

Jetra - funkcije in okvare

Anatomski temelji:

Jetra so centralni metabolni organ in poleg tega tudi največja žleza v našem telesu. Zgrajena so iz jetrnih kepic (to so jetrne celice, ki so žarkasto nameščene okoli osrednje zbiralne vene). Jetrne celice – hepatocite izdelujejo encime, ki katalizirajo številne biokemijske reakcije. V jetra vodi jetrna arterija (iz srca) in dverna vena (iz črevesja in vranice), iz jeter pa vodi jetrna vena in žolčevod.

Jetrne funkcije:

Glukostaza (uravnavanje koncentracije glukoze, razgradnja OH), metabolizem lipidov (sinteza holesterola), metabolizem beljakovin, detoksifikacija NH_3 , sinteza in razgradnja plazemskih beljakovin (albumin, globulini in faktorji strjevanja krvi), detoksifikacija ksenobiotikov (telesu tuje snovi npr. zdravila), nastanek žolča, skladišče vitaminov (B12) in Fe^{2+} (ferritin) ter glikogena obrambna funkcija, krvotvorni organ, pri svojem delu (visoka stopnja metabolnih procesov) pa proizvede tudi veliko toplote.

Jetrne okvare:

Glede na način nastanka okvare ločimo akutni (hiter, sunkovit) ali kronični (dolgotrajena, ponavljajoč) potek. Akutna jetrna okvara je lahko citotoksična (klinično in biokemično podobna akutnemu virusnemu hepatitisu), holostatična (podobna zapori žolčevodov) ali pa je mešane oblike.

1. Hepatična koma

Jetrna koma je stanje, ki ga ponavadi spremlja hemoragična diateza (nagnjenost h krvavitvam, ker pride do zmanjšane produkcije koagulacijskih faktorjev), hipoglikemija (porušeno ravnotežje v homeostazi glukoze), zaspanost (pojavi se zaradi učinkov na živčevje oziroma na možgane), nevrološki znaki, motnje zavesti... Nastanka hepatične kome ne poznamo točno. Pomembno vlogo imajo jetra pri detoksifikaciji NH_3 , toda v tem primeru, ko so jetra okvarjena ni detoksifikacije NH_3 (vir so aminokisliline in povečan razpad beljakovin in uree v črevesju). Izpad detoksifikacijske funkcije jeter, kadar so le-ta okvarjena ima kot posledico povišano koncentracijo NH_3 v krvi. NH_3 pride v možgane in povzroči pretvorbo glutamata v glutamin. Glutamat je ekscitatorni prenašalec vzburjenja nevronov. V črevesju nastajajo še drugi napačni oziroma lažni prenašalci (oktopamin, tiramin, b-feniletanolamin) ali pa se poveča prenos NH_3 v možgane. Normalno se to ne dogaja, ker se NH_3 spremeni v jetrih v sečnino.

Bolniki z jetrno cirozo pogosto umirajo v stadiju jetrne oziroma hepatične kome.

Povečana koncentracija NH_3 , razen tega, da povzroči motnje v delovanju Krebsovega cikla ima tudi druge učinke. Tako naprimer spremeni presnovo ekscitatornih nevrotransmitorjev (glutamata, aspartata) in inhibitornega nevrotransmitterja serotonina.

2. Ascites

Rečemo ji tudi trebušna vodenica, pomeni pa nabiranje serozne tekočine v trebušni votlini. Te tekočine je lahko od 10 do 15 litrov. Pred mestom zapore nastane povečan tlak, zato prehaja večja količina plazme med parenhimom in celicami. Poveča se tudi količina limfe v tem predelu. Tekočina se izceja v trebušno votlino.

3. Ciroza jeter

Ciroza jeter se kaže kot vaskularna okvara. V veliki večini je posledica alkoholizma (dolgotrajno uživanje alkohola). Ne vedo, zakaj samo 15% alkoholikov dobi jetrno cirozo, pri tem pa tudi poudarjajo, da so ženske bolj izpostavljene.

Učinki alkohola:

- maščobna metamorfoza jeter
- alkoholni hepatitis
- ciroza

alkoholizem (uživanje alkohola več kot 10 let)



Maščobna metamorfoza jeter je še reverzibilna stopnja, je blaga, a še vedno lahko vodi v cirozo. V primeru, da alkoholik preneha uživati alkohol, se jetra lahko popolnoma pozdravijo in obnovijo. Zamastitev jeter poteka tako, da se hepatocite morfološko spremenijo, napihnejo in postanejo podobne adipocitom.

