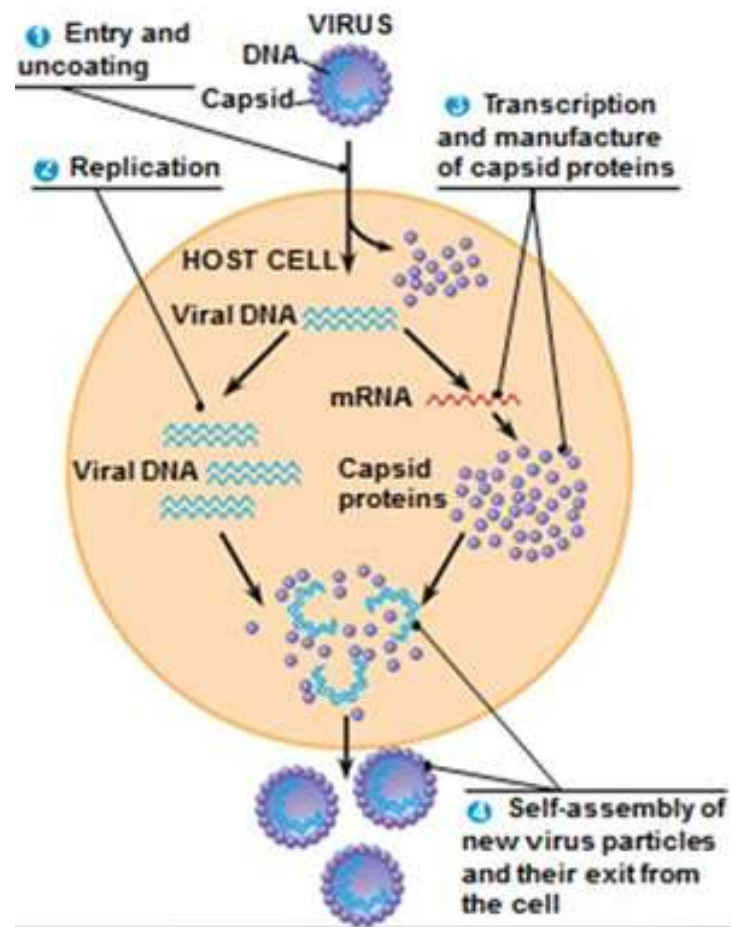
(a) Naked Nucleocapsid Virus



(b) Enveloped Virus

Репликативни циклус вируса

- Адсорпција: везивање за ћелију
- Пенетрација: улазак у ћелију
- Декапсидација: ослобађање НК
- Репликација ДНК
- Транскрипција иРНК
- Транслација протеина
- Морфогенеза вируса: склапање честица
- Излазак вируса из ћелије домаћина



Механизми вирусних инфекција

Последице умножавања вируса у ћелији домаћина:

- **Цитоидне (литичке) реакције:** директно оштећење ћелије
- **Дуготрајне (перзистентне) инфекције:** умерено благи (неcitoидни вируси)
- **Малигна трансформација ћелије:** туморски (онкогени) вируси

Пример: **Epstein Barr virus (EBV)** може се понашати као цитоидни, неcitoидни и трансформишући.

Бактеријске инфекције

Фактори адхеренције

интеракција *рецептора* и *лиганда*

Специјализоване бактеријске структуре: фимбрије, флагеле, липотеихоична киселина

Фактори инвазивности

Ензими који омогућују продор патогеног узрочника у околно ткиво

Антифагоцитни фактори: капсула бактерија (менингокок)

Токсини

- **Егзотоксини:** Грам + бактерије
- **Ендотоксини:** Грам - бактерије

Гљивичне инфекције

Најчешће се јављају опортунистичке микозе:

- Кандидијаза
- Аспергилоза
- Криптококоза

Фактори инвазивности *Candida albicans*:

- **адхезини**
- стварање **ензима** и **токсина** - олакшавају ширење гљивица
- стварање **биофилма**
- **диморфизам** (морфолошка промењивост гљивица)
- **мале метаболичке** потребе гљивица

Стадијуми инфекције

- Инкубациони (латентни)
- Продромални
- Манифестни
- Стадијум регресије болести
- Завршни

Исход инфекције

Чиниоци који одређују исход инфекције:

- 1. Инфективни агенс**
- 2. Домаћин**

ИСХОД:

- Оздрављење
- Хронична болест
- Клицоноштво
- Сепса
- Смртни исход

Реакција домаћина на инфекцију

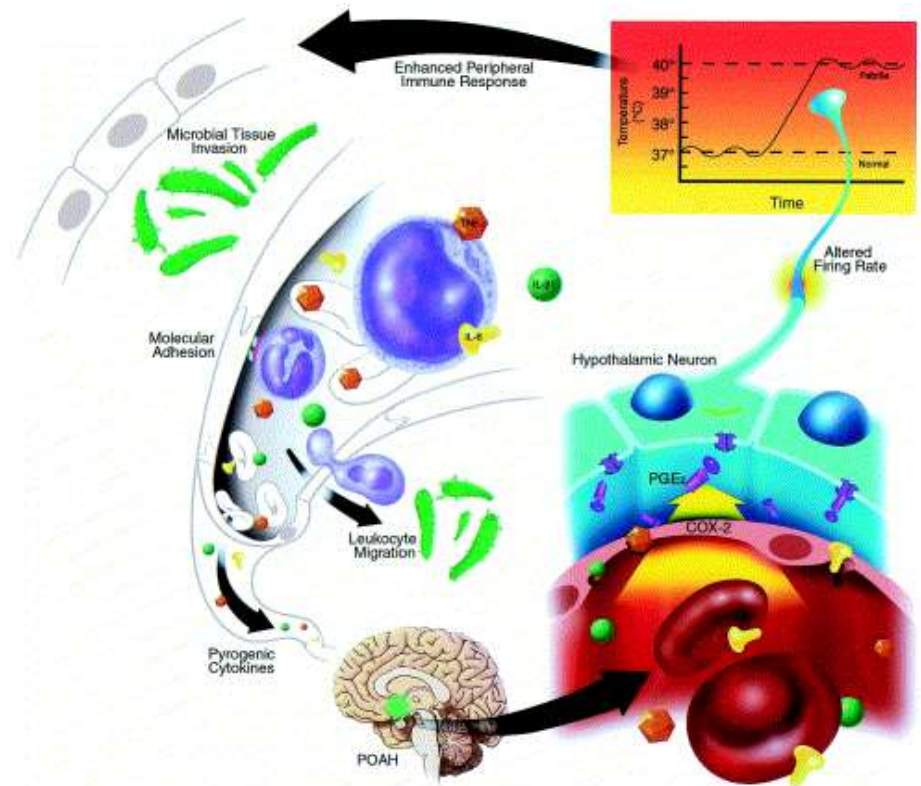
- Запаљењска реакција
- Општи поремећаји
 - Грозница (ендогена хипертермија)
 - Промене протеина плазме
 - Промене крвних елемената

Реакција домаћина на инфекцију -Грозница (ендогена хипертермија)-

Ендогени пирогени: $\text{TNF}\alpha$, IL-1, IL-6 - ослобађају се из мононуклеусних фагоцитних ћелија

Ендогени пирогени → синтеза PG E_2 у термосензитивним неуронима хипоталамуса → ендогена хипертермија

Центар за терморегулацију се налази у преоптичкој ареји предњег хипоталамуса



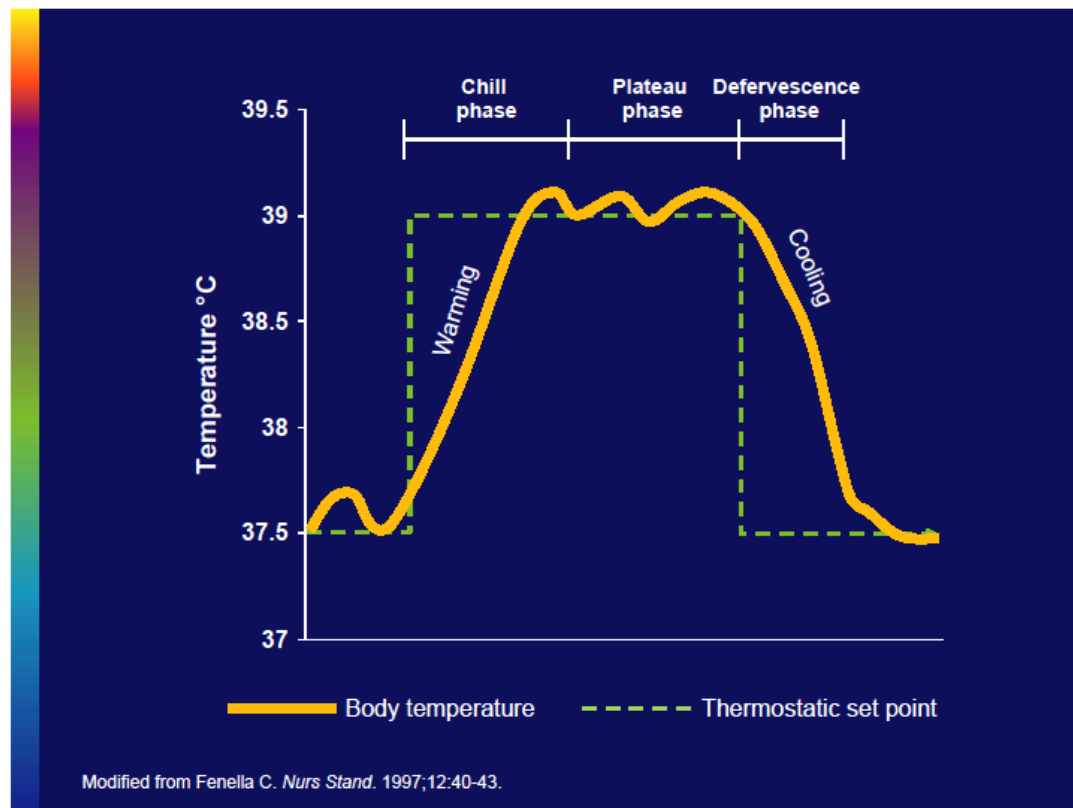
Патогенеза грознице

Терморегулациони центар у хипоталамусу подешен на виши ниво:

- хемијска термогенеза - убрзање метаболичких процеса
- физичка термогенеза – повећање мишићног тонуса и мишићне контракције
- смањена термолiza (одавање тополоте)

Стадијуми грознице

1. *Stadium incrementi* – стадијум пораста телесне температуре
2. *Stadium fastigii (stadium acmes)*
3. *Stadium decrementi* – стадијум снижавања температуре



Поремећаји функције органа код грознице

- тахикардија (8-12min/°C)
- тахипнеја (2-3min/°C)
- смањена секреција у дигестивном тракту
- повећана синтеза ендогених пирогена и вазодилатација у ЦНСу
- повећана синтеза хормона (катехоламина, тиреоидних хормона, глукагона, хормона раста)

Реакција домаћина на инфекцију

- промене протеина плазме-

1. Промене протеина плазме:

Акутна инфекција:

- протеини акутне фазе запаљења ↑
- албумини ↓
- γ глобулини (непромењени)

Хронична инфекција:

- γ глобулини ↑
- албумини непромењени
- протеини акутне фазе запаљења- непромењени

Протеини акутне фазе запаљења

C-reaktivni protein (CRP) ствара се у јетри под дејством IL-6.
Позитивни реактант акутне фазе запаљења

Фибриноген-позитивни реактант акутне фазе запаљења

Прокалцитонин: повећава код **бактеријских инфекција** и **септичних стања**

Биомаркер сепсе: **пресепсин** - слободни фрагмент CD14 који се налази у плазми после активације макрофага у току бактеријских инфекција

Реакција домаћина на инфекцију

-Промене крвних елемента-

Леукоцити

Акутна бактеријска инфекција - леукоцитиза (неутрофилија)
"помак у лево"

