

# ***ISPITIVANJE FUNKCIJE JETRE***

**Jetra ima centralnu ulogu u metabolizmu.** U njoj se odvijaju mnogi procesi biosinteze i razgradnje molekula. Takođe, jetra uklanja potencijalno toksične molekule, bilo da su oni nastali kao krajnji proizvodi metabolizma (npr  $\text{NH}_4^+$ ), ili su uneti u organizam (npr etanol, ksenobiotici).

## Testovi za ispitivanje funkcije jetre:

1. Testovi za ispitivanje ekskretorne funkcije jetre
2. Testovi za ispitivanje sintetske funkcije jetre
3. Testovi za ispitivanje metaboličke funkcije jetre
4. Testovi koji se zasnivaju na ispitivanju supstanci oslobođenih iz oštećenog tkiva jetre

Enzimaska dijagnostika

# Testovi integriteta hepatocita

Poremećaji ćelijskog integriteta kreću od povećanog permeabiliteta ćelijske membrane do ćelijske nekroze, a uslovljavaju da rastvorljivi sastojci ćelija dospevaju u krvnu plazmu.

**Najveći značaj ima određivanje oslobođenih enzima.**

# 1. Tkivna specifičnost jetrenih enzima

- Šest enzima se koristi u dijagnozi jetrenih oboljenja:
- ALT, AST, ALP, GGT se uobičajeno koriste, a LD i CHE ređe
- ALT i GGT se nalazi u više organa, ali povišene vrednosti u plazmi pre svega odražavaju oštećenje jetre
- AST u jetri i mišićima (skeletni i srčani), nešto malo u eritrocitima
- LD je široko rasprostranjen u svim tkivima i relativno je nespecifičan
- ALP se nalazi u više tkiva ali njegova aktivnost u plazmi zdravih osoba potiče od jetrene i koštane izoforme
- Na osnovu tkivne distribucije:
- ALT i GGT su najspecifičniji markeri oštećenja jetre

# 1. ISPITIVANJE EKSKRETORNE FUNKCIJE JETRE

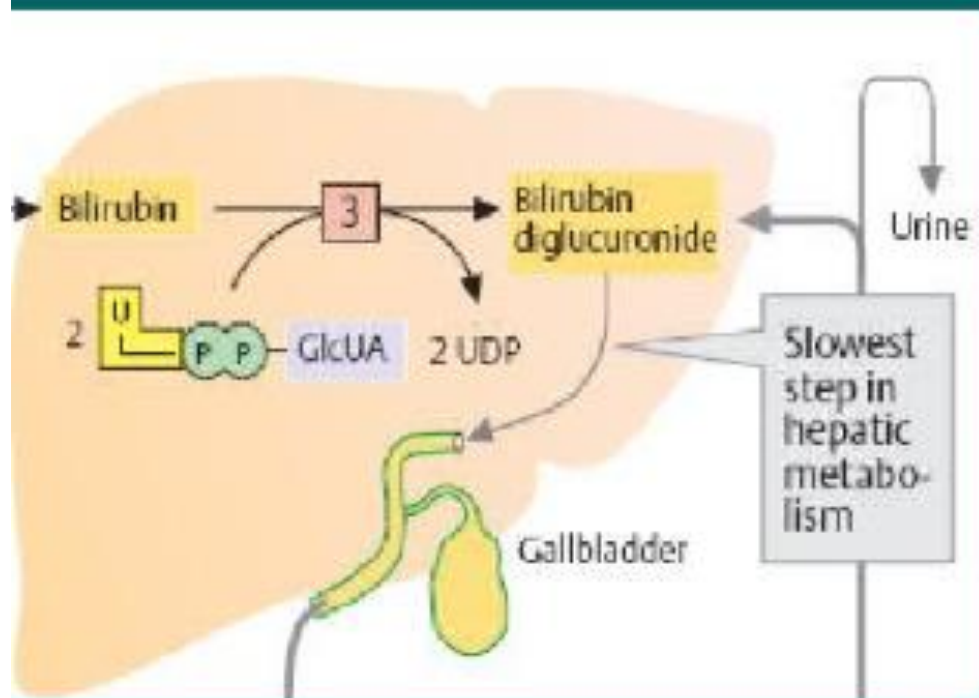
## BILIRUBIN i BILIVERDIN su žučne boje

- \* Nastaju razgradnjom **HEM**-a
- \* **HEM** je prostetična grupa proteina (HEMOGLOBINA - proteina u Er koji prenosi kiseonik) i različitih enzima (katalaza, citohromi, peroksidaze i mioglobin)
- \* Za nastanak **bilirubina** i **biliverdina** značajan je **HEM** iz hemoglobina iz Er
- \* 85-90% bilirubina nastaje iz hemoglobina
- \* Proces degradacije **HEM**-a započinje u ćelijama retikuloendotelijalnog sistema slezine, jetre i kostne srži



