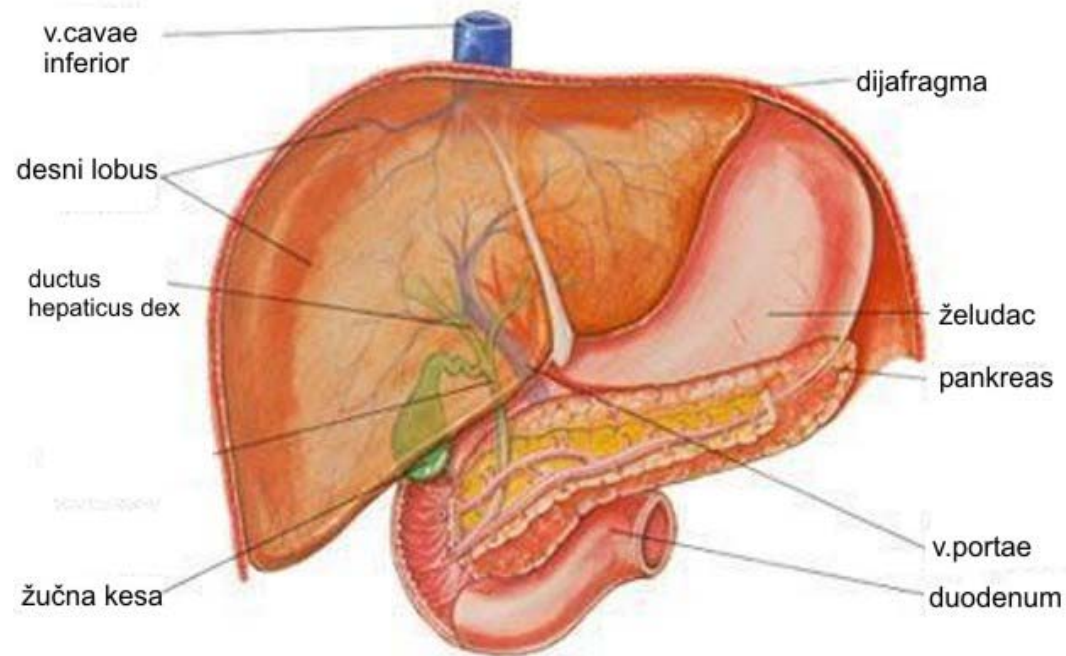
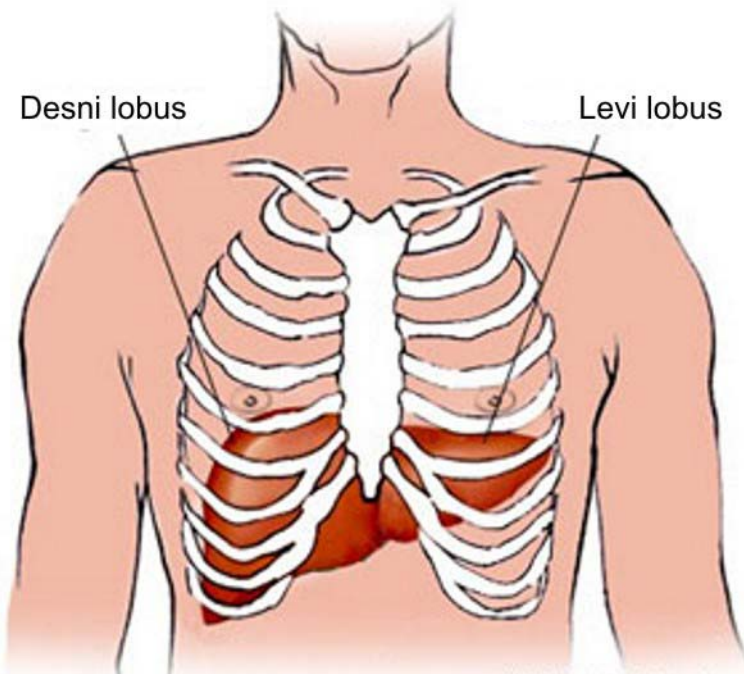