Вирусна инфекција—лимфоцитоза

Паразитарне инфекције—еозинофилија

Леукопенија: исцрпљење резерви или депресија костне сржи

Тромбоцити

Тромбоцитопенија (код тежих инфекција) дисеминована
интраваскуларна коагулација (DIC)

Еритроцити

У хроничној инфекција—хипохромна (поремећена уградња гвожђа)

Реакција домаћина на инфекцију

Седиментација еритроцита

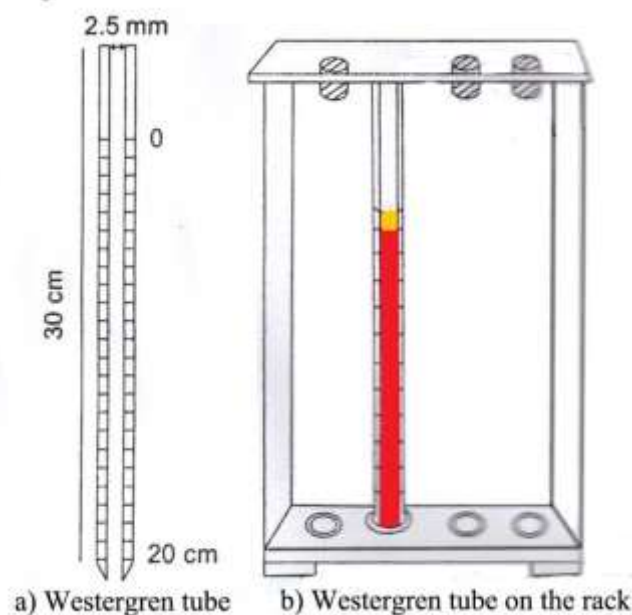
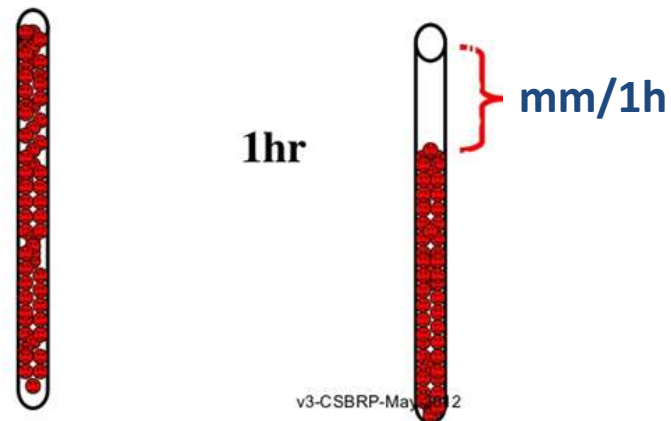
Нормалне вредности:

Мушкарци: 2-10 mm/1h

Жене: 2-15 mm/1h

Акутне бактеријске инфекције-
убрзана: повећана концентрација
протеина акутне фазе.

Хроничне инфекције-убрзана (мање у
односу на акутне инфекције):
повећана концентрација γ глобулина и
анемија.



Синдром системског инфламаторног одговора (SIRS)

Дефиниција:

Губитак локалне контроле инфекције или прекомерно активирана реакција са системском "поплавом" запаљенских медијатора (цитокина и других медијатора) покреће генерализовану реакцију—**Синдром системског инфламаторног одговора (SIRS)**

SIRS – 2 или више од следећих клиничких знакова:

- температура $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$
- фреквенца срца $> 90/\text{мин}$
- фреквенца дисања $> 20/\text{мин}$
- $\text{pCO}_2 < 32\text{mmHg}$
- леукоцити $> 12 \times 10^9/\text{l}$ или $< 4 \times 10^9/\text{l}$

СЕПСА – **SIRS** са инфекцијом

СЕПТИЧНИ ШОК- сепса праћена хипотензијом (сistolни артеријски притисак $< 90\text{ mmHg}$)

Етиологија сепсе

Бактерије најчешће изазивају сепсу

- Грам (-) бактерије најчешће
 - Грам (+) бактерије могу бити узрочници
 - Гљивице
-
- Сепса се најчешће јавља код деце, старих, имунодефицијентних особа, хроничних болесника мада се може јавити код свакога

Запаљење (*inflammatio*)

Дефиниције:

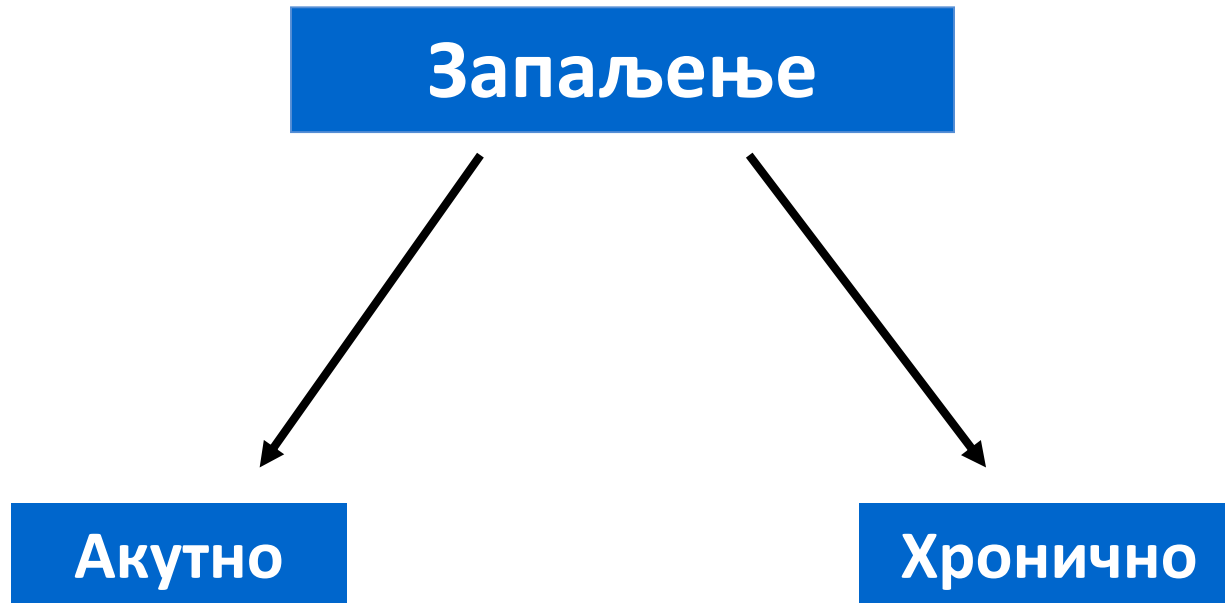
- **Одбрамбена** реакција организма на оштећење или штетне факторе
- **Неспецифична**, стереотипна и предвидива реакција
- Основна реакција **живог** организма на оштећење
- **Витална** реакција
- Циљ је да се уништи или уклони штетни фактор и врати оштећено ткиво у нормалну функцију и морфологију

Етиологија запаљења

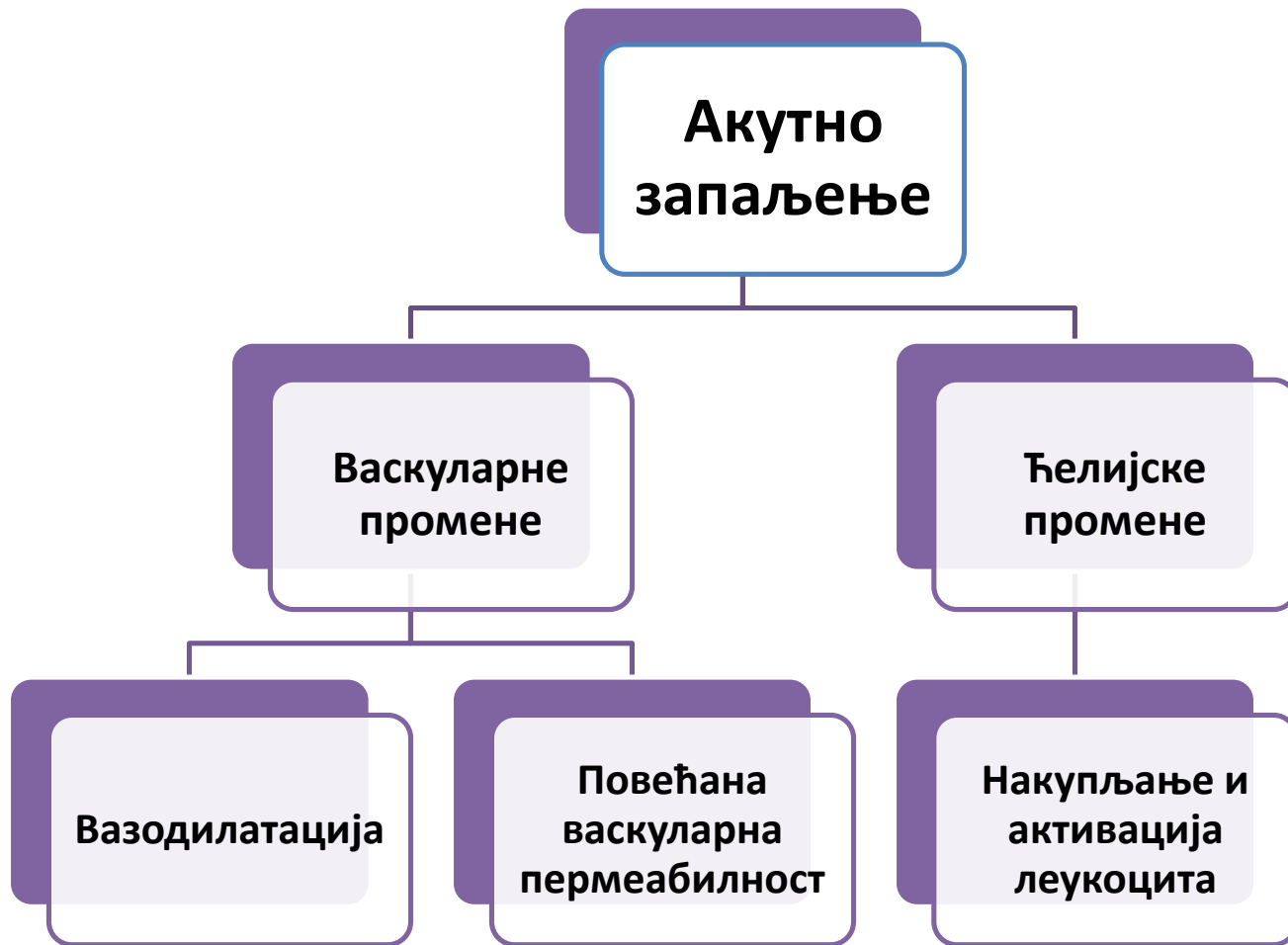
Узрочници (егзогени и ендогени):

- **Инфекције**
- Механички, термички, хемијски фактори и радијација
- Некроза ткива
- Страна тела
- Имунски одговор

Акутно и хронично запаљење се разликују по дужини трајања и по облику инфламаторних ћелија