Zamastitev jeter najdemo pri: alkoholizmu, kwashiorkor sindromu, diabetes mellitus, esencialna debelost,...



alkoholni hepatitis (je podoben virusnemu hepatitisu)



ciroza

Za cirozo veljajo tri značilnosti:

- propad in nekroza (odmiranje) hepatocit
- fibroza (porušitev strukturo, namnoži se vezivo)
- regeneracija (nastanek psevdolobulov, ...)

Kritični dogodek v tem procesu je nastanek fibroze, toda popoln nastanek ciroze še ni poznan. Sigurno pa drži, da so alkohol (acetaldehid) in prosti radikali toksični za hepatocite.

Vsi alkoholiki ne dobijo ciroze, obstajajo pa triade znakov za cirozo. Gre za sovpadanje treh dejavnikov: alkohol, dedna dispozicija, dejavniki okolja, ki delujejo sinergistično (v sodelovanju) z alkoholom, npr. podhranjenost, ki spremlja alkoholika ali pa pomanjkanje določenih dejavnikov v hrani.

V hrani so lipotropni dejavniki kot so: holin, metionin, betonin ... metionin, betoin, prispevata k endogeni sintezi holina. Pomembni so za metabolizem lipidov, zato beljakovinska hrana deluje zaščitno na jetra.

Vzrok za fibrogenezo in celice, ki pri tem sodelujejo ni povsem znan. Vzrok so lahko stimulirane snovi, ki nastajajo pri vnetju (limfokini), direktno toksični za hepatocite. Fibroblastne celice nastajajo iz lipocitov, ki normalno ležijo ob sinusoidih in normalno v mirovanju akumulirajo vitamin A. te celice z drugim imenom imenujemo tudi ITO celice po avtorju, ki so pri alkoholiku spremenjeni lipociti v miofibroblaste. Le ti se krčijo in tvorijo vezivne elemente, od tod tudi izvira glavna posledica ciroze: motnja krvnega obtoka, ne pa odpoved jetrnega parenhima. Miofibroblasti tvorijo vezivo, ki stiska hepatocite, saj se aktivno kontrahirajo, zato naraste upor proti toku krvi. Pasivno pa je z vezivom, ki se nabira predvsem okrog centralnih ven in periportalno veno, oviran odtok venske krvi.

Posledica povečanega upora v venah pred jetri vodi v portalno hipertenzijo, kar pa ima za posledico portokavalne anastomoze in ascites. Zaradi povečanega upora se odprejo portokavalne anastomoze (shunti), ki so povezave med veno portae in veno cavo. Nastanejo tudi takoimenovane varice: vene v področju popka - caput medusae, rectum - hemeroidi, požiralnik pod sluznico - varice požiralnika in retroperitonealno.

Varice v požiralniku so najpogostejši vzrok za smrt pri alkoholni cirozi, saj je to neustavljiva krvavitev. Druga posledica je ta, da je zmanjšana detoksifikacija NH_3 zaradi shunta s sistemskim obtokom, zato je tudi povečana možnost nastanka hepatične encefalopatije.

4. Zlatenica - icterus

Zakaj nastane?

Bilirubin (snov, ki nastane ob razgradnji hemoglobina, ki je glavna transportna beljakovina eritrocitov) moramo stalno izločati, ker eritrociti venomer propadajo. Nesorazmerje med nastajanjem in propadanjem eritrocitov vodi v zlatenico.

Pojasnilo:

Rdeči bilirubin (reducira se iz zelenega biliverdina, le-ta pa nastane po oksidaciji hemoglobina) imenujemo tudi nekonjugirani bilirubin in predstavlja 95% vsega bilirubina v plazmi. Nekonjugiran bilirubin prevzamejo jetra in ta se veže na hepatocite. V hepatocitah se veže na prenašalni protein v AER (glukuronil transferaza) in nastane bilirubin diglukuronid, ki je vodotopen in ima dve vezavni mesti za glukuronsko kislino. Ta bilirubin imenujemo tudi konjugirani bilirubin, ki se bo z aktivnim transportom izločal žolčno kapilarno, od tu v žolčevod in nato v črevo, kjer se delno oksidira (ni pa absorpcije). Oksidirana snov je barvilo, ki daje barvo blatu - sterkobilin, delno pa ga črevesne bakterije oksidirajo in ta se lahko absorbira, delno gre v urin (20%), delno v feces (80%) in delno se vrača v kri, kjer se ponovno pretvori v bilirubin.

