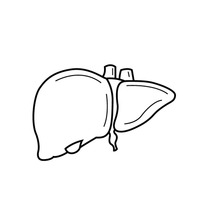
**БИОХЕМИЈА ЈЕТРЕ**

* Улогејетре: метаболичка, екскреторна, детоксикациона.
* Билирубин – метаболизам и поремећајиметаболизма.Поделахипербилирубинемија и лабораторијскиналази, Жилберовсиндром,Неонаталнахипербилирубинемија.
* Жучнекиселине и жучнесоли

Јетра је један од највећих органа у људском организму и њена маса износи до 1,5 кг. Јетра представља свега 2-3% укупне масе тела, али „троши“ 25-30% од укупне потрошње кисеоника.Јетра представља централно место одигравања инермедијарног метаболизма; 90% масе јетре чине хепатоцити (око 3x1011 ћелија) који су у веома блиском контакту са крвљу. Крв у јетру долази путем порталне вене и хепатичких артерија, пролази кроз капиларне крвне судове – синусоиде и поново се сакупља у централној вени хепатичких лобула. Хепатоцитису богати ендоплазматичним ретикулумом (ЕR) у којем се интензивно одиграва синтеза липида и протеина. У цитоплазми су садржане и грануле нерастворљивог гликогена. Између хепатоцита постоје капилари кроз које се излучује жуч.



Вена кава

Снабдевање

организма

нутрицијентима

Метаболизам

Биосинтеза, Депоновање

Конверзија, Деградација

Портална вена

Преузимање нутрицијената из дигестивног тракта, панкреаса.

Екскреција

Жучи,жучних боја

Детоксификација,

биотрансформације

Слика 1. Јетра и њене функције

**ФУНКЦИЈЕ ЈЕТРЕ**

Најважније функције јетре су**метаболичка, екстреторна, и детоксикациона**, међу које спадају:

1. Преузимање нутрицијената који долазе из дигестивног тракта путем порталне вене.
2. Биосинтеза ендогених компоненти као и њихово складиштење, конверзија и деградација у екскретабилне молекуле. У јетри се врши синтеза и деградација скоро свих протеина крвне плазме.
3. Снабдевање организма важним метаболитима и нутритивним елементима.
4. Детоксикација токсичних компоненти путем различитих процеса биотрансформација.
5. екскреција жучи.

**МЕТАБОЛИЧКА ФУНКЦИЈА ЈЕТРЕ**

Јетра је укључена у метаболизам практично свих метаболита (угљених хидрата, протеина и масти) – примарна њена функција је да ублажи промене у концентрацији ових супстанци у крви да би се осигурало константно допремање ових метаболита до периферних ткива (хомеостаза).

**Улога у метаболизму угљених хидрата***.*У стању ситости, непосредно после оброка, јетра преузима глукозу и друге моносахариде из крви. Глукоза се онда складишти у јетри било у форми полисахарида гликогена, било да се конвертује у масне киселине. Када дође до пада гликемије, јетра отпушта глукозу у крв разлагањем гликогена. Када су резерве гликогена „потрошене“, у јетри може да се синтетише глукоза процесом глуконеогенезе из неугљенохидратних једињења као што су лактат, глицерол и амино-киселине.

**Улога у метаболизму масти***.*У стању ситости, у јетри се врши синтеза масних киселина из ацетатне јединице (ацетил-CоА) која може да настане из глугозе, масних киселина или амино киселина ( нпр. Аланин). Синтетисане масне киселине се користе за синтезу триацилглицерола и фосфолипида који хепатоците напуштају у форми липопротеина (VLDL). Од великог значаја је и способност јетре да конвертује масне киселине у кетонска тела, као и да синтетише холестерол из ацетил-CоА који се транспортује до других ткива као компонента липопротеина (VLDL). Вишак холестерола се у јетри конвертује у жучне киселине или се директно екскретује путем жучи.

**Улога у метаболизму амино-киселина и протеина***.* Јетра је главни орган који контролише концентрацију амино киселина (AK) у плазми. Хепатоцити разлажу вишкове амино киселина; добијени азот из АК путем циклуса урее се користи за синтезу урее (CО(NH2)2) , а уреа се уклања уриномекскрецијом путем бубрега. Преостали угљенични костури АК (кето-киселине) улазе у интермедијерни метаболизам и служе или за синтезу глукозе или за добијање енергије. Већина протеина плазме се синтетише и разграђује у јетри.