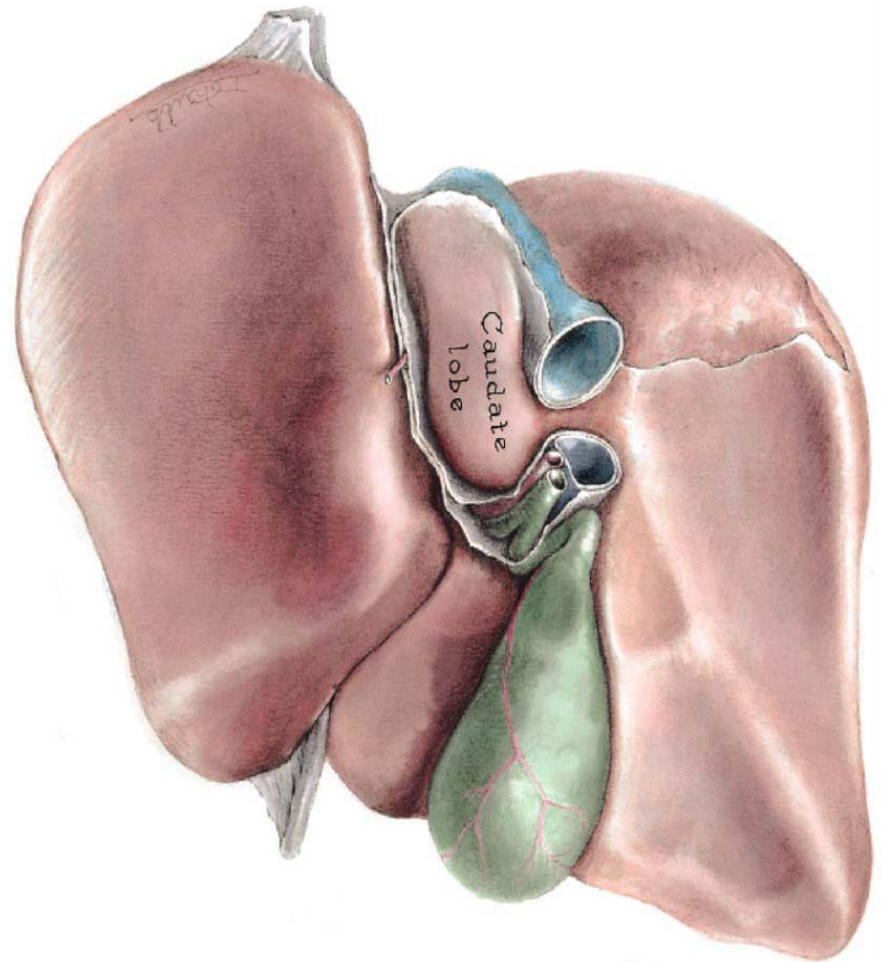
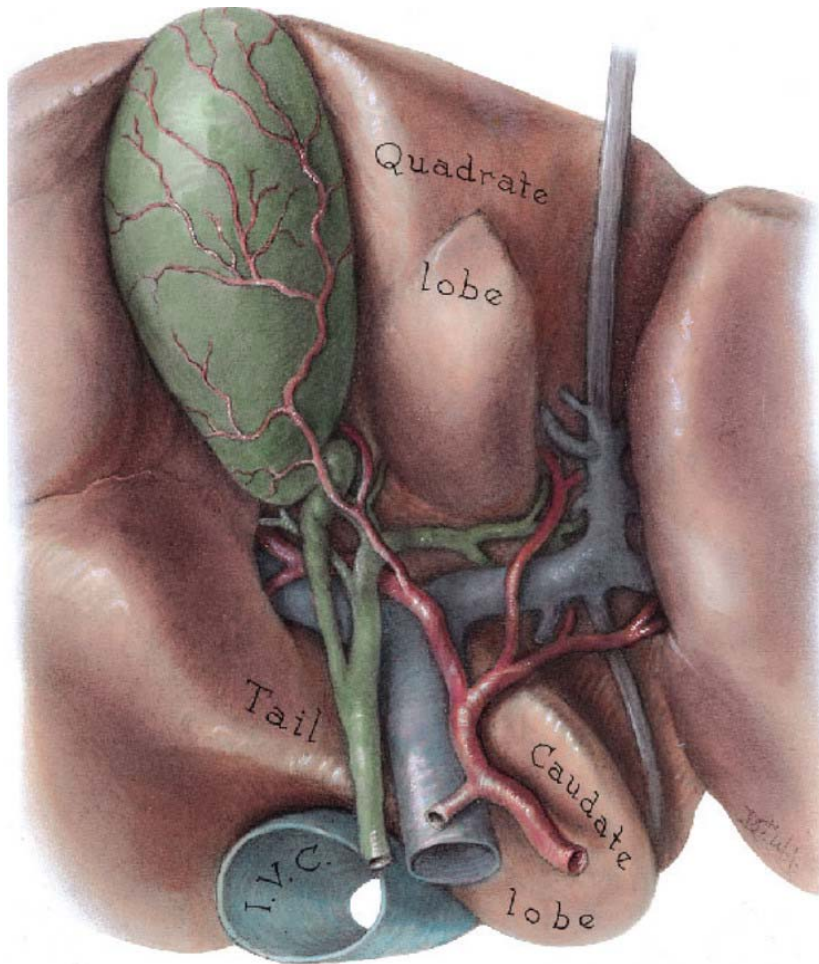
Fiziologija jetre