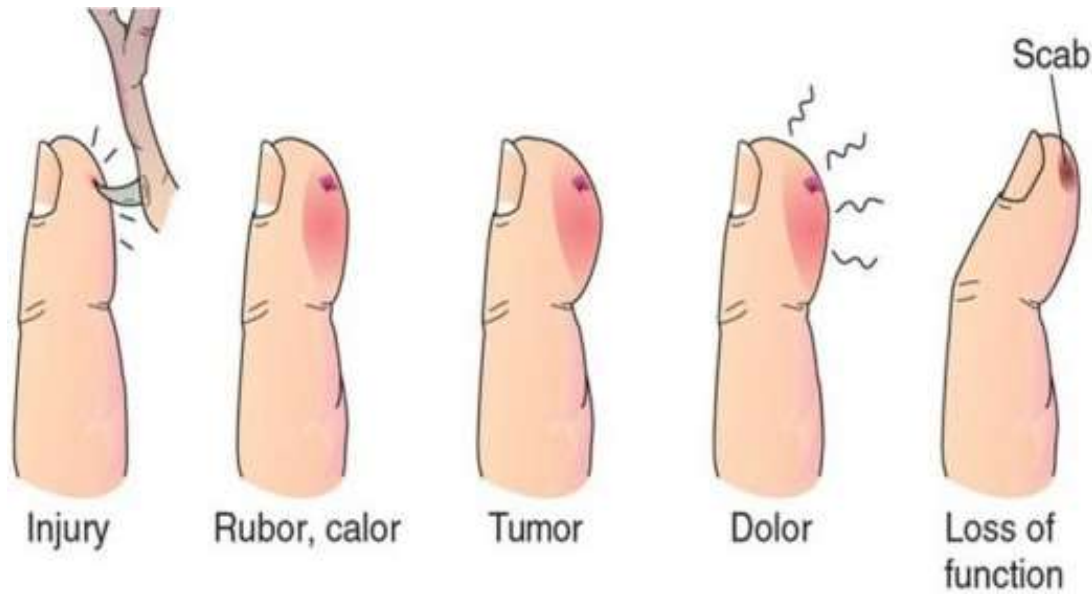


Акутна запаљењска реакција



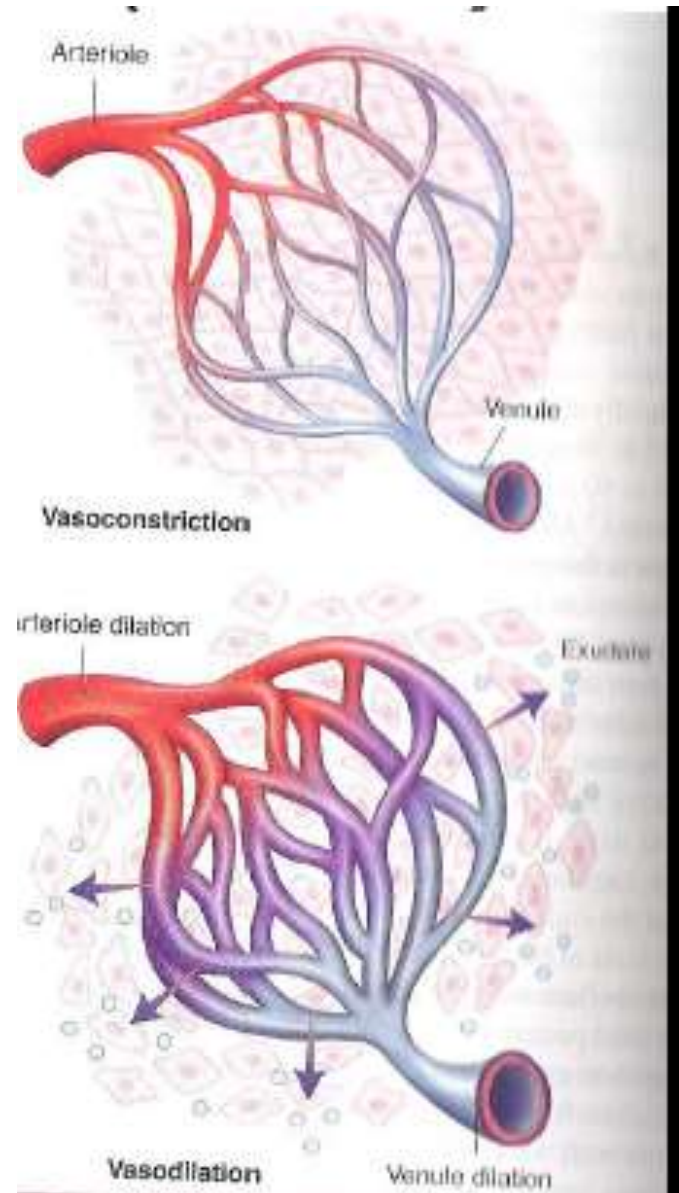
Основне локалне манифестације акутног запаљења

- rubor (црвенило)
- calor (пораст локалне температуре)
- tumor (оток)
- dolor (бол)
- functio laesa (поремећај функције)



Васкуларни одговор у запаљењу

- Пролазна вазоконстрикција (секунде)
- **Вазодилатација** (артериоле, венуле; минуте)
- Повећана васкуларна пермеабилност
- **Ексудат**: садржи велику количину протеина и доста ћелија.



Медијатори запањенске реакције

Преформирани медијатори (одговорни за рану фазу):

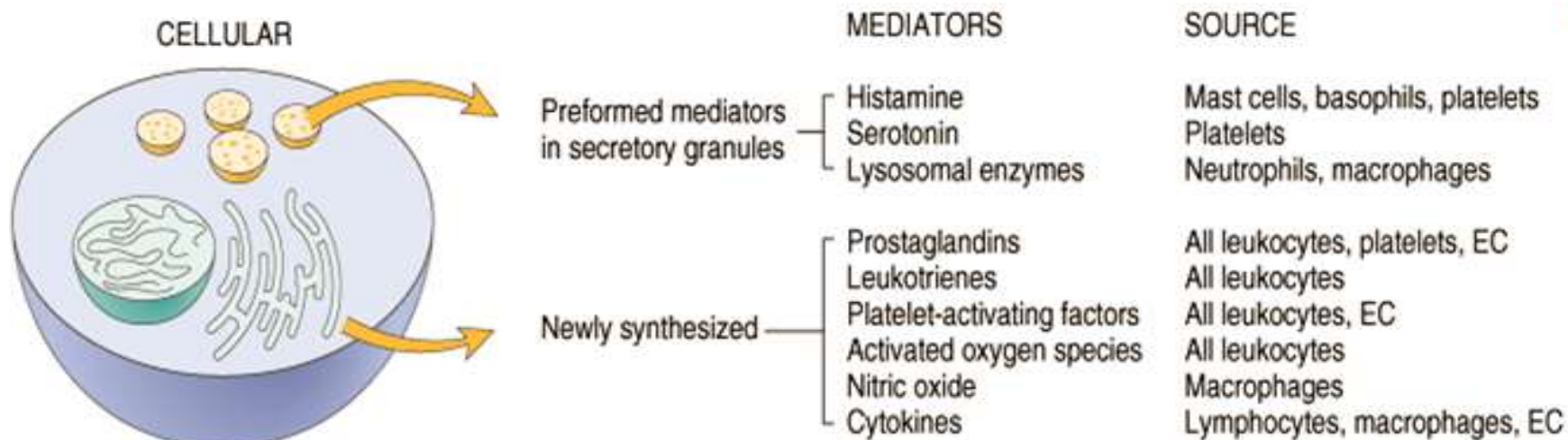
- **Хистамин** (мастоцити, базофилни леукоцити, тромбоцити): вазодилатација и повећана пермеабилност крвних судова
- **Серотонин** (тромбоцити) вазодилатација и повећана пермеабилност крвних судова

Новосинтетисани медијатори (одговорни за касну фазу):

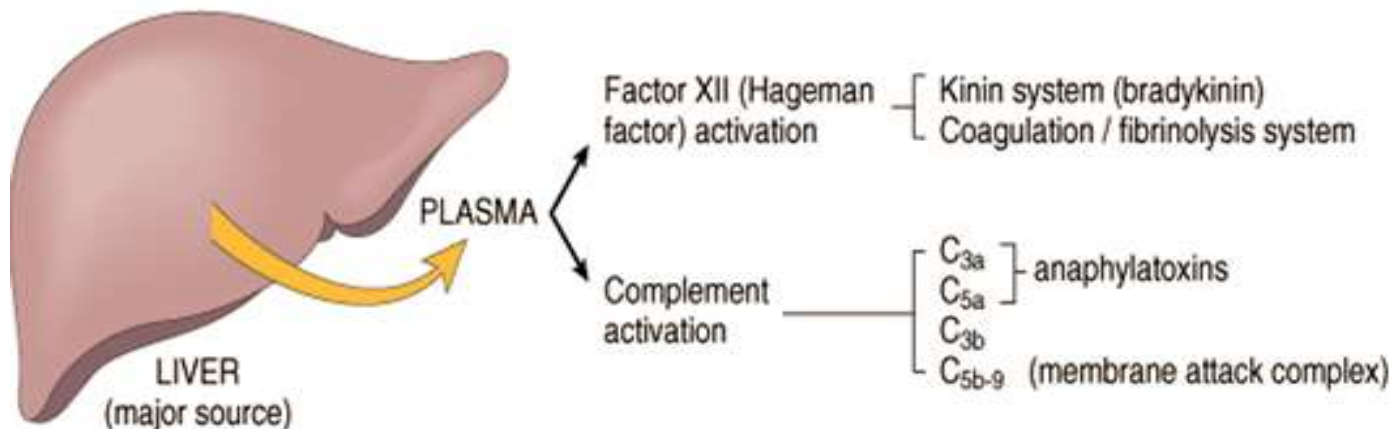
простагландини, леукотријени, цитокини, реактивни облици кисеоника, азотни оксид

Медијатори запаљенске реакције

1.



2.



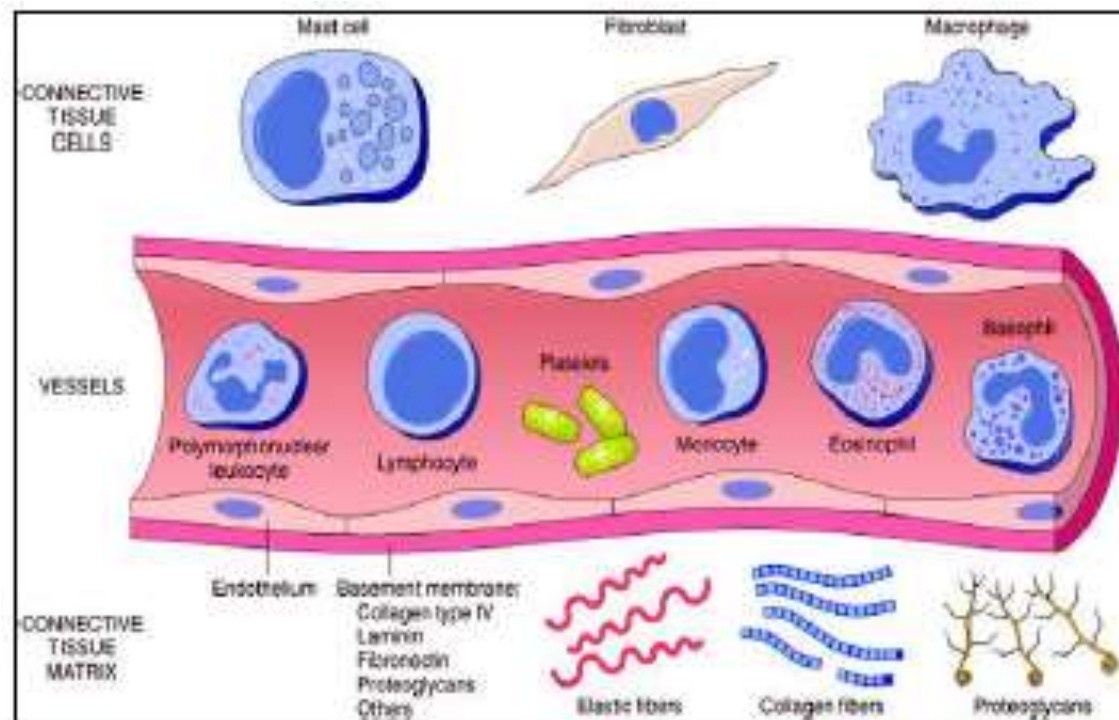
Ћелијска и ткивна реакција у акутном запаљењу

Ћелије у крвном суду:

- Леукоцити
- Тромбоцити
- Ендотелне ћелије

Ћелије у везивном ткиву:

- Мастоцити
- Макрофагне ћелије
- Фибробласти



Компоненте
екстрацелуларног матрикса

Ћелијска реакција у акутном запаљењу

1. Неутрофилни леукоцити:

- Прва линија одбране
- Јављају се у првих 24 сата, имају кратак полуживот
- Функције: фагоцитоза



2. Моноцитно-макрофагне ћелије:

- Замењују неутрофилне леукоците после 2-3 дана
- Имају дужи полуживот
- Функције: фагоцитоза, производња инфламаторних цитокина, презентација и процесовања антигена, припрема ткива за репарацију.