**Биотрансформације***.*јетра преузима и инактивира стероидне хормоне и билирубин, као и лекове, етанол и друге ксенобиотике, превођењем у високо поларне метаболите серијом конверзионих реакција.

**Депоновање – функција складиштења***.* У јетри се не депонују само енергија (у облику гликогена) и нутрицијенти, већ и минерали, елементи у траговима и витамини као што су: Fе2+, витамини А, D и К, фолна киселина и витамин Б12.

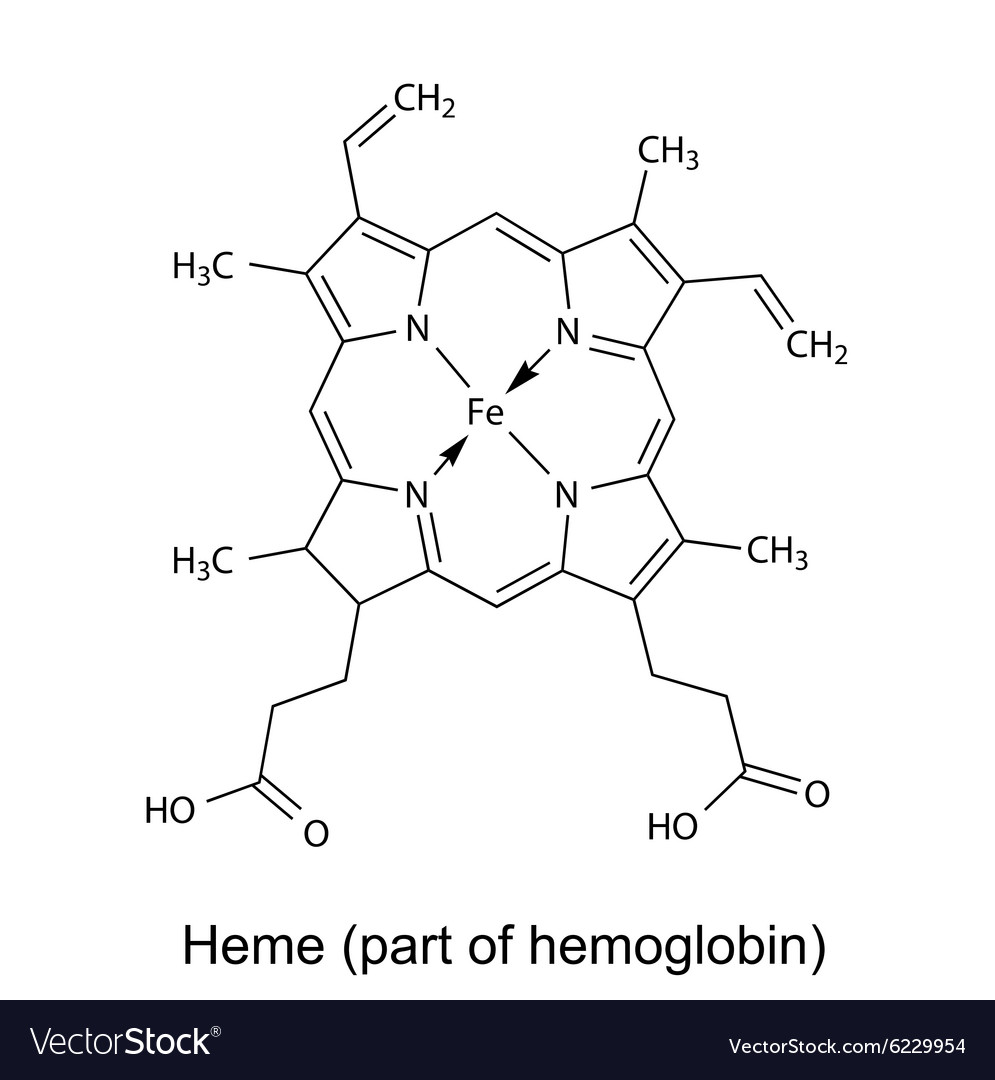
**Улога у пуферисању органског метаболизма***.* Сва ткива организма имају константну потребу за енергијом и нутрицијентима. Организам добија ове метаболите храном, али је снабдевање нередовно и варира у количини. Јетра делује овде заједно са другим органима, нарочито масним ткивом, као орган који уравнотежује снадбевање и представља место где се депонују енергија и хранљиве материје. У метаболизму, прави се разлика између **стања ситости** које траје један до два часа после оброка и **стања гладовања** које настаје најмање два сата после оброка. Прелазак између ова два стања зависи од промене концентрација енергетских метаболита у крви. Ово је регулисано заједничким деловањем хормона и аутономног нервног система.