ANATOMIJA JETRE

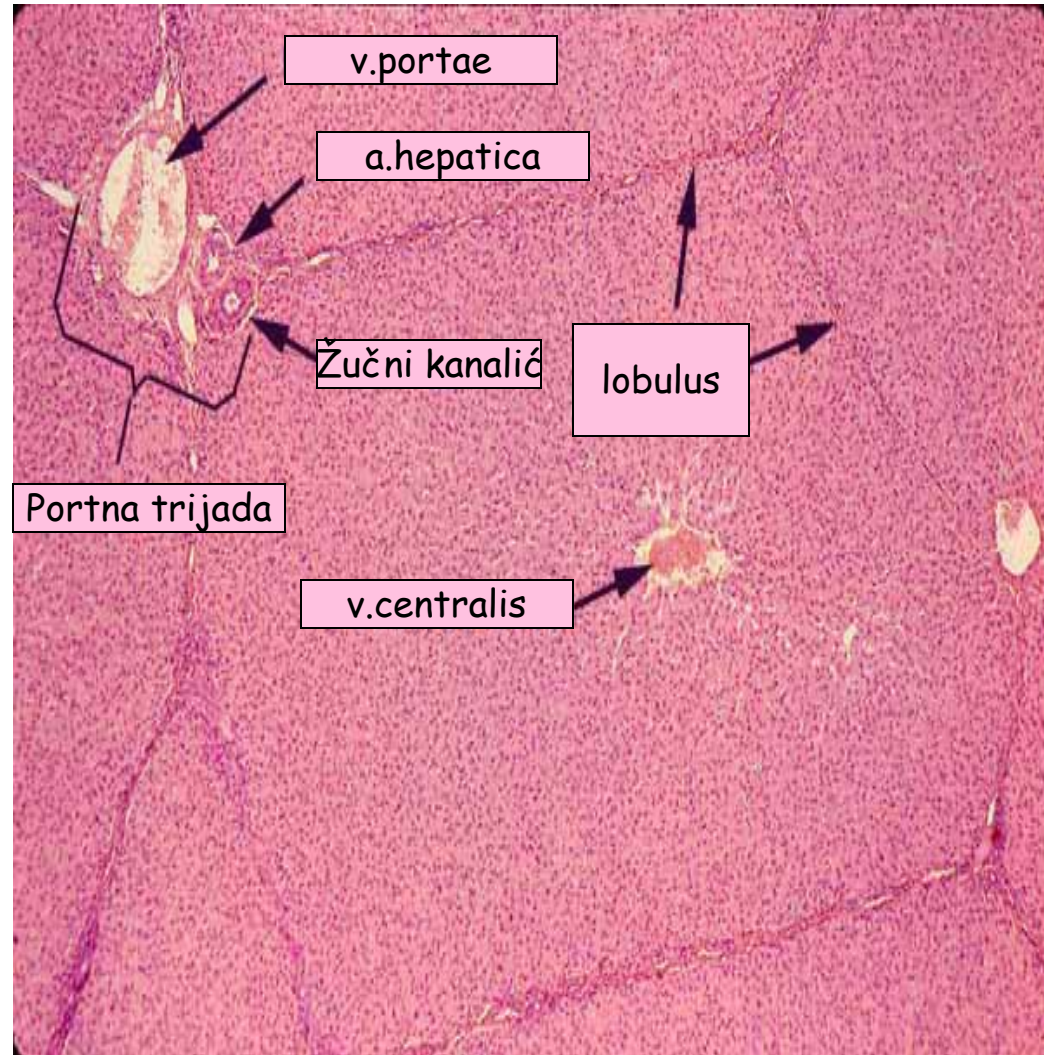


PORTNI HILUS



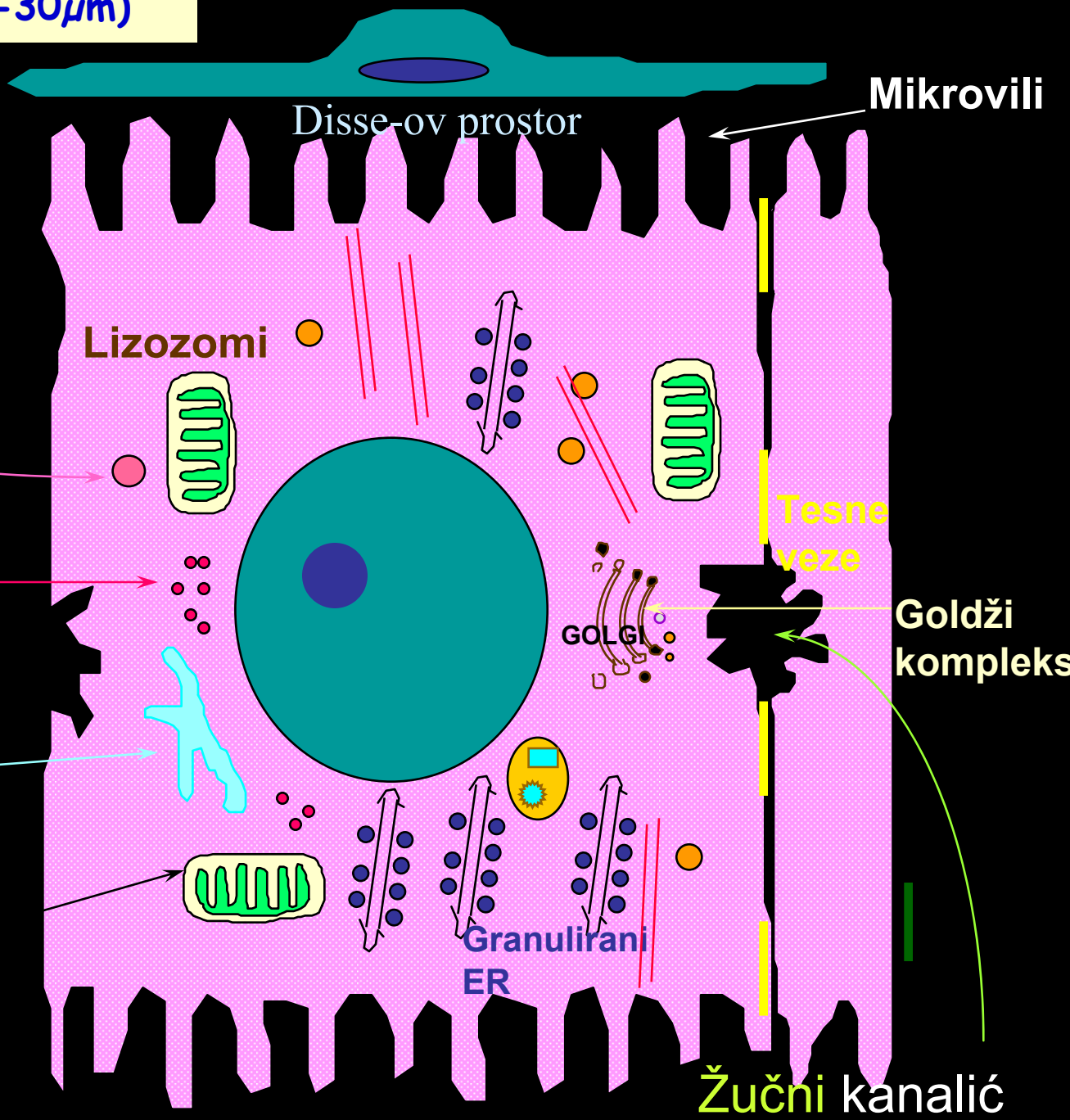
Lobulus: Funkcionalna jedinica jetre

- Nepravilna poliedarna prizma (0.7x2.0 mm)
- laminae hepatis, lamina terminalis
- Jetrini sinusoidi, v.centralis
- portna trijada