# Konjugacija bilirubina u jetri

- Hepatociti preuzimaju bilirubin iz krvi, konjuguju ga u endoplazmatičnom retikulumu uz pomoć UDP-glukuronske kiseline i prevode bilirubin u mnogo rastvorljiviji BR-monoglukuronid i BR-diglukuronid



Glukuronidi tj. konjugovani BR se aktivnim transportom izlučuju u ŽUČ

Sinteza glukuronida je korak koji određuje brzinu metabolizma BR u jetri

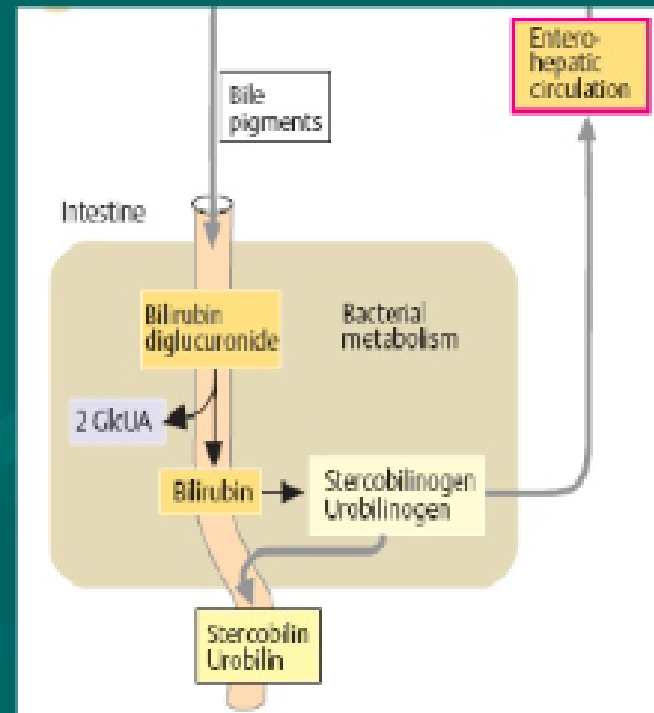
# Enterohepatičko kruženje bilirubina

Pod uticajem bakterijskih gama-glukuronidaza konjugati BR se raspadaju

BR se redukuje do bezbojnog **STERKOBILINOGENA** (oksidise se do **STERKOBILINA**)

Mali deo pigmenata podleže entero-hepatičkom kruženju, ostatak se izbacuje fecesom

Kada je nivo degradacije HEM-a intenzivan sterkobilinogen se u urinu pojavljuje kao **UROBILINOGEN**. Stajanjem urina urobilinogen podleže oksidaciji i nastaje **UROBILIN**





Stvoreni bilirubin se otpušta u krv i pošto je **nerastvorljiv** u vodi vezuje se:

- Za **proteine krvne plazme** – albumine
- U **vezanom obliku** za albumine bilirubin se transportuje do jetre
- Vezivanje bilirubina za albumine krvne plazme ima i zaštitni efekat, jer ovaj makromolekulski kompleks (bilirubin-albumin) ne može da prođe kroz ćelijske membrane, čime se sprečava njegovo toksično delovanje, prema kome je naročito osetljiv mozak

# Bilirubin se iz krvi transportuje u ćelije jetre **mehanizmom aktivnog transporta**

- U ćelijama jetre se bilirubin vezuje za specifične intraćelijske proteine - **ligandine** i **Z-proteine**, čime se sprečava njegovo vraćanje u krv
- U ćelijama jetre bilirubin se **konjuguje** sa jednim ili dva molekula **glukuronske kiseline**, pri čemu nastaje **BR-mono-glukuronid** ili **BR-di-glukuronid**

U **tankom crevu** se glukuronska ili sumporna kiselina otpušta, a bilirubin delovanjem bakterija normalne crevne flore se **redukuje** u **urobilinogen**

Jedan deo **urobilinogena** (20- 50%) se apsorbuje preko enterocita tankog creva i putem cirkulacije najvećim delom ponovo dospeva do ćelija jetre a iz njih ponovo u sastav žuči - **enterohepatično kruženje urobilinogena**