**ЕКСТРЕТОРНА ФУНКЦИЈА ЈЕТРЕ**

**Метаболизам хемопроТЕИНА И БИЛИРУБИНА**

Хемопротеини су сложени протеини који садрже хем као простетичну групу. У њих спадају хемоглобин, миоглобин, цитохроми, каталаза.Хем је изграђен од 4 пиролова прстена која су међусобно повезана метиленским мостовима.Хемоглобин је главни функционални протеин еритроцита. У саставу еритроцита, врши низ важних улога од којих су најзначајније:

* транспорт молекуларног кисеоника од плућа до ткива
* учешће у преношењу СО2 од ткива до плућа
* пуферска функција у регулацији рН крви.



Слика 2. ХЕМ ( простетична група хемоглобина)

Молекул хемоглобина је изграђен из хем-а и глобина. Глобин се састоји из 4 полипептидна ланца, најчешће 2α и 2β од којих сваки садржи ковалентно везан хем као простетичну групу.

Постоји неколико врста хемоглобина:

**Адултни HbA** (α2β2) – чини око 95-98% хемоглобина у еритроцитима одраслих здравих особа (2 α и 2 β -ланца)

**Адултни HbA2** (α2δ2) – присутан је нормално у еритроцитима у малим количинама (2-3,5%). (2 α и 2 δ -ланца)

**Фетални HbF** (α2γ2) – је главни хемоглобин у крви плода – фетуса (2 α и 2 γ -ланца)

**Гликозилирани хемоглобин** – HbA1c – значајан у Dg. *diabetes mellitus-a*.

Разградњом хемоглобина настају жучне боје. У жучне боје спадају **билирубин**и **биливердин**, који се у највећој концентрацији налазе у жучи и узрокују нормалну обојеност ове течности. Улога јетре у екскрецији билирубина је једна од њених детоксикационих функција, пошто овај пигмент у некоњугованом облику испољава штетне ефекте на ћелије. Највећи део билирубина настаје при разградњи хем-а из хемоглобина дотрајалих еритроцита који се разграђују првенствено у слезини.

Сам процес разградње хемоглобина се одвија у три фазе:

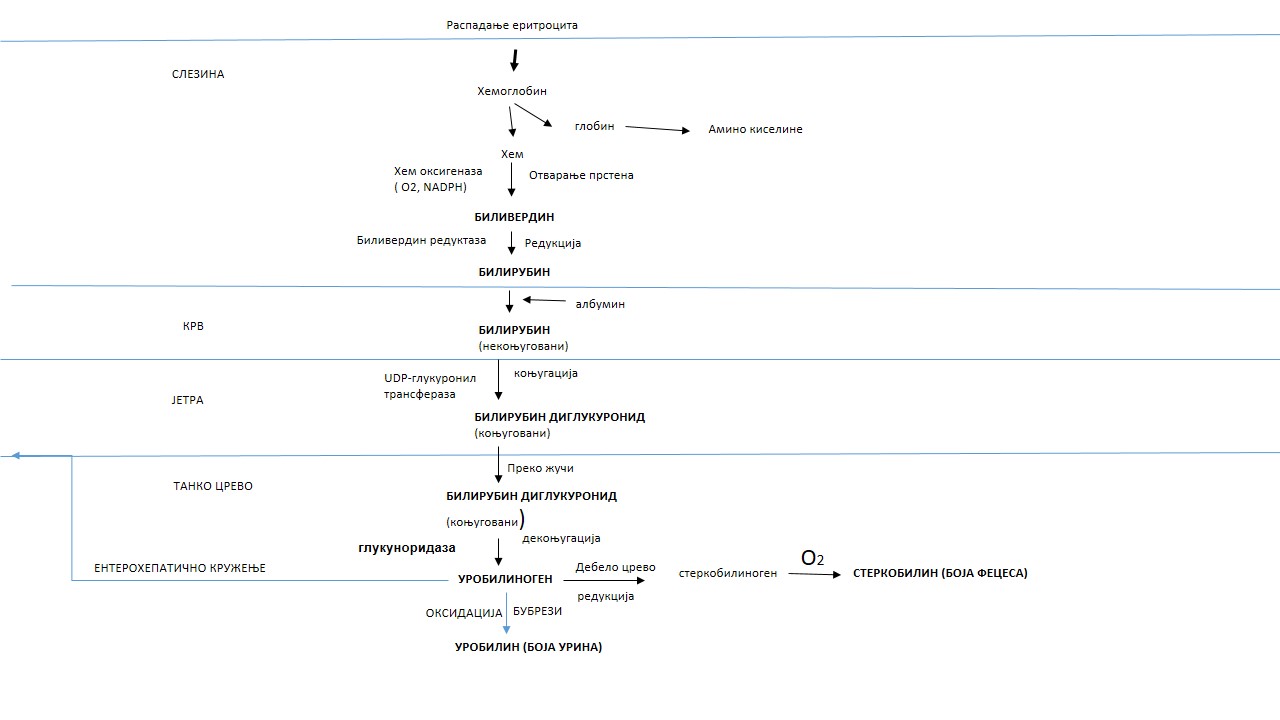
* **спленичној,**
* **хепатичној и**
* **интестиналној фази.**