HEPATOCIT (20-30µm)

- 80% ćelijske populacije jetre
- Životni vek- 5 mes
- Sposobnost proliferacije - 25% jetre dovoljno za potpunu regeneraciju



PEROXISOME

Glikogen

glatki ER

Mitohondrije

Lizozomi

Disse-ov prostor

Mikrovili

Tesne veze

Goldži kompleks

GOLGI

Granulirani ER

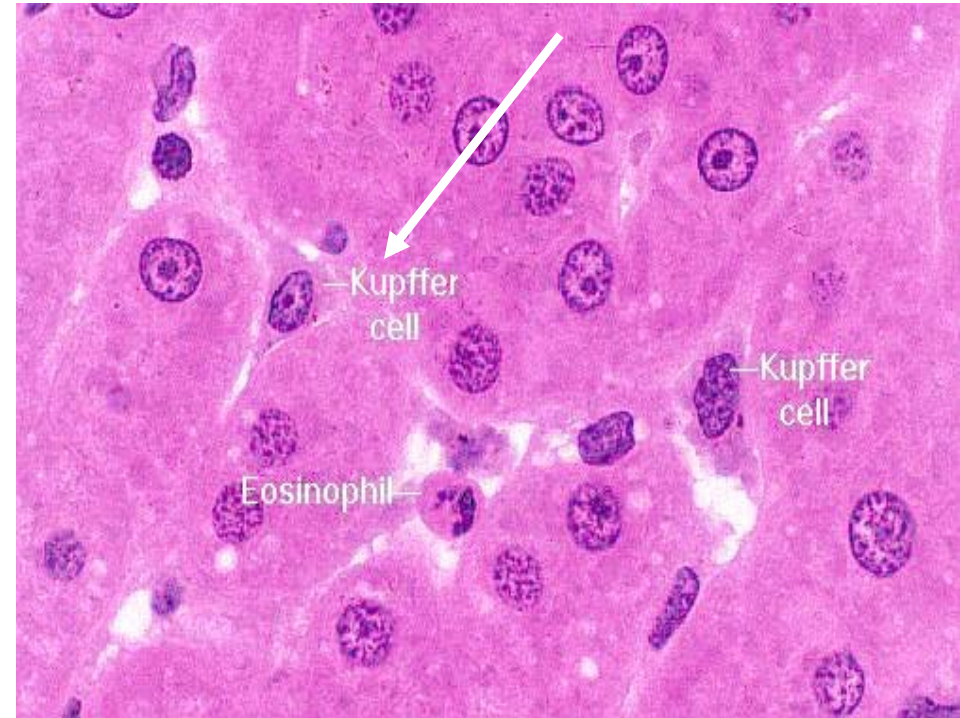
Žučni kanalčić

KUPFEROVE ČELIJE

- 15% populacije jetre
- Mononuklearni fagocitni sistem

Uloge:

1. Fagocitoza, prezentacija Ag
2. Sekretacija humoralnih medijatora
(TNF, IL, prostaglandini)
3. Uklanjanje eritrocita
4. Deponuje Fe, teške metale (Hg, Sn), lipide



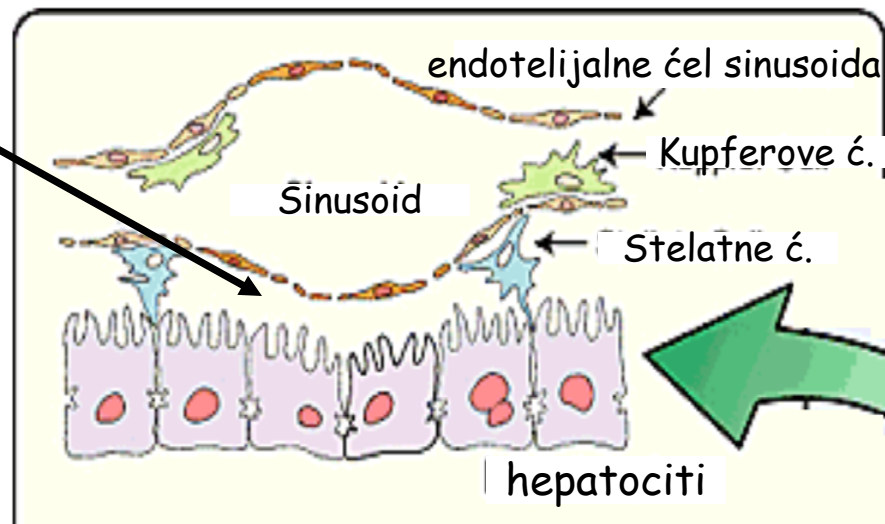
SINUSOIDNI KAPILARI I PERISINUSOIDNI PROSTOR

- Intralobularni diskontinuirani kapilari sagradjeni od endotelnih i Kupferovih ćelija