- Mali deo urobilinogena (2-5%) iz cirkulacije se preko **bubrega** izluči u definitivni urin (**urinarni urobilinogen**)

- U **debelom crevu** **urobilinogen** se pri delovanju bakterija crevne flore dalje redukuje i prelazi u **sterkobilinogen**, koji može da se oksiduje i pređe u **sterkobilin**
- Urobilinogen i sterkobilinogen su bezbojni
- **Sterkobilin** je završna žučna boja koja daje normalnu prebojenost stolici

**Hiperbilirubinemija** može biti

**Prehepatična** ili hemolitička

**Hepatična** ili hepatocelularna

**Posthepatična** ili opstruktivna

# Prehepatična ili hemolitička hiperbilirubinemija

- posledica prekomernog stvaranja bilirubina kod svih oblika **hemolitičkih anemija** usled povećanog raspadanja eritrocita i oslobađanja bilirubina
- Ova vrsta hiperbilirubinemije odlikuje se povećanom koncentracijom **nekonjugovanog bilirubina** u serumu, tako da se radi o **hiperbilirubinemiji nekonjugovanog tipa**

## *Laboratorijski nalazi*

povećana koncentracija nekonjugovanog bilirubina u serumu

u urinu povećana koncentracija urobilinogena ali se ne dokazuje bilirubin

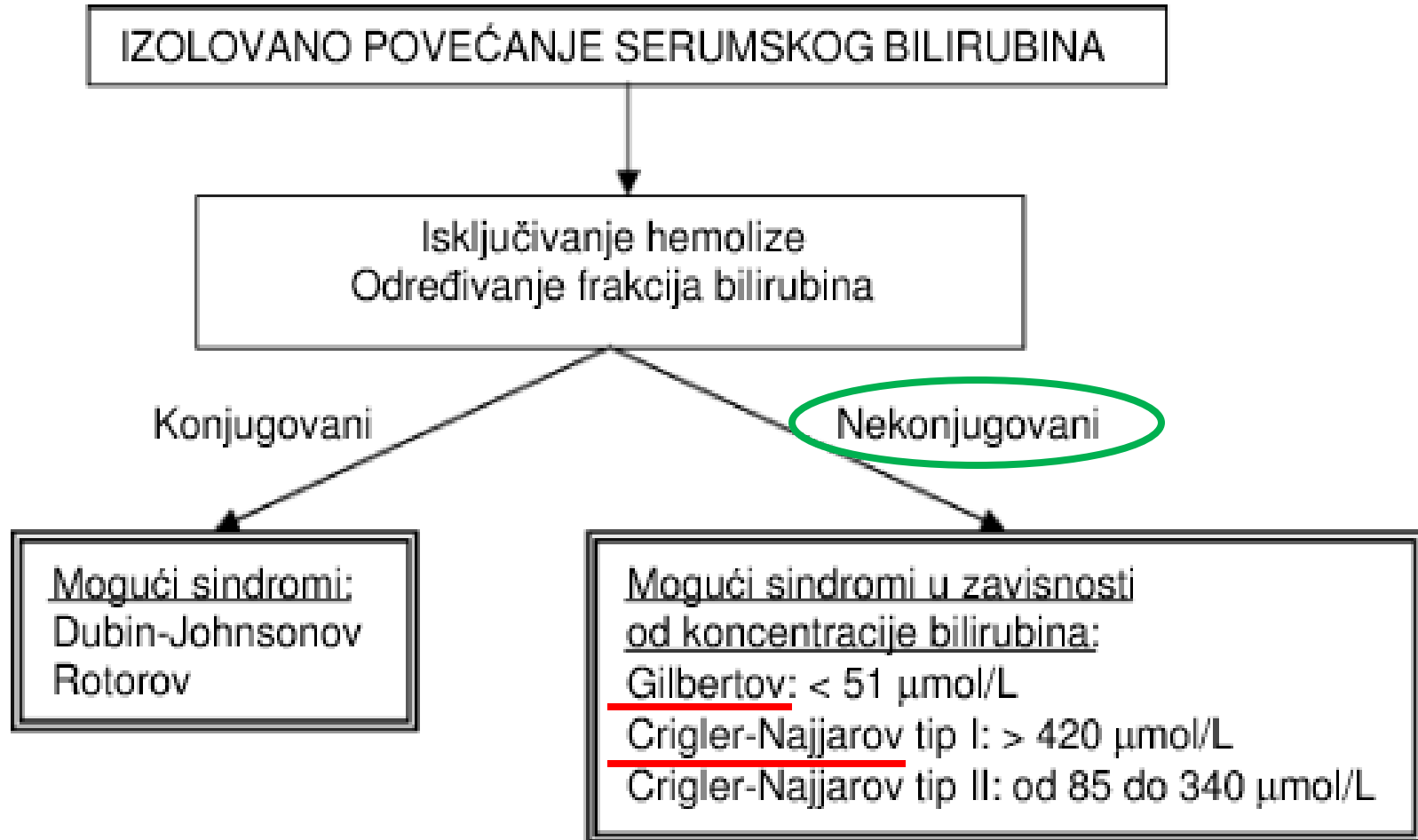
aktivnost enzima pokazatelja hepatocelularnog oštećenja (AST, ALT) u granicama normalnih vrednosti