Macrophage



Ћелијска реакција у акутном запаљењу

3. Лимфоцити:

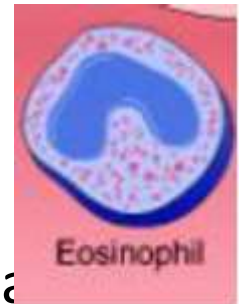
- Доминантне ћелије у хроничном запаљењу, код вирусних инфекција и неких бактеријских инфекција



4. Еозинофилни леукоцити:

- код акутног и хроничног запаљења
- код паразитарних инфекција

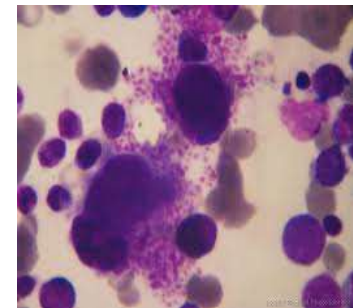
Функције: фагоцитоза (слаба) и производња антихистамина



5. Базофилни леукоцити: хистамин

6. Тромбоцити

- медијатори запаљења (серотонин, тромбоксан А), као и материје потребне за коагулацију



Селектини и интегрини у миграцији леукоцита

1. Маргинација леукоцита
2. Котрљање (*rolling*) леукоцита
3. Адхезија леукоцита
4. Трансендотелна миграција леукоцита

Улога селектина и интегрина у миграцији леукоцита

Селектини

Интегрини



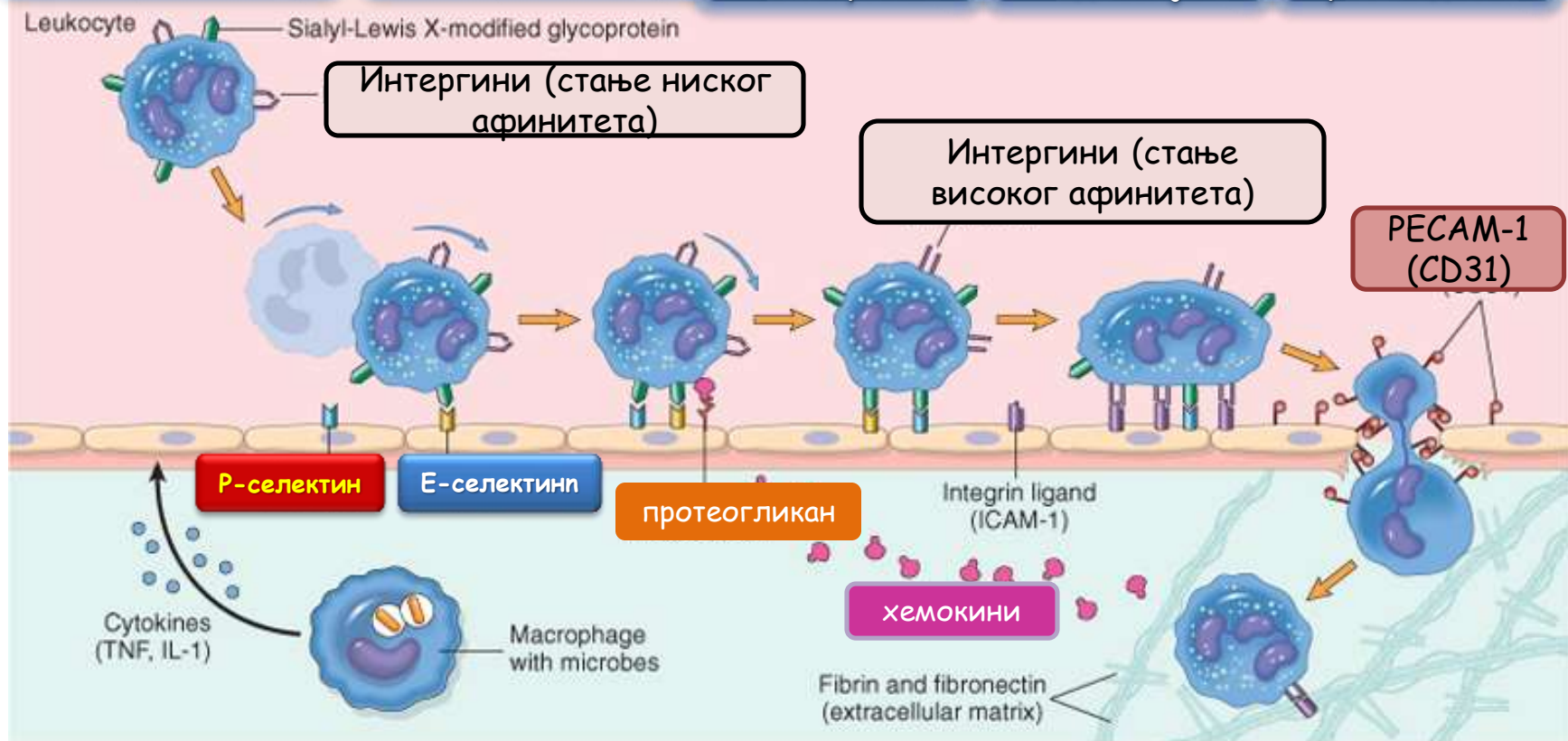
Маргинација

Котрљање

Активација
интегрина

Стабилна
адхезија

Миграција
кроз ендотел



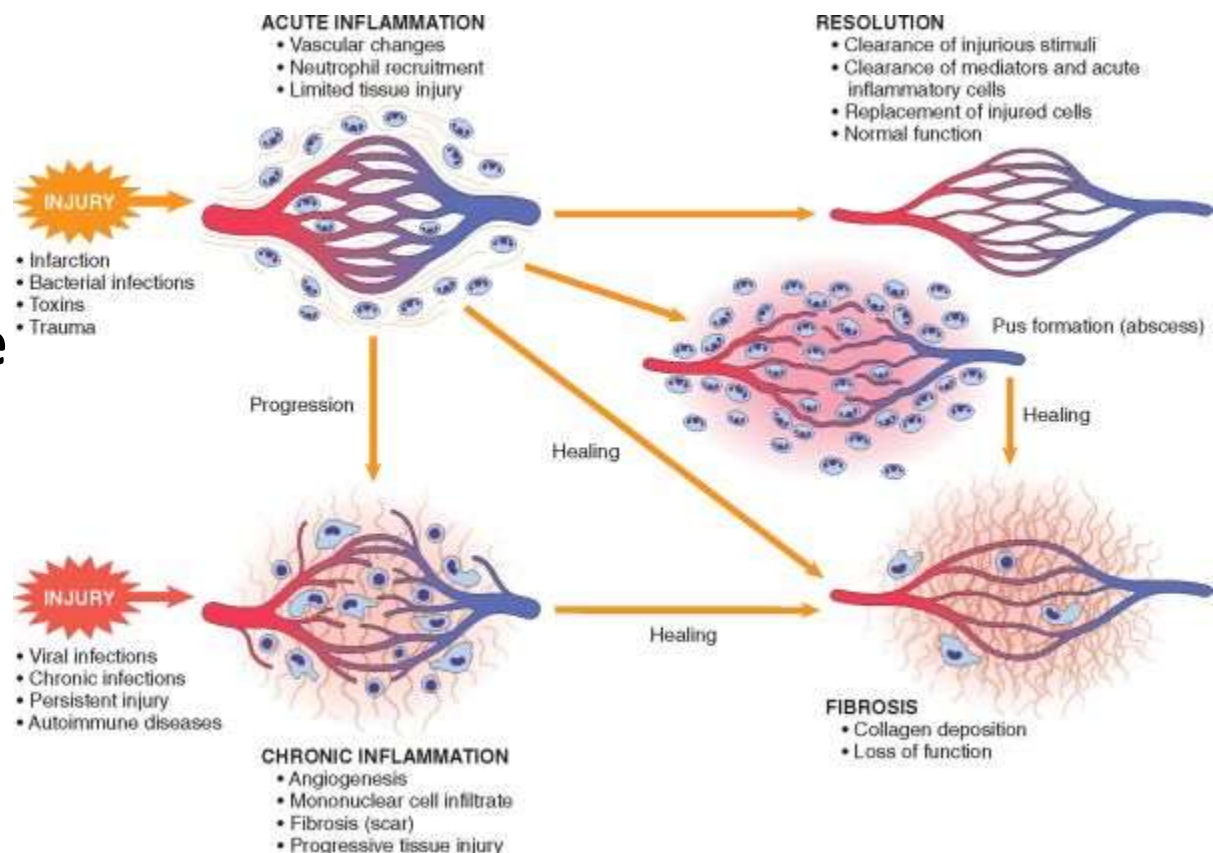
Исход акутног запаљења

1. Резолуција

2. Организација
(ожилјак)

3. Хронично запаљење

4. Компликације



Хронично запаљење

- Постепени настанак, слабији интензитет, дужи ток (неколико недеља, месеци)
- Настаје из акутног запаљења или као *de novo* proces

Карактеристике:

- **пролиферативни** процеси
- ћелије: **моноцитно/макрофагне ћелије, лимфоцити, плазмоцити**
- деструкција ткива
- репарација оштећеног ткива фиброзним ткивом (ожиљак) и ангиогенеза

Узроци хроничног запаљења

- **Перзистентне инфекције**
 - Нпр. *Mycobacterium tuberculosis* изазива туберкулозу
- **Продужено излагање потенцијалним токсичним агенсима**
 - нпр. силицијум диоксид узрокује силикозу
- **Аутоимуност**
 - реуматоидни артритис, мултипла склероза
- **Реакције преосетљивости**
 - бронхијална астма

Облици хроничног запаљења

1. Хронично агрануломатозно запаљење

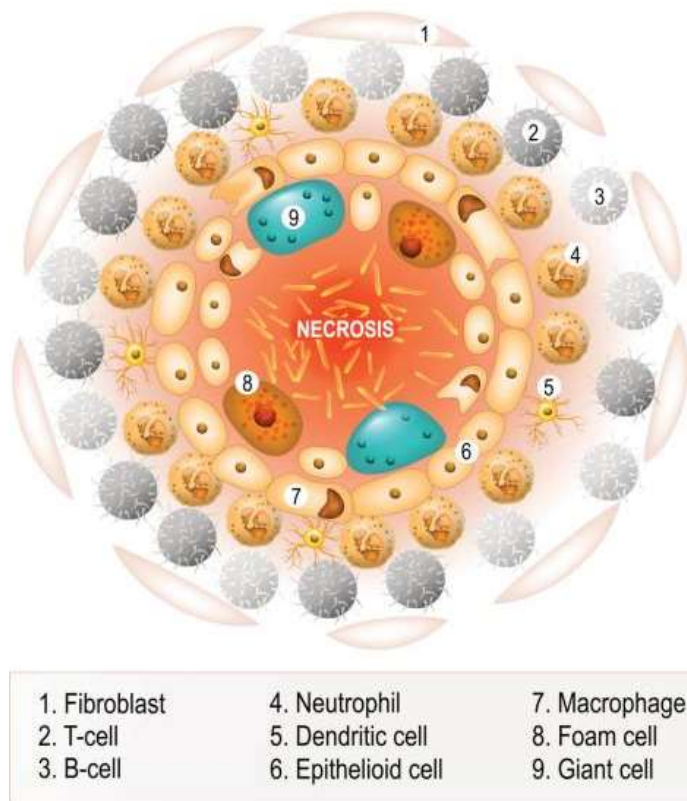
(бронхијална астма, реуматоидни артритис, Кронова болест, алкохолни хепатитис)