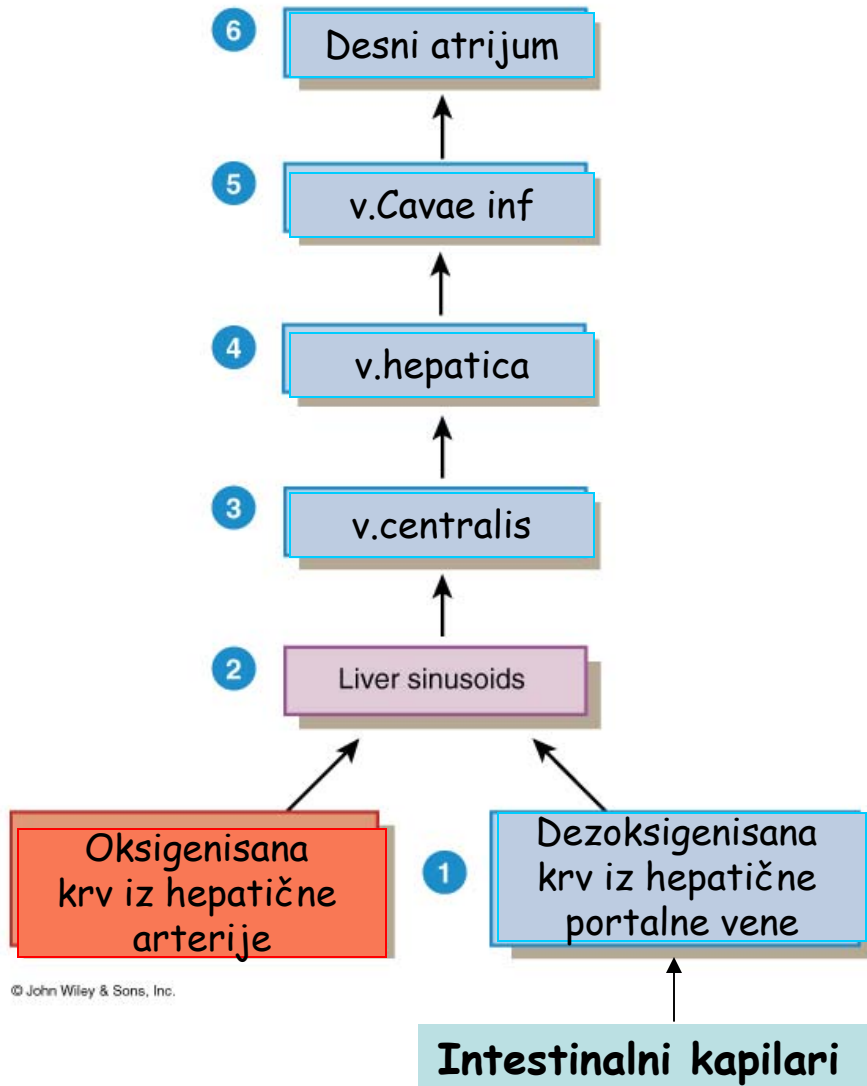


DISEOVI PROSTORI

- Između sinusoidnih kapilara i hepatocita
- Stelatne (Ito) ćelije- depo vit A i masti



Vaskularizacija jetre



Funkcionalni krvotok predstavlja v.portae 1050ml

Nutritivni krvotok predstavlja a.hepatica 300ml

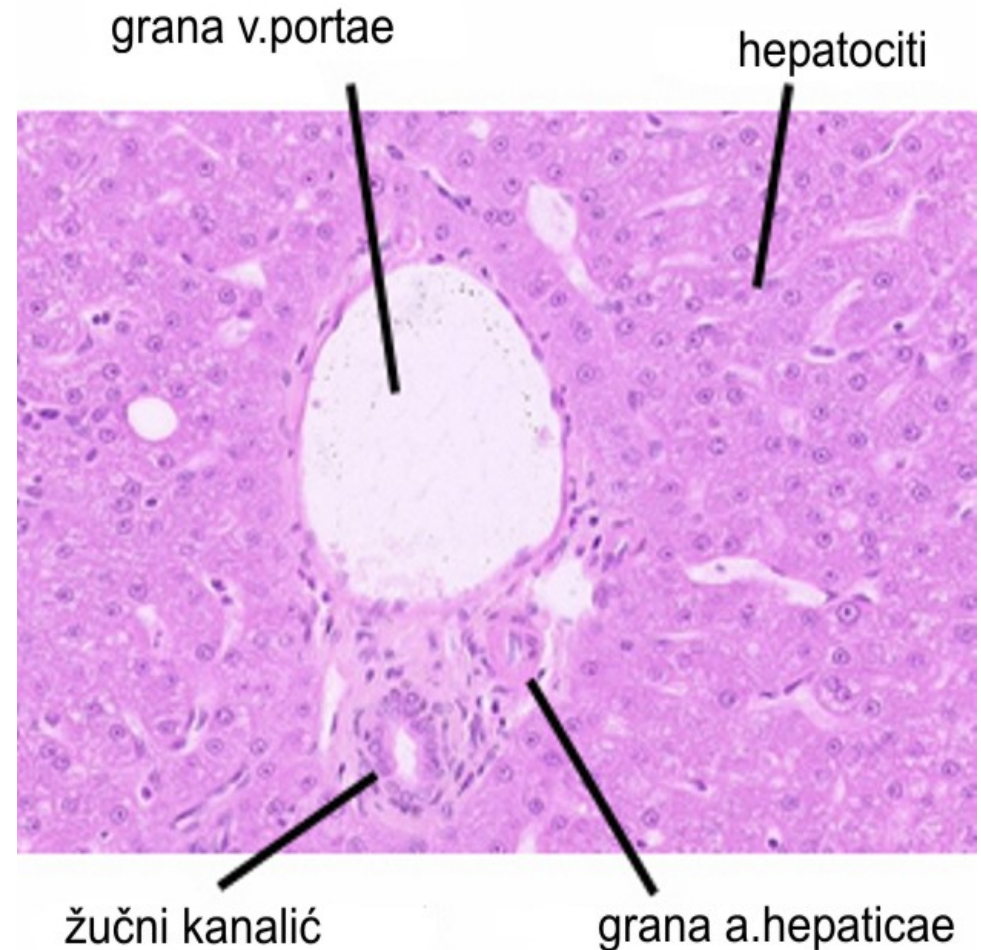
Protok 1350 ml/min, 27% minutnog volumena srca