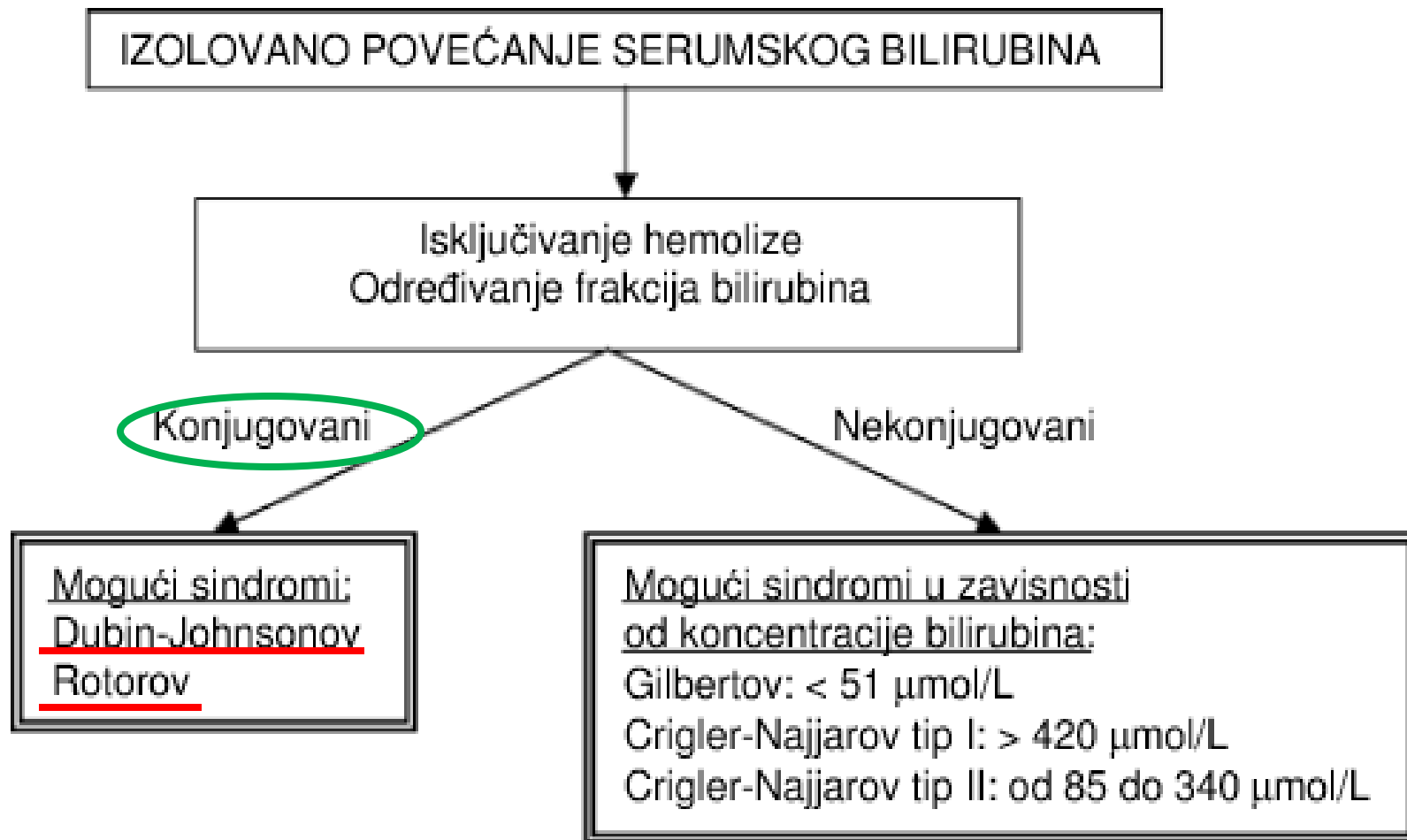
# Hepatična ili hepatocelularna hiperbilirubinemija