2. Хронично грануломатозно запаљење (настају грануломи)

(туберкулоза, лепра, сифилис, силикоза, страна тела, саркоидоза)

Грануломатозно запаљење

- Настаје услед присуства агенса који се не могу уклонити или посебно резистентних узročника
- Групице измењених макрофага (**епителоидне** и **џиновске ћелије**) окружене **лимфоцитима** и **фибробластима-грануломи**
- **Епителоидне** ћелије: активирани макрофаги, велике ћелије са обилном, бледом пенастом цитоплазмом
- **Џиновске** настају фузијом макрофага, периферно постављена једра



Гранулом

Хемијски етиолошки фактори

Проф. Др Зорица Јовановић
Катедра за Патолошку физиологију
Факултет Медицинских наука Крагујевац

Садржај предавања

- Основни појмови из токсичности
- Фактори токсичности
- Дистрибуција токсина
- Биотрансформација токсина
- Дејство токсина на ћелију
- Екскреција токсина
- Интоксикација етанолом
- Интоксикација никотином
- Интоксикација тешким металима (олово и жива)
- Змијски ујед
- Хроничне интоксикације

Интотоксикације

Подела:

- Ендогене интотоксикације
- Егзогене интотоксикације

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

Токсини

- Супстанце **намењене људској употреби** (храна и њени адитиви, лекови, козметички и хигијенски препарати)
- Супстанце које **нису за људску употребу** (производи који се користе у домаћинству, индустријске хемикалије, непрехрамбене и нелековите биљке)

Доза токсина

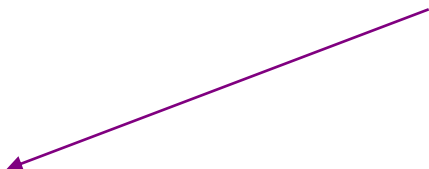
- Отрови углавном немају медицинску употребу у било којој дози
- Парацелзијус: "... све је и лек и отров, само их доза раздваја..."
(***DOSIS SOLA FACIT VENENUM***)
- Најчешћи узроци акутних тровања су лекови

ДОЗА



ЭФЕКАТ

ДОЗА



ТОКСИЧНА



ЛЕТАЛНА

LD_{50} мера акутне токсичности неке супстанце

Подела егзотоксина

- **Неоргански** (Hg, Pb, As, Cd)
- **Органски**
 - биљни
 - животињски
 - бактеријски токсини
 - гљива
 - веноми

Подела токсина према хемијској природи

- Киселине
- Базе
- Метали
- Органске супстанце, итд.

Подела токсина према дејству на циљне органе

- Крвни отрови
- Нервни отрови
- Хепатотоксични отрови
- Нефротоксични отрови

Најчешћа тровања хемијским материјама

- лекови
- пестициди
- индустријски гасови
- корозиви
- органски
- отровне гљиве и биљке
- акохоли
- дроге

Токсична дејства лекова

1. Токсичност услед предозирања (појачање фармакодинамских ефеката)

2. Токсичност у ужем смислу (хемијски реактивни метаболити):

а) оштећење ДНА

- Цитотоксични алкилирајући агенси (мелфалан, циклофосфамид, хлорамбуцил) \Rightarrow лимфоми и леукемије
- Циклофосфамид \Rightarrow карцином мокраћне бешике

б) оштећење протеина и липида (смрт ћелије)

Акутна тровања лековима

- Психофармаци (неуролептици, анксиолитици, антидепресиви, психостимуланси, халуциногени): углавном бензодиазепини → стимулација инхибиторне неуротрансмисије, ГАБА)
- парацетамол
- лекови за кардиоваскуларне болести (β блокатори, блокатори Са канала)
- опиоиди
- антиепилептици
- антихистаминици
- антидијабетици итд.

Органотоксичност лекова

Јетра:

- хепатична некроза-парацетамол
- хепатитис-халотан
- цироза- хронична употреба алкохола

Нефротоксичност:

- Промена јачине гломеруларне филтрације (нестероидни антиинфламаторни лекови смањују, АЦЕ инхибитори повећавају)
- Алергијски нефритис (нестероидни антиинфламаторни лекови и антибиотици (metacillin))
- Хронични нефритис (дуготрајна употреба нестероидних антиинфламаторних лекова и парацетамола)

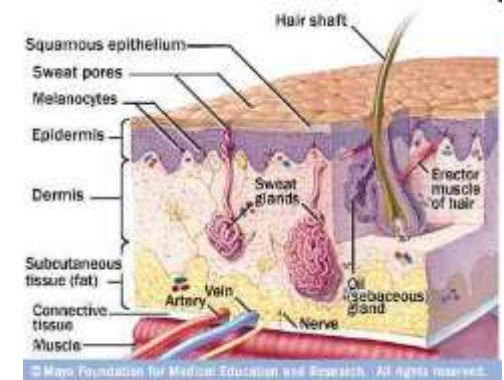
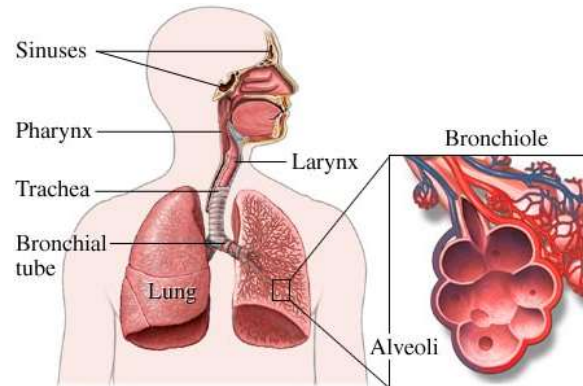
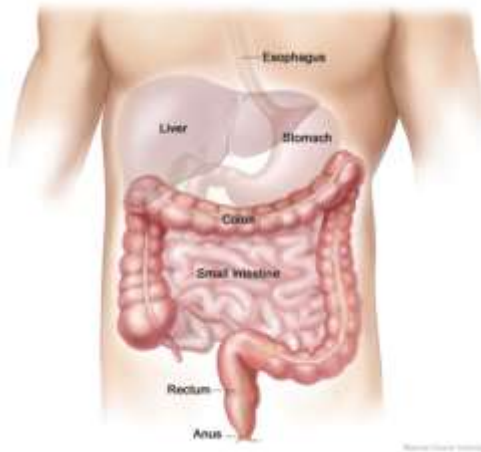
Токсикокинетика

Токсикокинетика:

1. Апсорпција
2. Дистрибуција
3. Метаболизам
4. Екскреција

Пут уласка токсина

- Дигестивни пут
- Респираторни пут
- Кожа
- Очи
- Угризи и убоди
- Парентералне инјекције



Дистрибуција токсина

- Физичке и хемијске особине токсина
- Концентрација токсина у крви и ткивима
- Циркулација
- Афинитет токсина за поједина ткива
- Морфолошке баријере организма

Биотрансформација хемијских материја

- Детоксикација
- Биоактивација

Реакције I фазе

- Реакције оксидације (помоћу ензима из групе **цитохром P450** зависних монооксигеназа, углавном у јетри)
- Реакције редукције
- Реакције хидролизе

Реакције II фазе

Реакције коњугација (углавном са глукуронском киселином)

Биотрансформација

Липосолубилна супстанца
(токсин)

Хидросолубилна супстанца
(метаболит)

Метаболизам

- 1) Смањена биолошка активност
- 2) Повећано излучивање

I. фаза
(оксидација)

Метаболити

Биоактивација
Детоксикација

Поларност

II. фаза
(синтеза)

Метаболити

Детоксикација

Величина

Јонизација

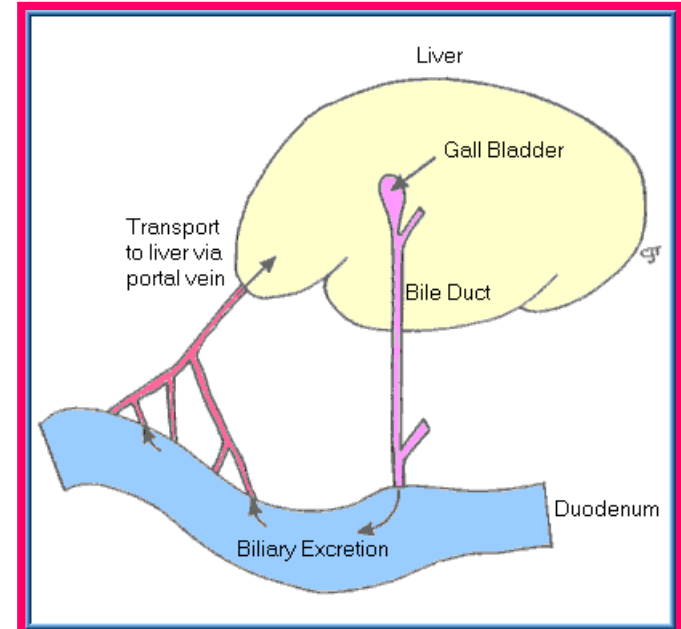
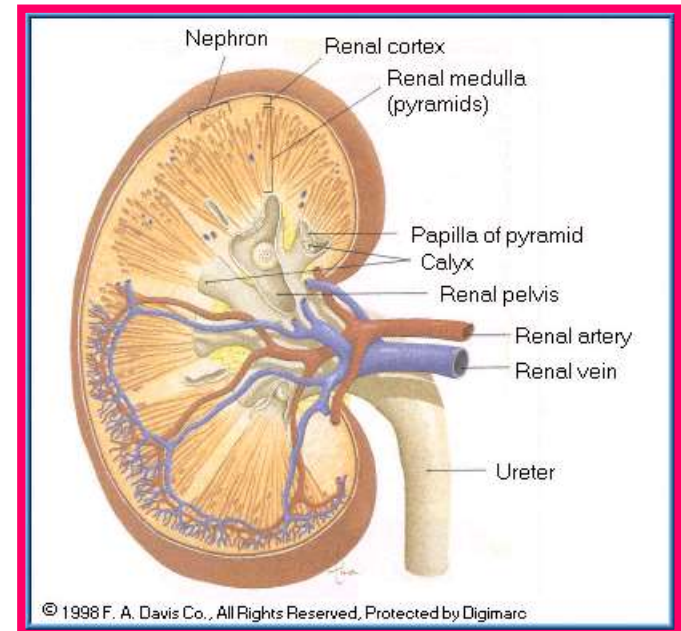
Повећана растворљивост
у води

Повећана способност
излучивања

Екскреција токсина



- бубрези
- жуч (фецесом)
- респираторни тракт
- кожа и секрет (зној, сузе, млеко)



Токсични ефекти на ћелијском нивоу

Протеини – главна мета токсичног деловања

- **Ензими** (инхибиција или активација)
- **Рецептори**
- **Јонски канали**
- **Транспортни протеини** (хемоглобин)
- **Хормони**
- **Антитела**
- Други механизми: реакције са DNA/RNA, липидима, оксидативни стрес, поремећај интраћелијске хомеостазе Ca^{2+} , утрошак АТРа, гликолиза,...