Pritisak u v.portae= 9mm Hg

Pritisak u v.hepatica= 0mm Hg

Portna trijada

- 1. A.Hepatica - oksigenisana krv
- 2. v.Hepatis portis - deoksisgenisana krv bogata hranljivim materijama
- 1 + 2 + žučni kanalić = portna trijada



Uloge jetre

- **Metabolizam** - ugljenih hidrata, masti & proteina
- **Sinteza** - albumin, faktori koagulacije
- **Depo** - vitamina, ugljenih hidrata, minerala,
- **Depo krvi**
- **Odbrambena uloga**
- **Detoksikacija** - toksina, amonijaka ...
- **Sekrecija** - žuci, žucnih kiselina, soli & pigmenata
- **Ekskrecija** - bilirubin, lekovi, toksini

METABOLICKÉ ULOGE JETRE

Metabolizam ugljenih hidrata (I)

- **glikoliza**
- **Pentozo-fosfatni put** (direktna oks. Glu)
- **ribozo-5-P** -> purinski, pirimidinski nukleotidi (RNK)
- **NADPH** (redukujući agens za anaboličke reakc.)
 - Sint. dugolančanih MK
 - Sint. THF
 - Sint. steroidnih hormona
 - norm [redukovang glutaciona]
- **glikogeneza**
- **glikogenoliza**
 - Glu-6-fosfataza (Glu-6-fosfat -> Glu)
- **Glikoneogeneza - laktat, AK, glicerol**
- **Corijev ciklus** (laktat -> Glu) i **alaninski ciklus** (Ala -> Glu)
- Transformacija fruktoze, galaktoze u Glu

Metabolizam ugljenih hidrata (II)

- **Višak glikoze** → slobodne MK → **TAG**
- **metabolizam fruktoze**
(fructokinaza)
- **sinteza amino saharida**
- **sinteza glukuronske kiseline**
- **degradacija insulina i glukagona**