Kaj je?

Zlatenica je rumeno obarvanje kože in sluznic, zaradi povečane koncentracije bilirubina v plazmi. Icterus opazimo, kadar je koncentracija bilirubina v plazmi nad 2,5mg/100ml plazme. Rumeno barvo daje bilirubin, ki je sam rdečkast, pri takih koncentracijah pa daje rumeno barvo.

Subicterus je tudi posledica povečane koncentracije bilirubina, vendar pa so tu obarvane samo beločnice, saj se bilirubin veže na beločnico.

Razdelitev in vrste icterusov:

1. ETIOLOŠKA RAZDELITEV (etiologija – nauk o vzrokih)

- a) Prehepatični ali hemolitični icterus: povečan razpad eritrocitov zaradi različnih vzrokov: toksini, napačna transfuzija, ... Patološka sprememba se zgodi pred jetri in zlatenica nastopi zaradi povečanega nekonjugiranega bilirubina. Zmanjšana konjugacija je fiziološko najpogostejša oblika, patološko najredkejša.
- b) Icterus neonatorum ali icterus novorojenčkov: nastopi zaradi nezrelosti jetrnih celic in zmanjšane aktivnosti glukuronil transferaze. Je skoraj fiziološki pojav ob rojstvu in tik ob rojstvu. Problem nastane, če otroka z ikterusom spremlja še povečan razpad eritrocitov, zaradi nekompatibilnosti Rh faktorja med materjo in otrokom. Potem nastopi icterus gravis, pri čemer je bilirubina toliko, da prestopa mejo (hematoencefalno bariero) in okvari možgane (bazalne ganglije), kar imenujemo kernicterus. Otroku pomagamo tako, da ga damo pod Uv luč, ki spremeni stereoizomer bilirubina tako, da se lahko izloči z urinom.
- c) Gilbertova bolezen ali juvenilni ikterus: imenovana rahla zlatenica, ki jo ima 5 do 10 prebivalcev. Zmanjšana je aktivnost glukuronil transferaze. Jetra so zdrava in je to le funkcionalna motnja, ki se izrazi ob boleznih.
- d) Akutna odpoved jeter: nastopi pri blagih okvarah (alkohol, virusni hepatitis). Zmanjšan aktivni transport iz hepatocit v žolčne kapilare.
- f) Obstruktivni ikterus: lahko intrahepatični - zapora kapilar zaradi zdravil (npr. Eritromicin) ali pa ekstrahepatični - obstrukcija je na nivoju ductusa choledocusa, najpogosteje z kamni ali tumorjem, ki od zunaj pritiska na žolčevod; lahko tudi postvnetno zaradi zožitve žolčnika

2. PATOGENETSKA RAZDELITEV (patologija – nauk o boleznih)

- a) Povečana produkcija bilirubina
- b) Zmanjšan privzem bilirubina iz plazme v jetra (redko)
- c) Zmanjšana konjugacija bilirubina
- d) Zmanjšano izločanje bilirubina:
 - zmanjšan transport iz hepatocit v kapilare
 - zamašitev žolčne kapilare zaradi nabrekanja hepatocit
 - zapora ductus choledocus s kamni

3. LABORATORIJSKA RAZDELITEV (kateri od obeh bilirubinov prevladuje)

- a) Konjugirana bilirubinemija
V urinu, ki je temen najdemo konjugiran bilirubin. Situacija pa ni jasna pri virusnem hepatitisu in pri žolčnih kamnih. V primeru, da je zmanjšano izločanje bilirubina se to lahko zgodi zaradi: zapore intrahepatičnih žolčnih vodov, ekstrahepatične zapore ali hepatitisa.
- b) Nekonjugirana bilirubinemija
Urin je v tem primeru svetel, ker se bilirubin ne izloča z urinom. Lahko gre za: zmanjšano produkcijo, zmanjšan privzem ali zmanjšano konjugacijo.

Kaj je hepatitis?

Hepatitis je vnetna bolezen jeter, ki jo najpogosteje povzročajo virusi, lahko pa tudi drugi dejavniki (pretirano uživanje alkohola, zdravila, kemikalije, spremenjen lasten imunski odziv). Med virusi so najpogostejši povzročitelji virusi hepatitisa A, B, C, D, E in G. Med seboj se razlikujejo po načinu prenosa okužbe in učinkovanju na zdravje. S cepljenjem lahko preprečimo le okužbi z virusoma hepatitisa A in B. Jetra so zelo pomemben organ v trebušni votlini, nekakšna "kemična tovarna", ki opravlja nad 500 življenjsko pomembnih nalog. Po okvari imajo zelo dobro sposobnost obnavljanja; hudo in neprestano okvarjanje pa privede do odpovedi delovanja jeter (ciroze), brez katerih življenje ni mogoče.