У првој, **спленичној фази** разградње хемоглобина, из хем-а се стварају билирубин и биливердин, а глобин се разлаже на амино киселине. Отварање тетрапироловог прстена у молекулу хемоглобина се одвија уз учешће ензима **хемоксигеназе** и потрошњу енергије у ендоплазматичном ретикулуму. За тај процес потребан је и кисеоник и NADPH+H+. Одвајањем гвожђа изхеманастаје први жучни пигмент **биливердин**, који је зелене боје, а под дејством **биливердин редуктазе** врши се редукција биливердина у билирубин, који је наранџасте боје. Потом се циркулацијом, тако настали **некоњуговани (индиректни) билирубин**, транспортује до јетре везан за албумине плазме и тада почиње хепатична фаза разградње хемоглобина.

У другој, **хепатичној фази**, липосолубилни билирубин се спаја са активном глукуронском киселином под дејством ензима **UDP-глукуронил трансферазе**, па настаје хидросолубилни билирубин-диглукуронид (**директнииликоњугованибилирубин**). Он се затим излучује у жуч, а након тога, заједно са жучи билирубин се транспортује до танког црева.

У**интесталној фази,** у танком цреву**,** директни билирубин се декоњугује под дејством ензима **глукуноридазе** и подлеже процесима редукције. Редукцијом билирубина у танком цреву под дејством анаеробне цревне флоре настаје **уробилиноген** који подлеже ентерохепатичном кружењу. Поред уробилиногена, у танком цреву дејством бактеријских ензима настају и друге жучне боје, као што су **мезобилирубин, стеркобилиноген и стеркобилин**. Уробилиноген се из циркулације, једним делом преко бубрега филтрира и улази у састав коначног урина где се оксидацијом претвара у **уробилин**. Уробилин даје жућкасту обојеност урину.

Онај део уробилиногена који се не реапсорбује у танком цреву, одлази до дебелог црева где се под дејством бактеријске флоре додатно редукује у**стеркобилоноген**. Стеркобилиногену контакту са кисеоником може оксидовати до **стеркобилина**који даје катактеристичну пребојеност фецесу.

Слика 3. Метаболизам билирубина

Нормална концентрација **укупногбилирубина** у крвној плазми износи **5-21 μmol/l**.

Вредности за **некоњугованибилирубин** варирају од **5-17 μmol/l**, док се концентрација **коњугованогбилирубина** креће од **0-4 μmol/l**.

**ХИБЕРБИЛИРУБИНЕМИЈА**

Уколико се вредности концентрације билирубина повећају изнад референтних вредности, настају хипербилирубинемије. Клиничка манифестација хипербилирубинемије је **жутица (*icterus*)**. Жутица означава жуту пребојеност беоњача, слузница и коже због везивања билирубина за еластична влакна овог ткива. Кад је концентрација укупног билирубина већа од 25 μmol/l, постоји субиктерус, а при вредностима изнад 34-43 μmol/l присутан је јасан иктерус.

Иктеруси су према механизму настанка подељени на три основна типа:

* **прехепатични**
* **хепатични**
* **постхепатични**

**Прехепатични иктерус** се јавља код појачане хемолизе еритроцита код хемолитичке анемије или услед дисеритропоезе. Тада долази до пораста некоњугованог билирубина у крвној плазми и серуму, тако да се овај тип иктеруса још назива и хипербилирубинемија некоњугованог типа.