- posledica **oboljenja ćelija jetre** (hepatocita) kao što su virusni hepatitisi
- Najčešće je u pitanju intrahepatični zastoj u oticanju žuči. Usled ovih poremećaja povećava se koncentracija konjugovanog bilirubina u serumu
- **Konjugovani bilirubin** je rastvorljiv u vodi tako da prolazi kroz glomerule bubrega i **pojavljuje se u urinu** (što se pod normalnim okolnostima ne dešava). Zbog toga urin dobija tamnu boju

# HEPATIČNA NEKONJUGOVANA HIPERBILIRUBINEMIJA



# HEPATIČNA KONJUGOVANA HIPERBILIRUBINEMIJA



# *Laboratorijski nalazi*

- povećana koncentracija konjugovanog bilirubina u serumu
- prisustvo bilirubina u urinu
- povećana količina urobilinogena u urinu
- ↑ aktivnost enzima biohemijskih markera hepatocelularnog oštećenja (AST, ALT)
- povećana aktivnost enzima biohemijskih markeraolestaze (ALP,  $\gamma$ GT)

# Posthepatična ili opstruktivna hiperbilirubinemija

- delimično ili potpuno onemogućeno oticanje žuči u tanko crevo (ekstrahepatična holestaza) zbog čega dolazi do vraćanja konjugovanog bilirubina u krv gde se značajno povećava njegova koncentracija. Ova vrsta hiperbilirubinemije je isključivo konjugovanog tipa
- Konjugovani bilirubin prolazi glomerule bubrega i pojavljuje se u urinu, zbog čega je on izrazito tamne boje
- U slučaju potpune opstrukcije žučnih kanala i mehaničke opstrukcije većih žučnih kanala u crevo ne stiže ni malo bilirubina pa je stolica bezbojna, bela kao kreč, ili tkz. aholična stolica

# *Laboratorijski nalazi*

- ↑ koncentracija konjugovanog bilirubina u serumu
- prisustvo bilirubina u urinu
- ↓ koncentracija urobilinogena u urinu
- izrazito ↑ aktivnost enzima biohemijskih markera holestaze (ALP,  $\gamma$ GT)
- aktivnost enzima biohemijskih markera hepatocelularnog oštećenja AST i ALT u granicama normale

# *Posthepatični konjugovani ikterus*

Opstrukciona ili mehanička žutica, koja se javlja zbog poremećaja **bilijarne ekskrecije (holestaze)**, može biti uzrokovana:

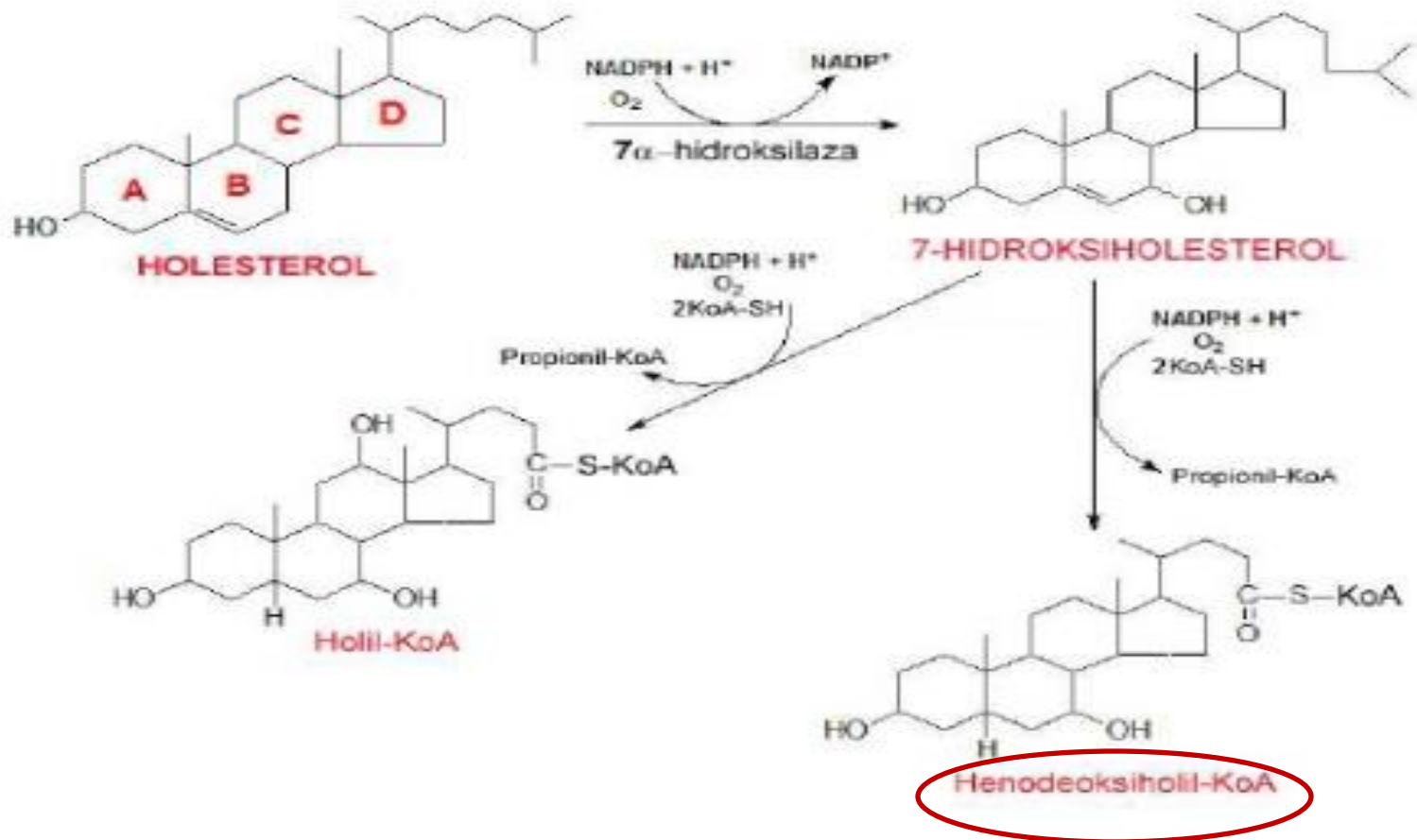
*karcinomom glave pankreasa, pankreatitisom, holangitisom, holedolitijazom,...*