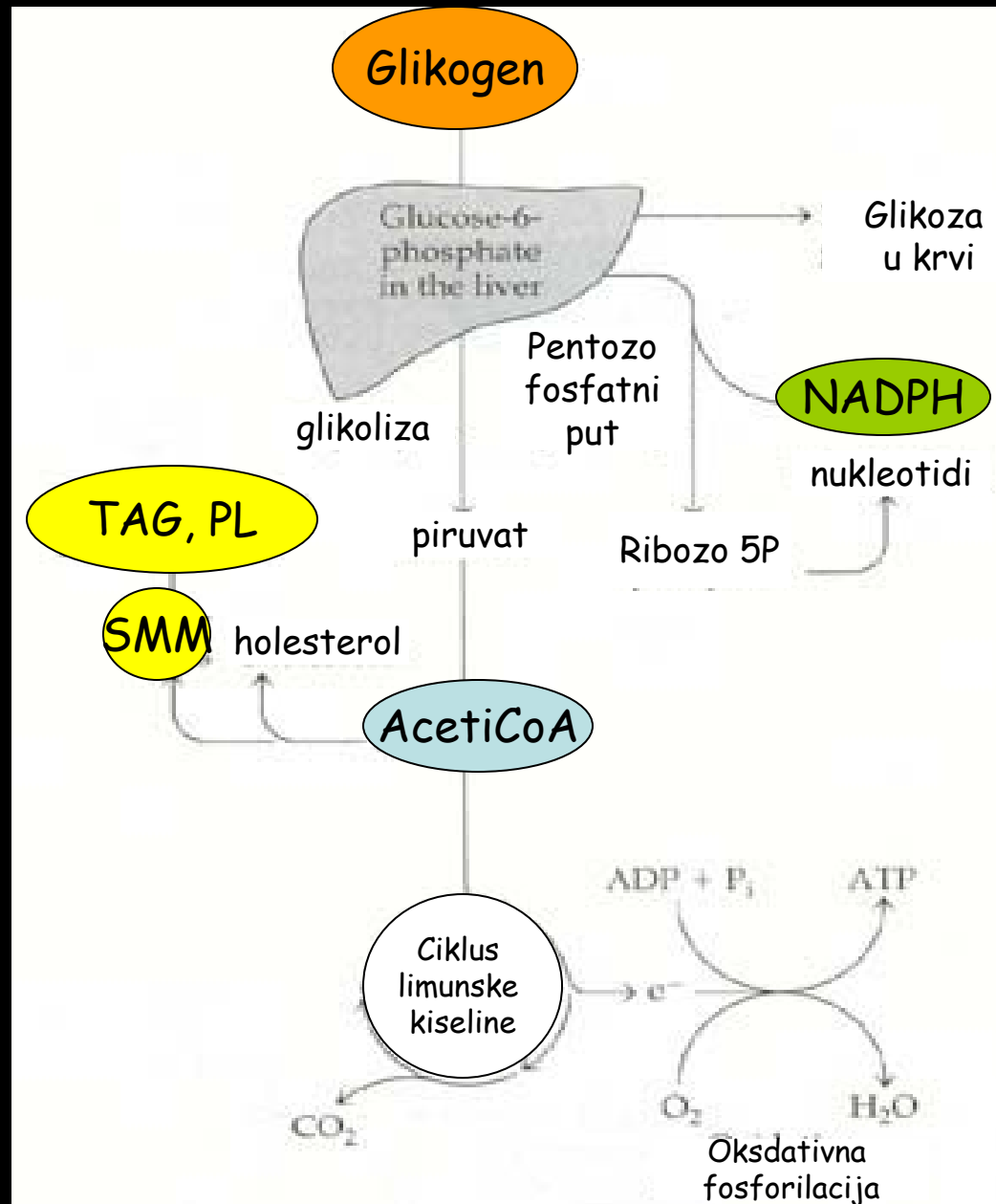
U jetri glikoza se može

Transformisati u
masne kiseline, TAG,
fosfolipide

Deponovati u molekul
glikogena

Oksidovati do acetil-
CoA

Koristiti za
proizvodnju **NADPH**



Depo glikogena u jetri

- Jetra (5-8%)
- Mišići (1-3%)
- *glikogenoliza*

Metabolizam lipida

- Lipogeneza
- Lipoliza - Oksidacija masnih kiselina

- Sinteza fosfolipida, holesterola, lipoproteina

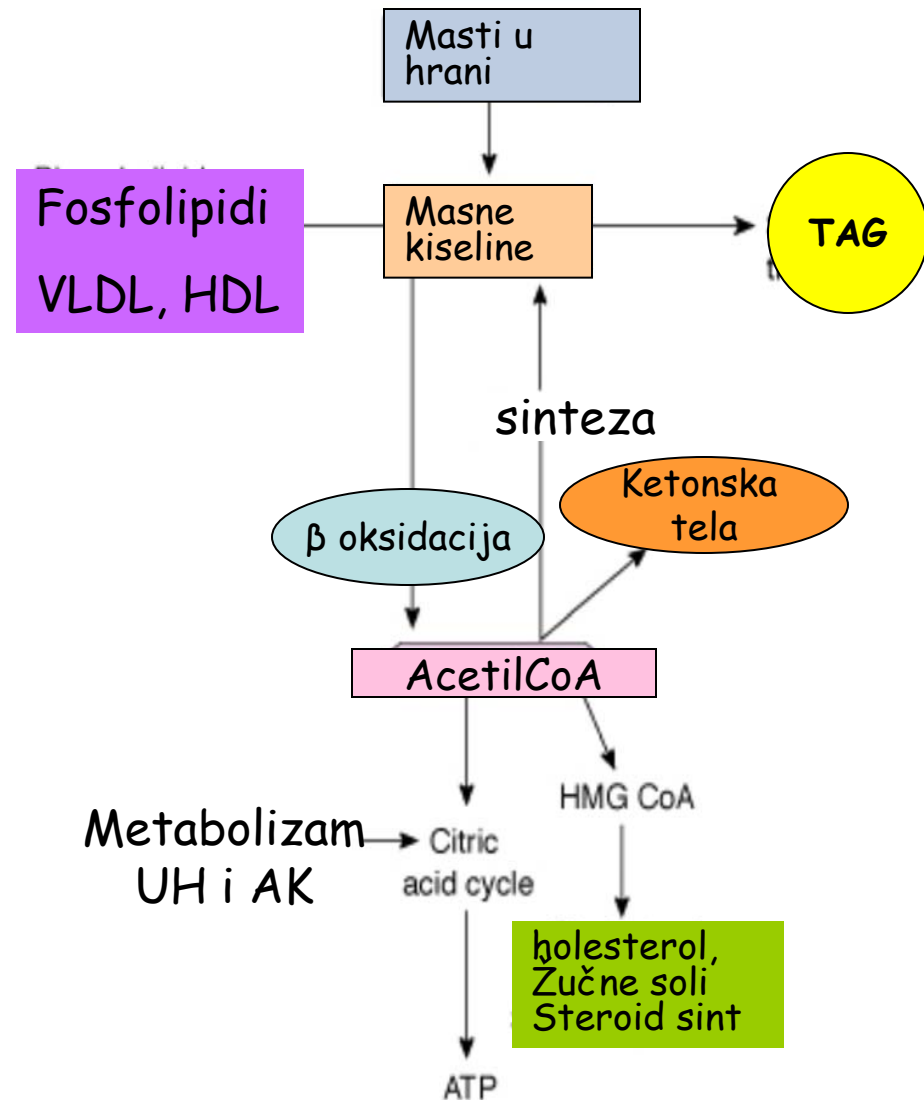
- Sinteza MK iz ugljenih hidrata i proteina

β Oksidacija masnih kiselina

- Najbrža je u hepatocitima
- -> Acetil-CoA
- Rane faze gladovanja,
Diabetes Mellitus
- Depoi masti-masno tkivo i jetra
- Transport slobodnih masnih kiselina
(150mg/L)