**Лабораторијски налази прехепатичког иктеруса**

Прехепатички иктерус карактерише:

* повећана концентрација некоњугованог билирубина у серуму
* повећана концентрација уробилиногена у урину, али се не доказује билирубин
* активност ензима показатеља хепатоцелуларног оштећена (АSТ и АLТ) остаје у границама нормалних (референтних ) вредности

**Хепатични иктерус** настаје као последица обољења хепатоцита као код вирусног хепатитиса, токсичног хепатитиса, инфективне мононуклеозе, цирозе јетре, малигних инфилтација, тиреотоксикозе и хроничних хепатитиса. Код овог типа иктеруса долази углавном до пораста и директног и индиректног билирубинајер се нарушавају све основне функције хепатоцита у промету билирубина (преузимање, коњуговање и екскреција) укључујући и интрахепатични застој жучи (холестаза). Међутим, пошто је екскреција билирубина лимитирајућaфаза у његовом метаболизму, у почетку болести увек предоминира хипербилирубинемија коњугованог типа, а касније се повећава и концентрација и некоњугованог билирубина. Коњуговани билирубин је поларни молекул, тако да лако пролази кроз гломеруле бубрега и излучује се у урин ( што се при здравој функцији јетре не дешава) и урин добија тамну боју.

**Лабораторијски налази хепатичког иктеруса**

Хепатички иктерус карактерише:

* повећана концентрација коњугованог билирубина у серуму
* присутво билирубина у серуму
* повећана концентрација уробилиногена у урину
* повећана активност ензима биохемијскихмаркера хепатоцелуларног оштећења – АSТ и АLТ
* повећана активност ензима биохемијских маркера холестазе – АLP и GТ

**Постхепатични иктерус** настаје најчешће услед делимичне или потпуне опструкције екстрахепатичних жучних канала до танког црева (ектрахепатичка холестаза). Опструкцију могу изазвати жучни каменови, тумори главе панкреаса, паразити и сл. Услед механичке препреке у билијарним каналима, јавља се ретенција жучи и враћање жучних боја (коњуговани билирубин) у циркулацију, па се јавља искључиво хипербилирубинемија коњугованог типа. Коњуговани билирубин пролази кроз гломеруле бубрега и појављује се у урини, због чега је он изразио тамне боје. Присуство жучних соли у крви изазива свраб на кожи, а код комплетне опструкције билијарних канала, столица је ахолична (безбојана тј. бела као креч).

**Лабораторијски налази постхепатичког иктеруса**

Постхепатички иктерус карактерише:

* повећана концентрација коњугованог билирубина у серуму
* присутво билирубина у серуму
* смањена концентрација уробилиногена у урину
* активност ензима показатеља хепатоцелуларног оштећена (АSТ и АLТ) остаје у границама нормалних (референтних ) вредности
* изразито повећана активност ензима биохемијских маркера холестазе – АLP и GGТ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Прехепатичка жутица** | **Хепатичка жутица** | **Постхепатичка жутица** |
| Укупни билирубин | Нормалан/повећан | Повећан | |
| Коњуговани билирубин | Нормалан | Повећан | |
| Некоњуговани билирубин | Нормалан/повећан | Повећан | Нормалан |
| Уробилиноген | Нормалан/повећан | Смањен | Смањен/негативан |
| Боја урина | Нормална | Тамна ( коњуговани билирубин + уробилиноген) | Тамна ( коњуговани билирубин) |
| Боја столице | Нормална | Нормална/светла | Светла |
| Алкална фосфатаза | Нормална | Повећана | |
| AST и ALT | Нормално | Повећано | |
| Коњуговани билирубин у урину | Није присутан | Присутан | |

Табела 1. Лабораторијски налази три типа хипербилирубинемије

**Гилбертов ( Жилберов) синдром - Прехепатички иктерус**

Жилберов синдром представља наследни облик прехепатичког иктеруса ( некоњуговане хипербилирубинемије) којинастајеуслед урођене слабе функције или потпуног недостатка ензима **UDP-глукуронил трансферазе** који у хепатоцитима катализује коњугацију некоњугованог билирубина са глукурунском киселином и претвара га у коњуговани или директни билирубин. Синдром је аутозомно-рецесивни генетски поремећај који настаје мутацијом гена UGT1A1, а да би се болест испољила потребно да постоје две копије мутираног гена. Дијагноза болести се утврђује на основу повећане концентрације некоњугованог билирубина у серуму, без повећане активности АSТ и АLТ као показатеља хепатоцелуларног оштећења и без повећања активности серумске LDH као показатеља хемолизе. Дефинитивна дијагноза се потврђује специјализованим тестовима, као што су тест гладовања (хипокалоријски тест), тест са никотинском киселином и фенобарбитоном.