## **BIOHEMIJSKI NALAZ:**

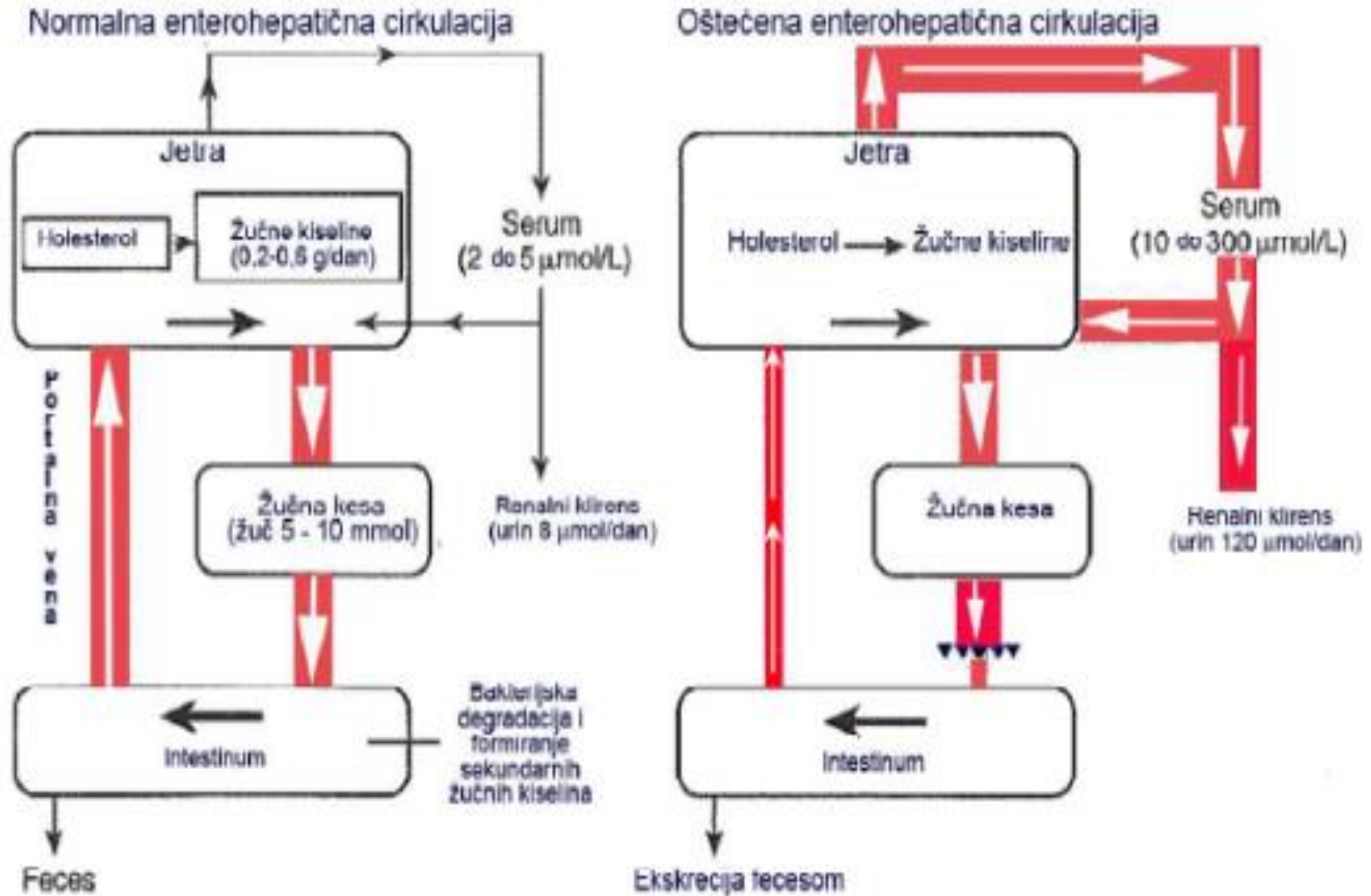
- **nekonjugovani i konjugovani bilirubina** u serumu ***povećani***
- **bilirubin** u urinu povećan
- **urobilinogen** u urinu i fecesu povišeni



# ŽUČNE KISELINE



# POREMEĆAJ METABOLIZMA ŽUČNIH KISELINA



## ***2. ISPITIVANJE SINTETSKE FUNKCIJE JETRE***

<b>Pozitivni</b>	<b>Negativni</b>
C-reaktivni protein	Albumin
Alfa-1-antitripsin	Transferin
Alfa-1-antihimotripsin	Prealbumin
Fibrinogen	Kortikosteroid-vezujući protein
Protrombin	Retinol-vezujući protein
Alfa-1-kiseli glikoprotein	
Ceruloplazmin	
Haptoglobin	
Feritin	

## ***Najznačajniji proteini u bolestima jetre***

<b>Protein</b>	<b>Bolest jetre</b>	<b>Promena koncentracije</b>
albumin	hronična bolest jetre	snižen
$\gamma$ -globulini	ciroza, posebno autoimuna	povišeni
$\alpha_1$ -antitripsin	ciroza izazvana deficitom $\alpha_1$ -antitripsina	snižen
ceruloplazmin	Wilsonova bolest	snižen
$\alpha$ -fetoprotein	primarni hepatocelularni karcinom	izrazito povišen
transferin	hemohromatoza	normalan, ali 100% zasićen
feritin	hemohromatoza	izrazito povišen

# Testovi sintetske funkcije jetre

## ● Albumini:

- 65% proteina seruma
- najbolji pokazatelj hronične hepatocelularne insuficijencije jetre

## ● Faktori koagulacije

- većina faktora koagulacije se sintetizuje u jetri
- sinteza većine faktora koagulacije zavisi od vitamina K (**izuzetak faktor V**)
- PT - protrombinskog vremena se najčešće se koristi u ispitivanju sintetske funkcije jetre
- protrombinsko vreme = skrining test za akutnu insuficijenciju jetre

Sintetske funkcije jetre su od velikog značaja za procenu težine i prognoze fulminantnog hepatitisa.