Obstaja vsaj šest različnih virusov hepatitisa:

- Hepatitis A: dolgo znan kot infektivni hepatitis in laično poznan kot nalezljiva zlatenica
- Hepatitis B: dolgo znan kot serumski hepatitis
- Hepatitis C: VHC, prej znan kot non-A, non-B
- Hepatitis D: delta hepatitis, ki je lahko prisoten samo, če smo okuženi z VHB
- Hepatitis E: prej poznan kot črevesno prenosljiv non-A, non-B
- Hepatitis G: podobno kot VHB in VHC zadnja leta preučujejo njegov pomen

Hepatitis A

Hepatitis A je eden od 6 različnih hepatitisov, ki jih povzročajo virusi. Dolgo je bil poznan kot infekcijski hepatitis. Prenaša se s kontaktom, z okuženo hrano ali vodo, reče se mu tudi bolezen umazanih rok in se lahko pojavi tudi v obliki epidemije. Virus hepatitisa A izloča bolnik ali vironosec pretežno z blatom in slino.

Hepatitis B

Virus hepatitisa B, ki se razmnožuje v celici, povzroča akutni in kronični hepatitis, cirozo in karcinom jeter, kar so vse lahko vzroki za smrt. Z zdravili ga ne moremo uničiti, saj bi s tem uničili tudi okužene celice. Inkubacijska doba (čas od okužbe pa do izbruha bolezni) je od 4 do 28 tednov. VHB je zelo trdoživ; na prostem lahko preživi več kot en teden. Večina okuženih zanj najpogosteje sploh ne ve...dokler ni prepozno. Virus hepatitisa B se prenaša s spolnimi odnosi z okuženo osebo ali preko ostrega predmeta (igle, britvice,...), na katerem je okužena kri. Okužena mati lahko prenese VHB na otroka pred in med porodom ali po njem. Po okužbi lahko zbolimo z gripi podobno boleznijo. Pri materah se pojavijo bolezenski znaki, posebej značilni za hepatitis: vročina, rumena obarvanost kože, temni urin in bolečina pod desnim rebrnim lokom. Največkrat po okužbi z VHB nimamo bolezenskih znakov, kar pa še ne pomeni da nismo okuženi. Če ima bolnik značilen potek bolezni, se okužbo takrat dokaže s preiskavo krvi. Pri ostalih, ki so brez znakov okužbe, se le-to ugotovi slučajno npr. pri krvodajalskih akcijah ali pri pregledu krvi nosečnic.

Virus hepatitisa B je prisoten v visokih koncentracijah v krvi pa tudi v semenski tekočini, vaginalni sluzi in slini pri ljudeh z akutno okužbo in pri nosilcih VHB. V majhnih ali celo nezaznavnih količinah se nahaja v urinu, fecesu, potu, solzah in materinem mleku.

Približno 6-10% oseb, ki prebolijo okužbo z virusom hepatitisa B, ostanejo trajni klicenosci. To pomeni, da so doživljenjsko kužni in da lahko okužijo druge osebe. Trajni klicenosci se lahko počutijo popolnoma zdravi, lahko pa tudi ne. Pri teh bolnikih govorimo o kronični obliki hepatitisa. Če gremo še dalje: pri 25% kroničnih nosilcev se lahko razvije jetrna bolezen, ki lahko napreduje v kronični aktivni hepatitis, kar lahko vodi v jetrno cirozo. Primarni rak jeter pa se ponavadi razvije šele od 33 do 45 let po okužbi z VHB.

Endemičnost VHB v Evropi narašča od severa proti jugu, od zahoda proti vzhodu. Tveganje je pri moških večje kot pri ženskah, pri otrocih večje kot pri odraslih in v urbanih predelih večje kot na vasi.

Učinkovito in varno cepivo proti hepatitisu B poznamo od leta 1982. Od leta 1998 je v Sloveniji uvedeno sistematično cepljenje proti hepatitisu B v prvih razredih osnovne šole. Oseba, ki je cepljena, je doživljenjsko varna pred okužbo.