Инхибиција ензима дејством токсина

1. Реверзибилна (нековалентна веза)
2. Иреверзибилна (ковалентна веза)

Пример:

Инхибиције ацетилхолинестеразе
органофосфатима (пестициди, инсектициди)

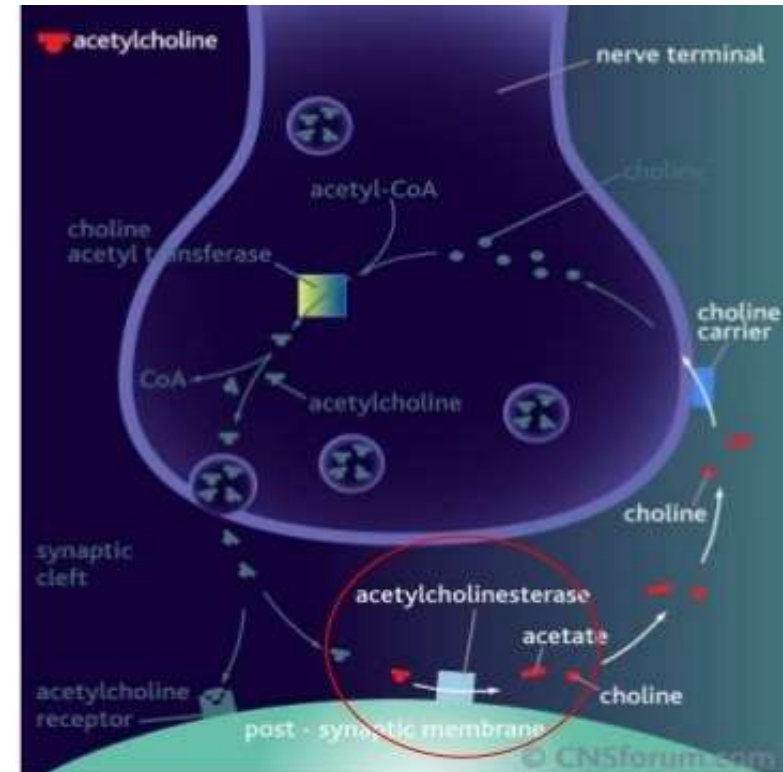
Мускарински ефекти

Никотински ефекти:

Симпатикусне ганглије

Неуромишићна спојница

Централни токсични феномени



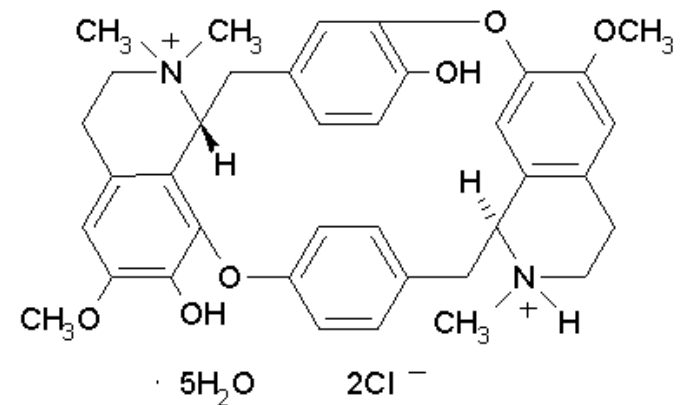
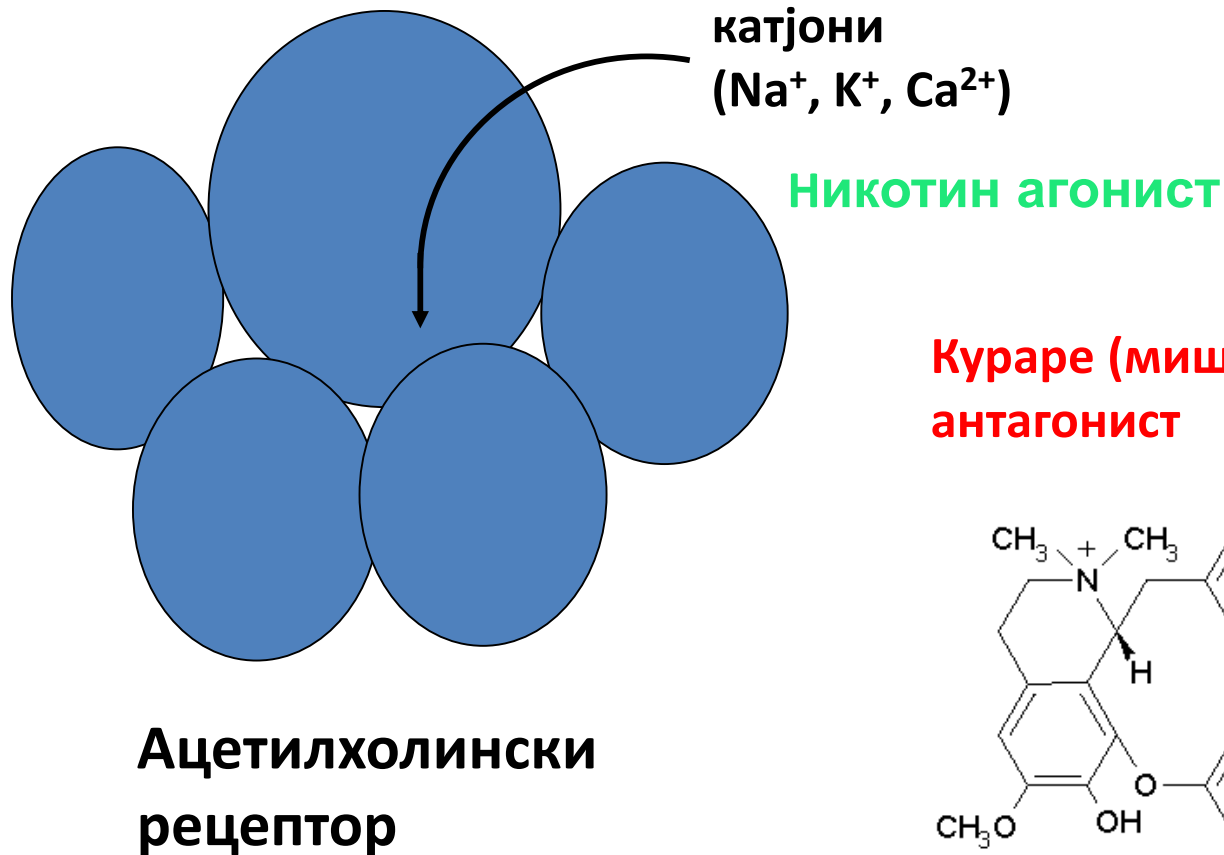
Активација и инхибиција ензима дејством лекова

- Индукција цитохрома P450 (Omeprazol, Fenitoin ...)
- Инхибиција цитохрома P450 (Cimetidin, Ciprofloksacin, Erithromicin ...)

Блокада рецептора токсином

Пример:

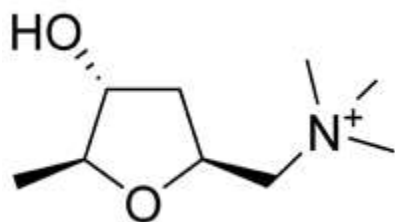
Кураре (алкалоид) блокира никотинске холинергичке рецепторе



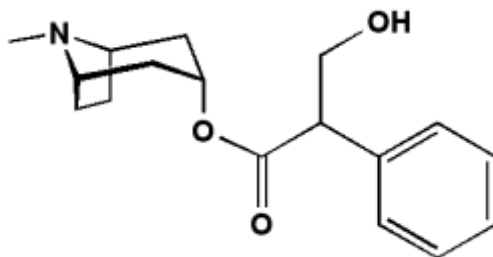
Токсини који делују преко G-протеин зависних рецептора

- ПРИМЕР: **мускарински холинергички рецептор** везан за G-протеин

— агонист: **мускарин**



— антагонист: **атропин**



Токсини који делују преко јонских канала

Блокатори Na^+ канала

Тетродотоксин

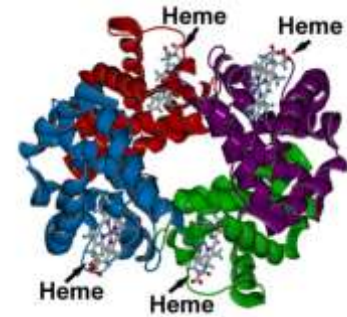
Сакситоксин

Токсини који повећавају пропустљивост Na^+ канала

Batrachotoxin



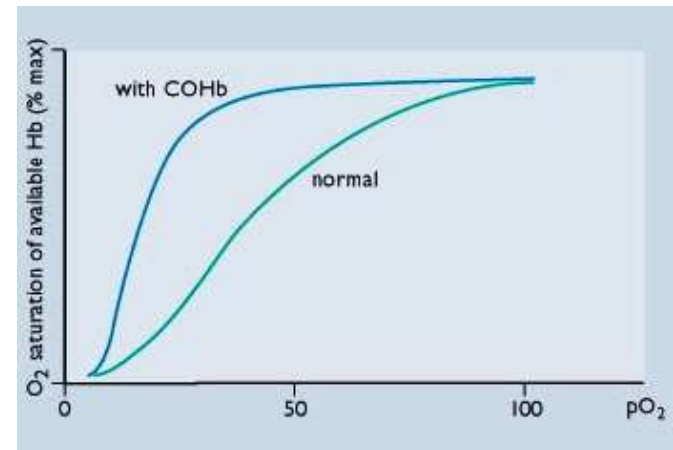
Токсини који делују преко транспортних протеина



Пример: **угљен моноксид**

Везује се за хемоглобин

Има 200 пута већи афинитет за хемоглобин од кисеоника.



Угљен моноксид – карбоксихемоглобинемија

Нитирити - метхемоглобинемија

**Онемогућена дистрибуција
кисеоника до ткива**

АНОКСИЈА

Интотоксикација етанолом

- Етанол се апсорбује једноставном дифузијом
- 25% етанола се апсорбује у желуцу
- 75% етанола се апсорбује у танком цреву

Апсорпција зависи од:

- Циркулације у дигестивном тракту
- Моталитета танког црева
- Присуства хране у желуцу

Метаболизам алкохола

- Биотрансформација етанола: у јетри
- **Алкохолна дехидрогеназа**- примарни ензим (у цитоплазми).
Оксидише етанол у ацеталдехид са редукцијом NAD^+ у NADH .
- Други путеви за разлагања алкохола:
 - микрозомални етанол оксидишући систем (**МЕОС**) у глатком ендоплазматском ретикулуму
 - **каталаза** систем (у пероксизомима, најмање значајан).
- Сва три пута за продукт имају **ацеталдехид** (који ацеталдехид дехидрогеназа оксидише у ацетат са стварањем NADH)
- Ацетат је нетоксичан , може да се активира у асeтил CoA у скелетним мишићима и другим ткивима.