Симптоми Жилберовог синдрома су слаба жућкаста пребојеност коже, слабост организма, премор, болови у абдомену ( испод десног ребарног лука), могућност губитка апетита, дијареја, промене расположења као и хиперхидроза (појачано знојење). Болест је бенигна за људски организам и није повезана са компликацијама и удруженим обољењима. Пацијенти који болују од Жилберовог синдрома треба да избегавају конзумирање алкохола, појединих лекова, држања дијета и у случају повећане жутице да се лече хенобарбитонима.

**Неонаталнахипербилирубинемија**

Неонатална хипербилирубинемија представља жутицу, односно жућкасту пребојеност коже и слузница код новорођенчати узроковану повишеним концентрацијама серумског билирубина који није везан за албумине крвне плазме, и као такав може проћи хематоенцефалну баријеруи проузроковати **керниктерус**. Керниктерус је оштећење мозга узроковано накупљањем некоњугованог билирубима у базалним ганглијама и језгрима можданог дебла. Постоје различити фактори који могу да ометају везивање некоњугованог билирубина за албумине укључујући хипоксију, хипогликемију, ацидозу, инфекције, прематуритет, лекови (аспирин, сулфонамиди), хипотиреотизам итд. Неонатална жутица постаје видљива на беоњачама при концентрацијама серумског билирубина од 34 до 51 mol/l, а на лицу од око 68 до 86 mol/l. Са повећањем концентрације билирубина, жутица напредује у смеру од главе ка ногама , а у подручју пупка се појављује при концентрацији од 258mol/l, а на стопалима од око 340mol/l.

Постоје некоњуговане и коњугованенеонаталне хипербилирубинемије, које имају различите узроке настанка и могуће компликације.

**Некоњугована неонтална хипербилирубинемија**

Најчешћи узроци овог облика неонаталне жутице су:

* физиолошка жутица (краћи животни век еритроцита; слабија коњугација билирубина због недостатка UGT; повећана хидролиза коњугованог билирубина;повећана ентерохепатична циркулација билирубина; јавља се тек 24 сата после рођењаи траје од 7-10 дана, концентрација билирубина до 250 mol/l, после две недеље до 34mol/l).
* хемолитичка анемија (повећано стварање билирубина)
* полицитемија( плацентарна хипертрансфузија, мајка дијабетичар)
* хематоми
* дефицијенција глукоронил трансферазе (жилберов синдром)
* жутица узрокована дојењем
* болести метаболизма (хипотиреоза, галактоземија)
* повећана ентерохепатична циркулација билирубина
* поремећај транспорта билирубина (ацидоза, хипоксија, хипоалбуминемија)

**Дијагноза**

* индиректни и директни билирубин
* крвна слика, број ретикулоцита, морфологија еритроцита
* крва група и Rh фактордетета и мајке
* директни Coombos-ovтест
* Анти D (Rh)антителамајке
* Бактериолошка обрада (хемокултура, уринокултура)

**Терапија**

* Фототерапија
* ЕСТ (ексангвинотрансфузија)
* Албумини
* Лекови (фенобарбитон, протопорфирин, имуноглобулини)

**Коњугована неонатална хипербилирубинемија (холестаза)**

Најчешћи узроцикоњуговане неонаталне жутице, код које су повећане концентрације и некоњугованог и коњугованог билирубина ( > 34mol/l,10-15% од укупног билирубина) су:

* упална оштећења јетре (хепатитис Б, бактеријске инфекције, сепса, TORCH инфекције)
* наследне метаболичке болести ( цистична фиброза, галакоземија)
* опструкција жичних путева
* екзогено оштећење јетре (лекови)
* синдром згуснуте жучи
* урођени поремећаји излучивања билирубина (Dubin-Johnsonov, Bilerovсиндром)

**Клиничка слика:**

* Тамно пребојена боје коже и видљиве слузокоже
* Таман урин
* Светла и ахолична столица
* Хепатоспленомегалија