## *i drugi parametri od značaja ....*

- LIPOPROTEINI
- HOLESTEROL
- TRIGLICERIDI
- UREA
- PSEUDOHOLINESTERAZA

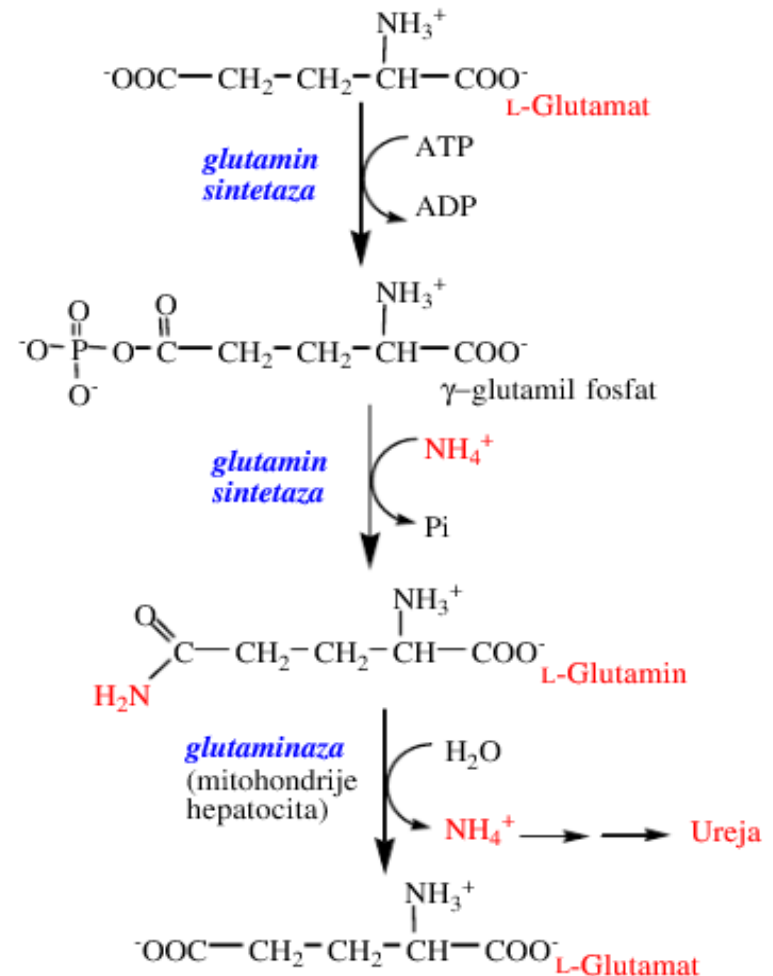
# 3. METABOLIČKA FUNKCIJA JETRE

- Amonijak je najbolji **INDIKATOR** metaboličke funkcije jetre.

- **HIPERAMONIJE MIJA** - konc. amonijaka u arterijskoj krvi veća od  $50 \mu\text{mol/L}$ . **Uzrokovana je:**

1. poremećajem funkcije jetre
2. urođenim enzimskim defektom u ciklusu sinteze uree

- **Hepatična encefalopatija** - ulazi amonijaka pasivnom difuzijom u CNS - klinički simptomi





***UTICAJ LIJEKOVA NA REZULTATE  
BIOHEMIJSKIH ANALIZA***

- ***Lijekovi imaju dvojak uticaj na rezultate laboratorijskog ispitivanja:***

***1. ANALITIČKI UTICAJ - in vitro***

***2. FARMAKOLOŠKI UTICAJ - in vivo***

***- UOBIČAJENI EFEKTI***

***- RIJETKI EFEKTI***

# ANALITIČKI UTICAJ

- *Lijek mijenja fizičko - hemijske osobine u metodologiji rada kod laboratorijskog ispitivanja*

## PRIMJERI:

**Metildopa** - uzrokuje povećanje koncentracije kateholamina u urinu, zbog pojačane fluorescencije, slične onoj koju daje noradrenalin

**Salicilati** - uzrokuju povećanje glukoze, AU a smanjuje UP i HOL

**Diklofen** - uzrokuje smanjenje HOL, Glc i UP

# FARMAKOLOŠKI UTICAJ

- *Lijekovi, svojim uticajem mogu mijenjati stvarnu koncentraciju nekih biomarkera, pri lab. ispitivanju (promjena je nekada pozitivnog efekta)*
- Biološki uticaj lijeka može ispoljiti:

**UOBIČAJENE EFEKTE** - javljaju se kod većine - svih pacijenata, koji su na određenoj terapiji (najčešće pri upotrebi hormonske terapije)

**RIJETKE EFEKTE** - ispoljavaju se samo kod pojedinih pacijenata, kao posljedica *IDIOSINKRAZIJE* (oralni kontraceptivi - IKTERUS; psihofarmaci - HOLESTAZU)