Метаболизм алкоголя

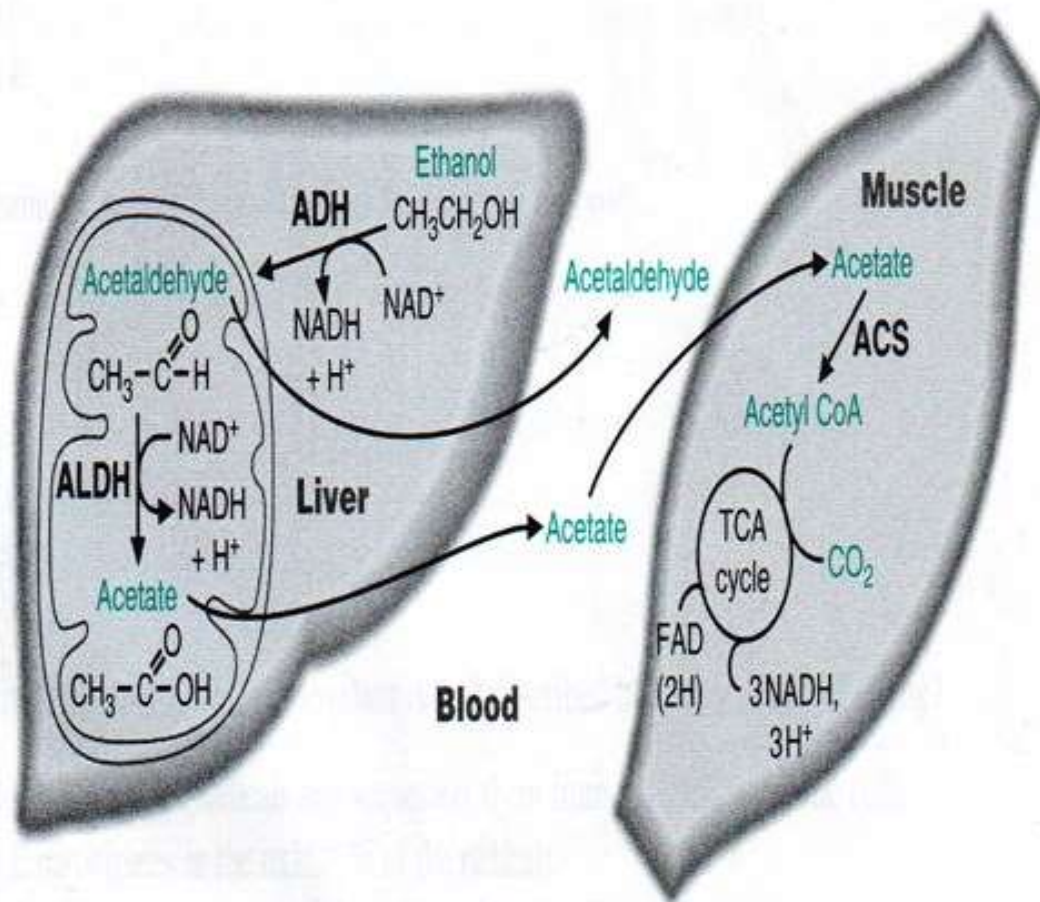


Fig. 25.1. The major route for metabolism of ethanol and use of acetate by the muscle. (ADH, alcohol dehydrogenase; ALDH, acetaldehyde dehydrogenase; ACS, acetyl-CoA synthetase).

Патофизиолошке последице

- Накупљање масти у јетри: повећана синтеза масних киселина, инхибиција њихове разградње, инхибиција синтезе липопротеина и повећане мобилизације масних киселина из масног ткива
- Хипогликемија: инхибиције глуконеогенезе
- Дефицит витамина Б групе
- Повећана концентрација слободних радикала у ћелији и то тако што изазива њихово повећано стварање и умањује њихово уклањање из ћелије
- Акутне и хронична хепатична порфирија могу бити покренуте или погоршане уносом алкохола
- Алкохол утиче и на рад ендокриних жлезда, као и на функцију ћелија имунског система

Механизам дејства етанола

Акутно

- Депресија централног нервног система (у почетку инхибиција инхибиторних неурона-поправљање расположења, затим инхибиција и екситаторних неурона и депресија)
- Гастритис

Хронично

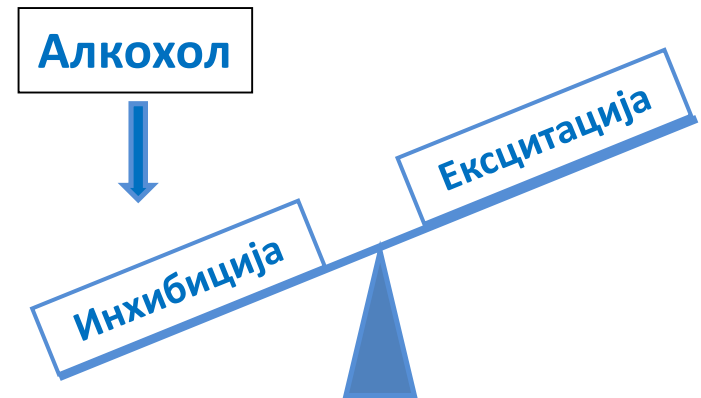
- Korsacoff-овљев синдром
- Wernicke-ов синдром (дефицијенција тиамина)
- Обољења јетре: масна јетра, алкохолни хепатитис, цироза јетре
- Акутни и хронични панкреатитис
- Малапсорпциони синдроми
- Хипертензија

Дејства на мозак

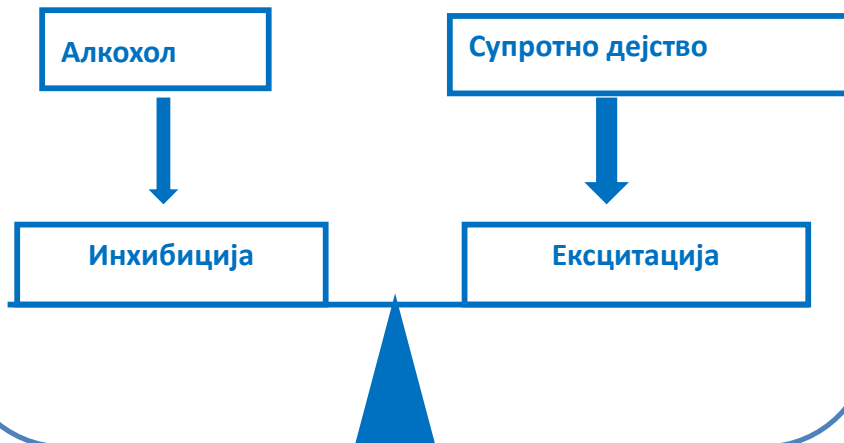
1. Хомеостаза



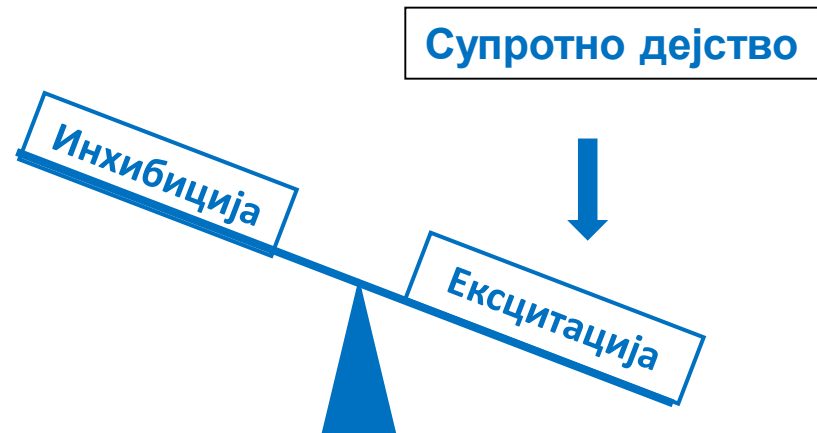
2. Акутна употреба



3. Хронична употреба (толеранција)

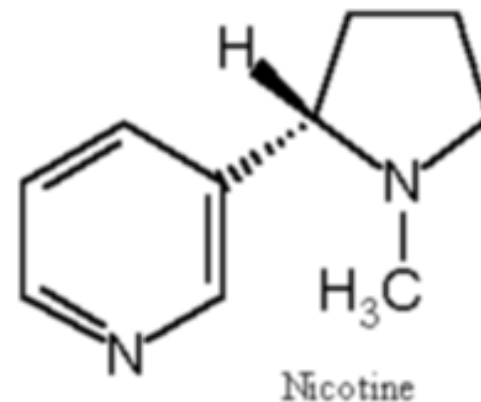


4. Апстиненција



Интотоксикација никотином

Никотин је алдехид који се налази у биљкама дувана, парадајзу, кромпиру, зеленим паприкама



Тровање никотином

Цигарета садржи: 10 до 20 mg никотина

~2.5 mg никотина се апсорбује

Полуживот: ~ 2 сата

Апсорпција никотина:

- Плућа
- Кожа (спорија апсорпција)
- Желудац слаба апсорпција
- У цревима је боља апсорпција него у желуцу

Метаболизам никотина:

Најважнији метаболит: **котинин**

Прво место метаболизма: плућа

Најважније место метаболизма: јетра

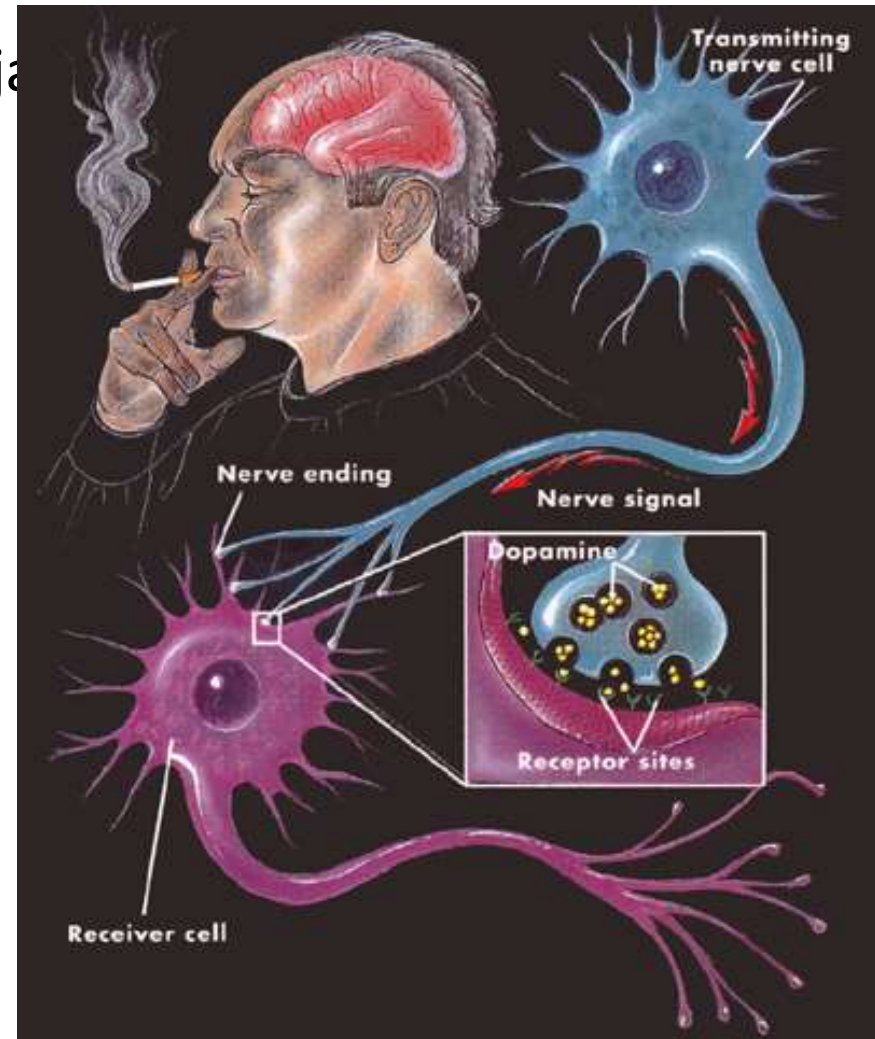
Котинин и никотин се излучују путем бубрега

Механизам дејства никотина

- **Ниске дозе никотина** - стимулација никотинских холинергичких рецептора
- **Високе дозе никотина** - блокада никотинских холинергичких рецептора

Никотин повећава:

- ослобађање бета-ендорфина (инхибиција бола)
- ниво допамина



Интоксикација никотином

Акутно

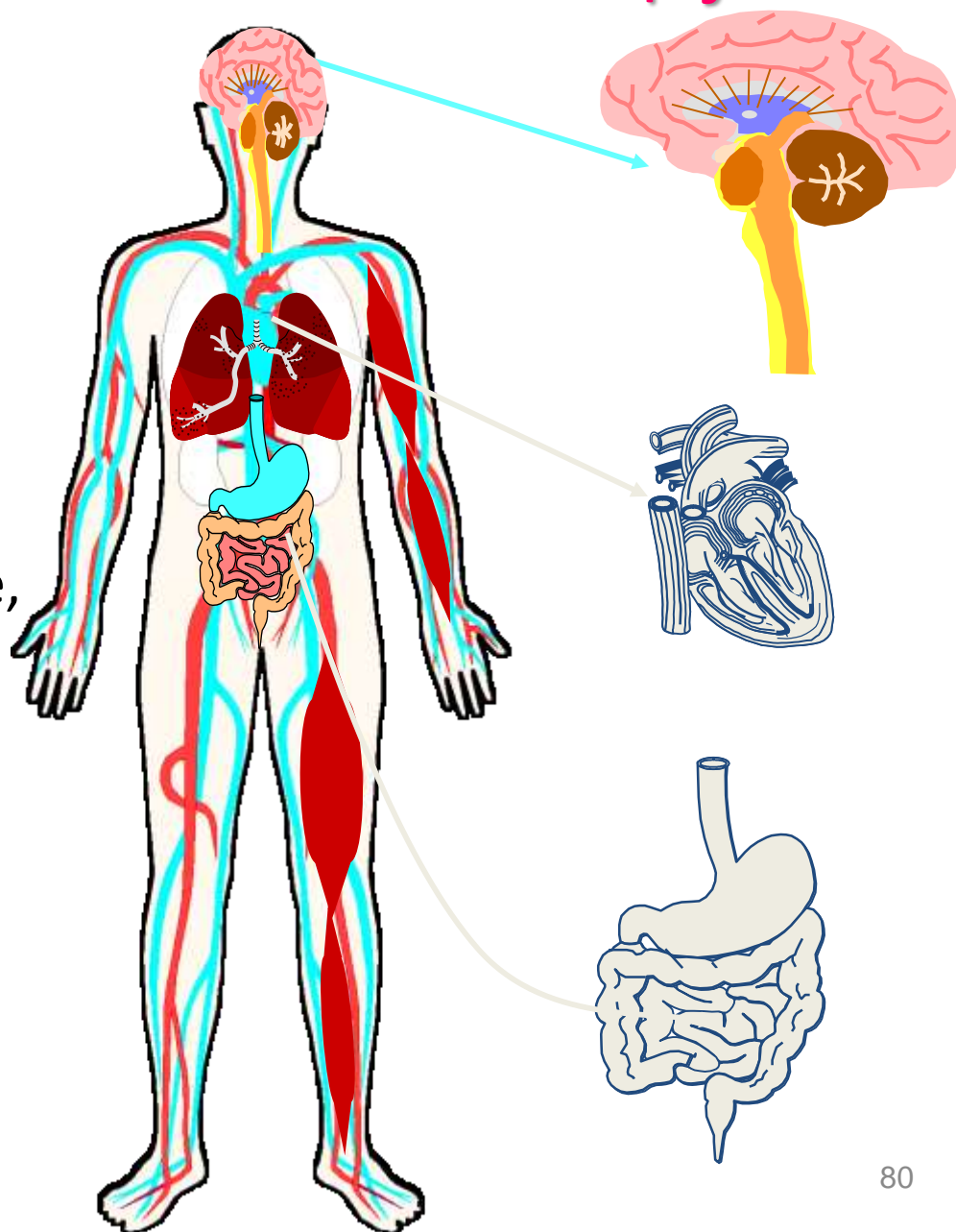
- Делује преко никотинских холинергичких рецептора у **неуромишићној синапси**
- Доводи до поремећаја дисања, парализе

Хронично

- Делује на никотинске холинергичке рецепторе у **симпатичком нервном систему**
- Делује на холинергичке рецепторе у **мозгу** (зависност)

Никотин: хронична интоксикација

- Хипертензија, обољења коронарних крвних судова
- Пептички улкус, гастроезофагеални рефлукс
- Канцерогено дејство
- ЦНС: поремећаји меморије, учења.
- Зависност



Тровање оловом

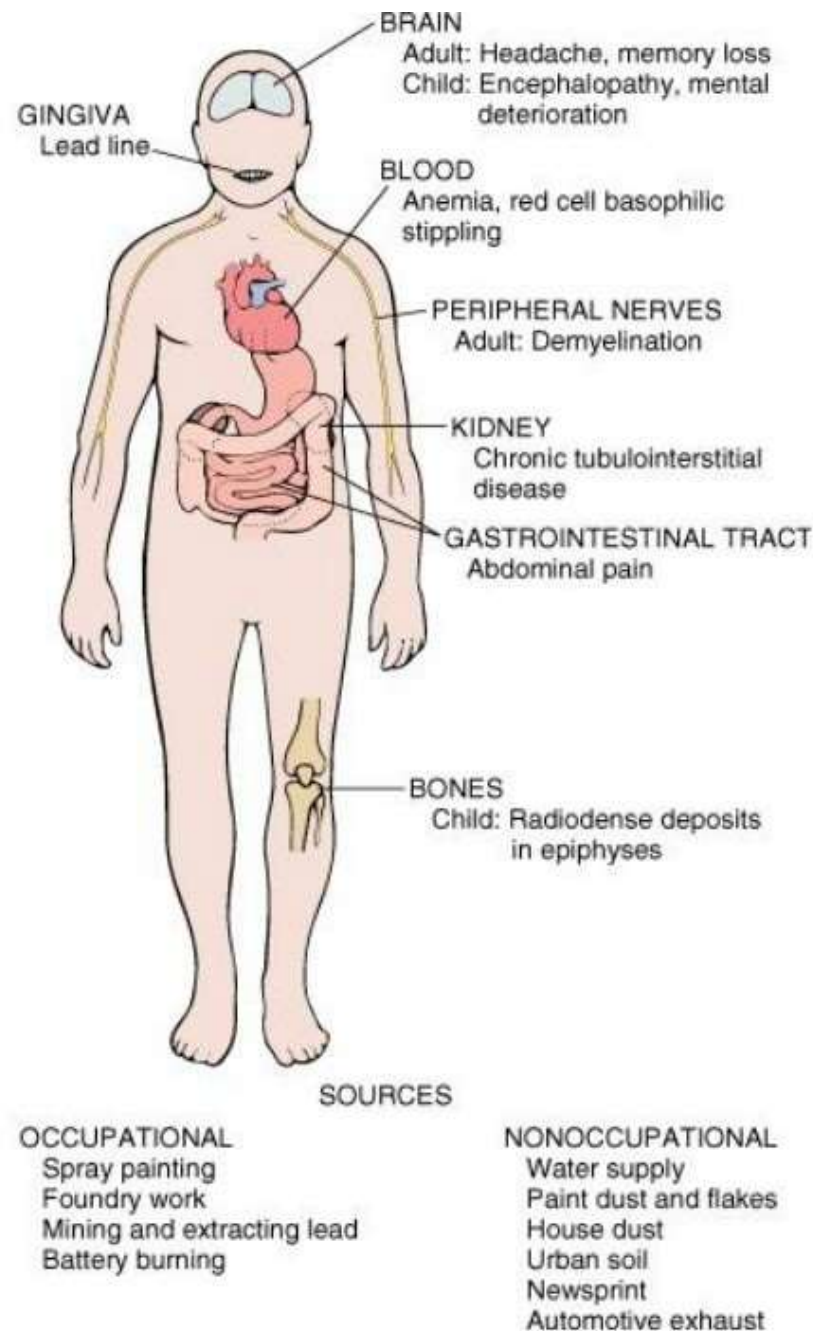
- Пuteви уноса: инхалација (најважнији пут уноса), ингестија (посуђе са оловном глазуром) и перкутано (занемарљив унос)
 - **тетраетил олово** (лако испарљива течност)

Тровање оловом

Манифестације тровања оловом:

- Хематолошке: анемија
- Гастроинтестиналне: абдоминални бол
- Бубрези
- Неуромишићне: демиелинизација периферних нерава
- Мозак: главобоља, губитак меморије, енцефалопатија код деце
- Гингиве: оловна линија

Олово се складишти у **костима**.



Тровање живом

- **пестициди**
- У намирницама животињског порекла је највише **метилживе** (органско једињење), док је у биљкама углавном налази у неорганском облику.
- **Рибе** и **шкољке** накопљају живу из околине
- Први симптоми тровања јављају се у органима за **варење**, а затим у **нервном систему**
- Неорганска жива углавном оштећује **бубреге**
- **тератогена** дејства

Интоксикација змијским отровом

- На Земљи је преко 3 000 врста змија, али је само око 15% опасно
- Змијски отров је токсин (хемотоксин, неуротоксин или цитотоксин)
- Змијски отров је комбинација протеина и ензима

(Conant 1958)

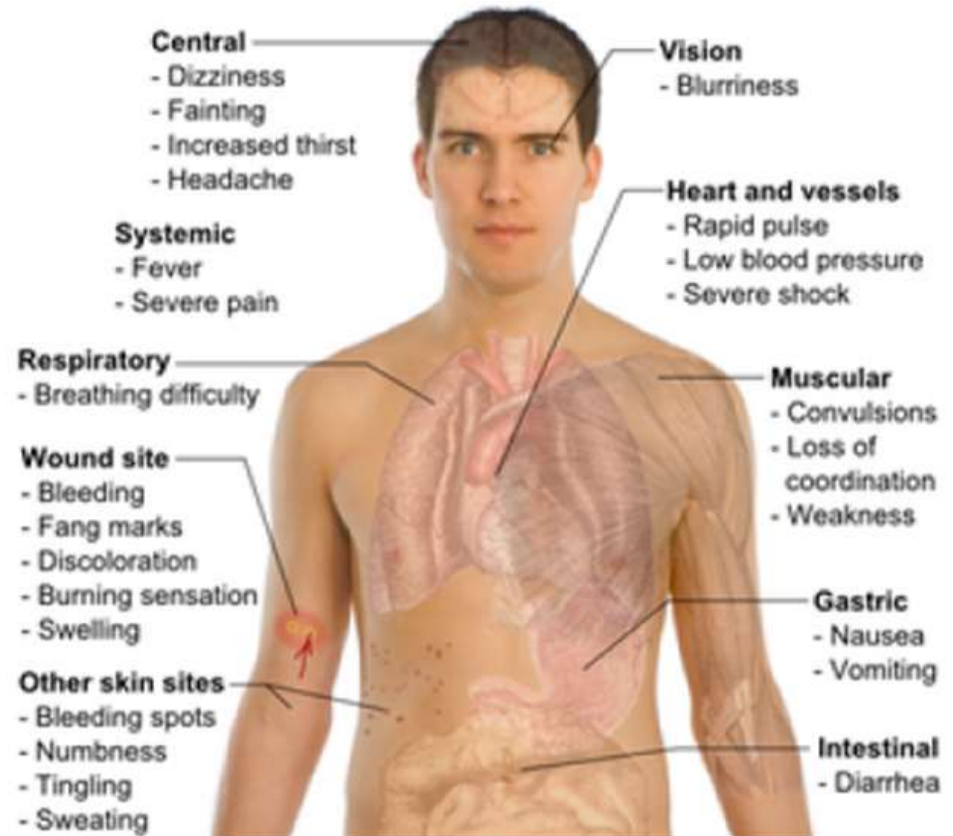


Eastern Coral Snake
(venomous)

Scarlet King Snake
(non-venomous)

Манифестације змијског уједа

- Локални знаци
- Општи знаци: хемолиза, оштећење зида крвног суда, поремећај коагулације
- Поремећаји функције: нервног система, кардиоваскуларног система, бубрега.
- Алергијске манифестације.



Хроничне интоксикације

- Токсичне хепатопатије (цироза јетре)
- Токсичне нефропатије (оштећење тубула тешким металима, угљоводонцима)
- Токсичне неуропатије (оштећења периферних нерава, оштећење мозга)
- Поремећаји плућа (едем, пнеумокониозе)
- Промене у крви (панцитопенија, поремећаји коагулације, малигна трансформације ћелије)
- Дерматозе
- Хемијска канцерогенеза