**Дијагноза:**

* Тестови за испитивање функције јетре (укупни и директни билирубин, укупни протеини, ALT, AST, алкалнафосфатаза, GGT, холестерол, алфа 1 антитрипсин, алфа фетопротеин)
* Хематолошки тестови (крвна слика, крви размаз, број ретикулоцита, директан Coombos-ovтест, G6PD, PT, PTT, бројтромбоцита)
* Тестови на инфекције (IgMизкрвипупчаника, VDRL, TORCH, HBsAg, културенавирусеиз носа, крви, столице итд., бактериолошко испитивање крви, урина, ликвора)
* Преглед урина (уринокултура, билирубин, уробилиноген, аминокиселине)
* Биопсија јетре
* Радиолошка и ултразвучна испитивања
* Генетска испитивања

**Терапија:**

* Хируршки третман
* Нутритивна терапија ( повећати унос угљених хидрата, калоријски унос на 200 kcal/kg, млекосамаснимкиселинамасредњих ланаца)
* Промена липосолубилних витамина
* Фенобарбитон
* Јоноизмењивачи (холестирамин, урзодеоксихолна киселина)

**ЖУЧНЕ КИСЕЛИНЕ И ЖУЧНЕ СОЛИ**

Крајњи продукт метаболизма холестерола су жучне киселине које се синтетишу ујетри. Синтеза жучних киселина је један од доминантних механизама ексцкреције сувишног холестерола из организма. Међутим, врло често, екскреција холестерола у форми жучних киселина није довољна да компензује прекомерни унос холестерола храном.

Биосинтезажучнихкиселинау јетризапочињереакцијама у којима се дешава **хидроксилацијахолестеролана C7 атому –** кључни корак синтезе жучних киселина при чемудолазидо раскидања бочног низа холестерола. У првом кораку, који је и најспоријиу синтези жучних киселина, хидроксилна група се уводи на C7 у α-положај (α-страна прстена B) уз каталитичко деловање **7α-хидроксилазе**. у серији даљих реакција, долази до епимеризације(настајекетон), вршисехидроксилација C12 атома, метилгрупасеоксидује у карбоксилну,тесемолекулскраћујемеханизмом β оксидације и синтетишу се **ХОЛНА (31%)** и **ХЕНОХОЛНА (45%)** које означавамо као **примарне жучне киселине**. Холна киселина има три хидроксилне групе ( С3, С7, С12), док хенохолна киселина садржи две хидроксилне групе ( С3, С7).

Реакција хидроксилације катализована од стране **7α-хидроксилазе** је **ratelimiting**тј. одређује брзину синтезе жучних киселина, тако да**7α-хидроксилаза је регулаторни ензим у синтези жучних киселина**. Ову рекцију инхибирају жучне соли. Конверзија **7α-хидрокси-холестерола** до жучних киселина захтева и присуство неопходних кофактора као што су **NADPH + H+**и **CoA-SH**.

**коњугација примарних жучних киселина ( синтеза жучних соли)**

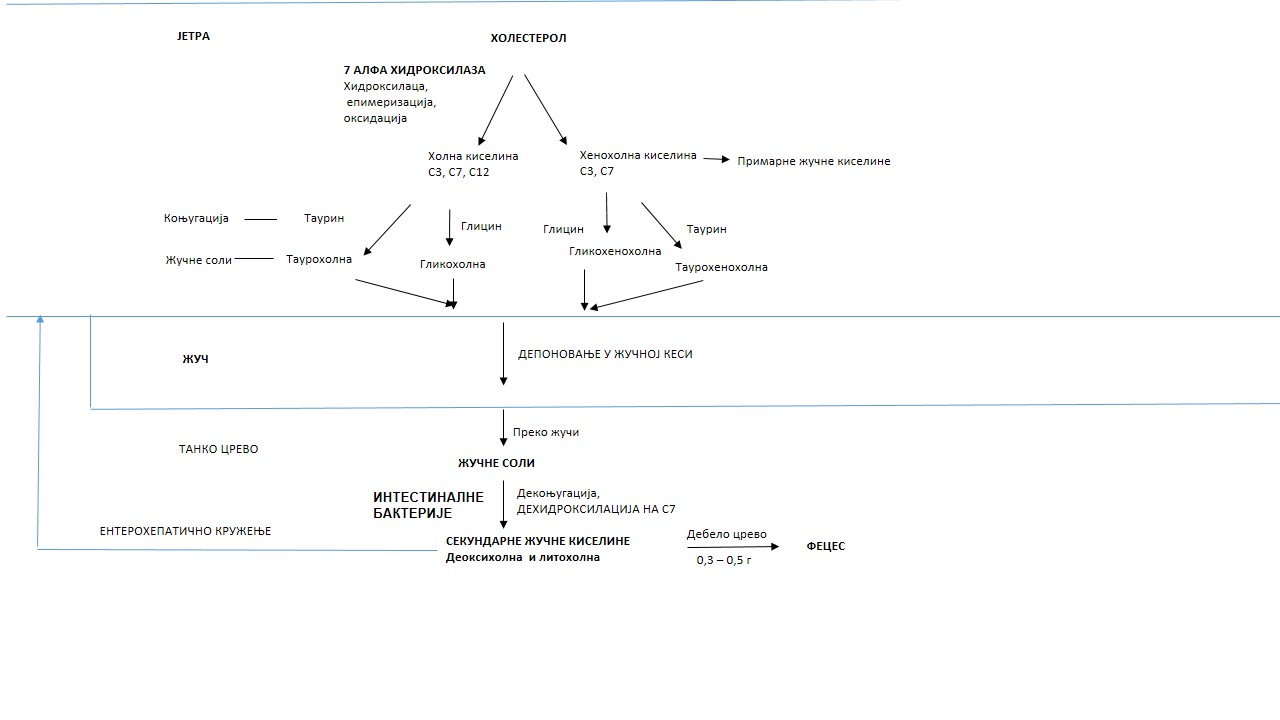
У јетри, карбоксилна група која се налази на крају бочног низа жучних киселина се везује за CoA-SH и тако се активира у реакцији која захтева присуствоATP-а. Настали коензим А-дериват се коњугује амидном везом са амино групама глицина или таурина (који настаје из цистеина) стварајући коњуговане жучне киселине или жучне соли. Холна и хенохолна киселина које су коњуговане са глицином дају **гликохолну и гликохенохолну киселину**, а при коњугацији са таурином дају **таурохолну и таурохенохолну киселину**.

**Судбина жучних соли**

Амфипатична структура жучних киселина и жучних соли им омогућава да остваре своје улоге у организму:

* емулзификацију липидних агрегата-жучне киселине показују ефекте детерџента на масне капљице и узрокују разбијање масних глобула до најситнијих капљица. Овим процесом емулзификације повећава се површина масти на коју могу деловати липазе (не могу деловати унутар масних капљица).
* солубилизација и транспорт липида у водену средину – жучне соли су преносиоци липида и поседују способност да растворе многе липиде тиме што формирају мицеле у форми липопротеина - агрегатижучних киселина, липида, фосфолипида, холестерола и моноацилглицерола који остају суспендовани у поларној (воденој) средини.
* транспорт и апсорпцију липосолубилних витамина.

Жучне соли настају у јетри и путем жучних каналића транспортују се до жучне кесе где се складиште и током јела ослобађају у црева, где служе као детерџенти који помажу варење масти из хране. У цревима, интестиналне бактерије тј. њихови ензими, декоњугују и дехидроксилују жучне соли, односно, глицинска или тауринска компонента се одстрањује и уклања се хидроксилна група у положају 7. Жучне соли које немају хидроксилну групу у положају 7 зову се **секундарне жучне соли**. Овако промењене, оне су мање растворне, због чега се слабије ресорбују из лумена интестинума од оних које нису претрпеле деловање бактерија. Најмање растворљива жучна со је **литохолна киселина**, секундарна жучна со која има само једну хидроксилну групу у положају 3. Она се углавном излучује.



Слика 4. Метаболизам жучних киселина и соли

Више од 95% жучних соли се ресорбује у илеуму и ентерохепатичком циркулацијом преко порталне вене врати се у јетру. Секундарне жучне соли могу поново да се коњугују у јетри, али до поновне хидроксилације **не може** да дође. После поновне коњугације жучне соли се излучују у жуч и по потреби у лумен црева. ентерохепатичка рециркулација је екстремно ефикасна, свега 5% жучних соли које су тог дана ушле у црево се избаци из организма путем фецеса. Будући да стероидно језгро не може да се разгради у нашем организму, излучивање жучних соли представља главни пут којим се стероиди, а тиме и холестерол, укалањају из тела.