Metabolizam lipida

- jetra reguliše koncentraciju **SMK** u krvi
- **β -oksidacija** je glavni izvor energije
- Sinteza **ketonskih tela**
- Sinteza **TAG** (iz SMM, Glu, AK)
- Sinteza **holesterola, ChoE**
- Sinteza **žučnih kiselina**
- Sinteza **fosfolipida**
- Sinteza **VLDL i HDL**
- razgradnja plazma lipoproteina



FOSFOLIPIDI

90% jetra, ostatak enterociti

1. glicerofosfolipidi
2. sfingofosfolipidi

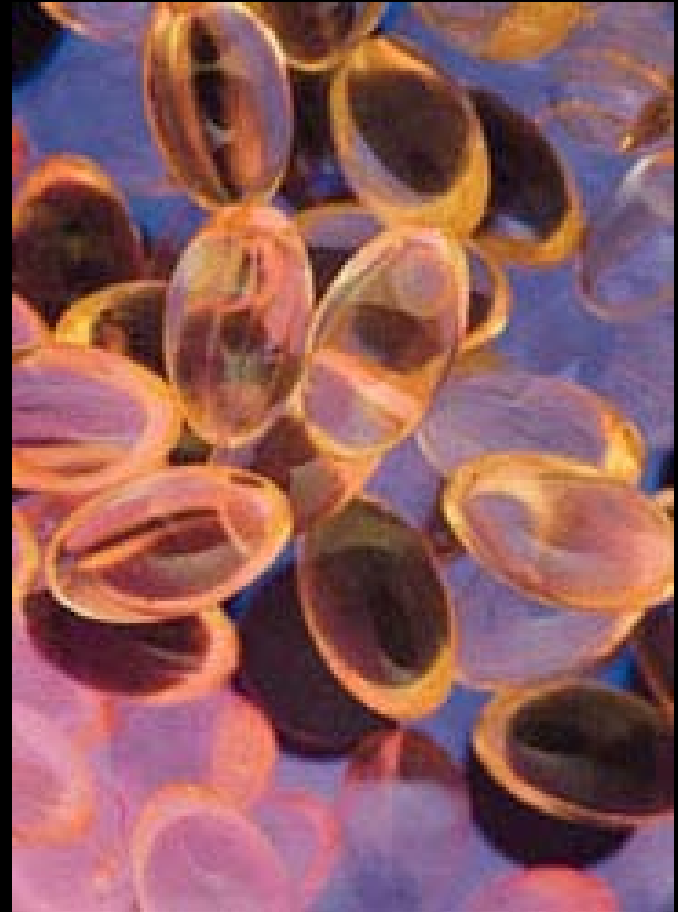
Uloge

- Gradivna-strukturna (membrane)
- Mijelinski listovi-sfingomijelini
- Transportna (Lipoproteini)
- Donori fosfatnih radikala
- Protektivna (surfaktant)

HOLESTEROL

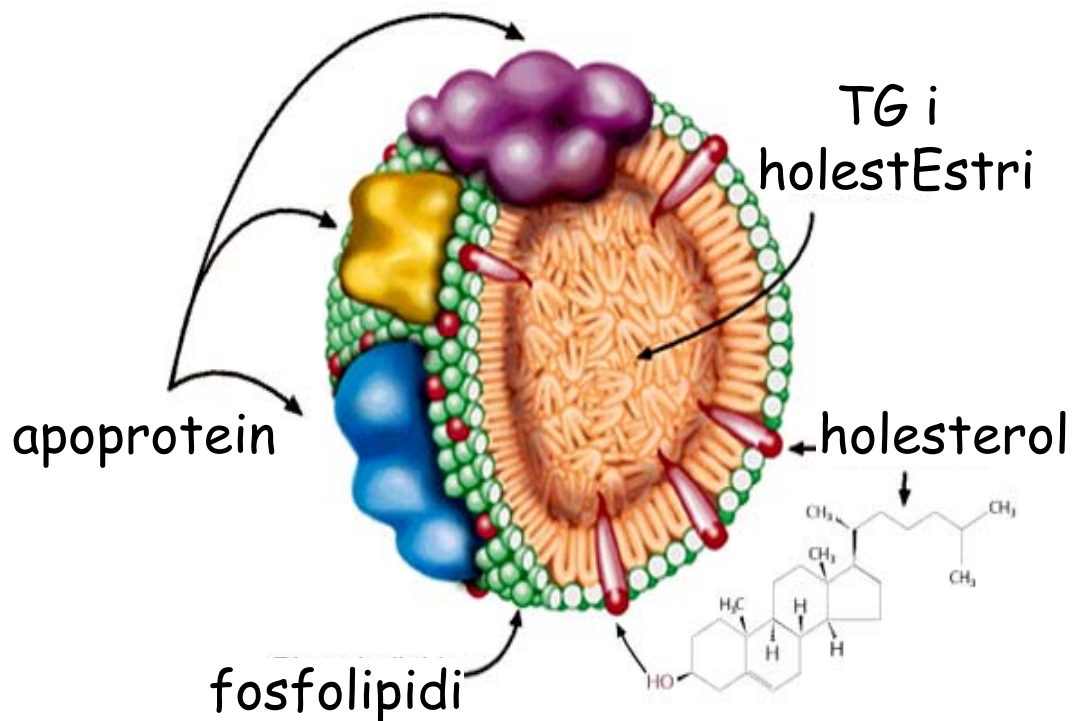
Uloge

1. Sinteza **žučnih kiselina**
2. Sinteza **steroidnih hormona**
3. **Ćelijska membrane, mijelinske strukture**
4. Sinteza vit D
5. Ugradjuje u **Lp plazme**

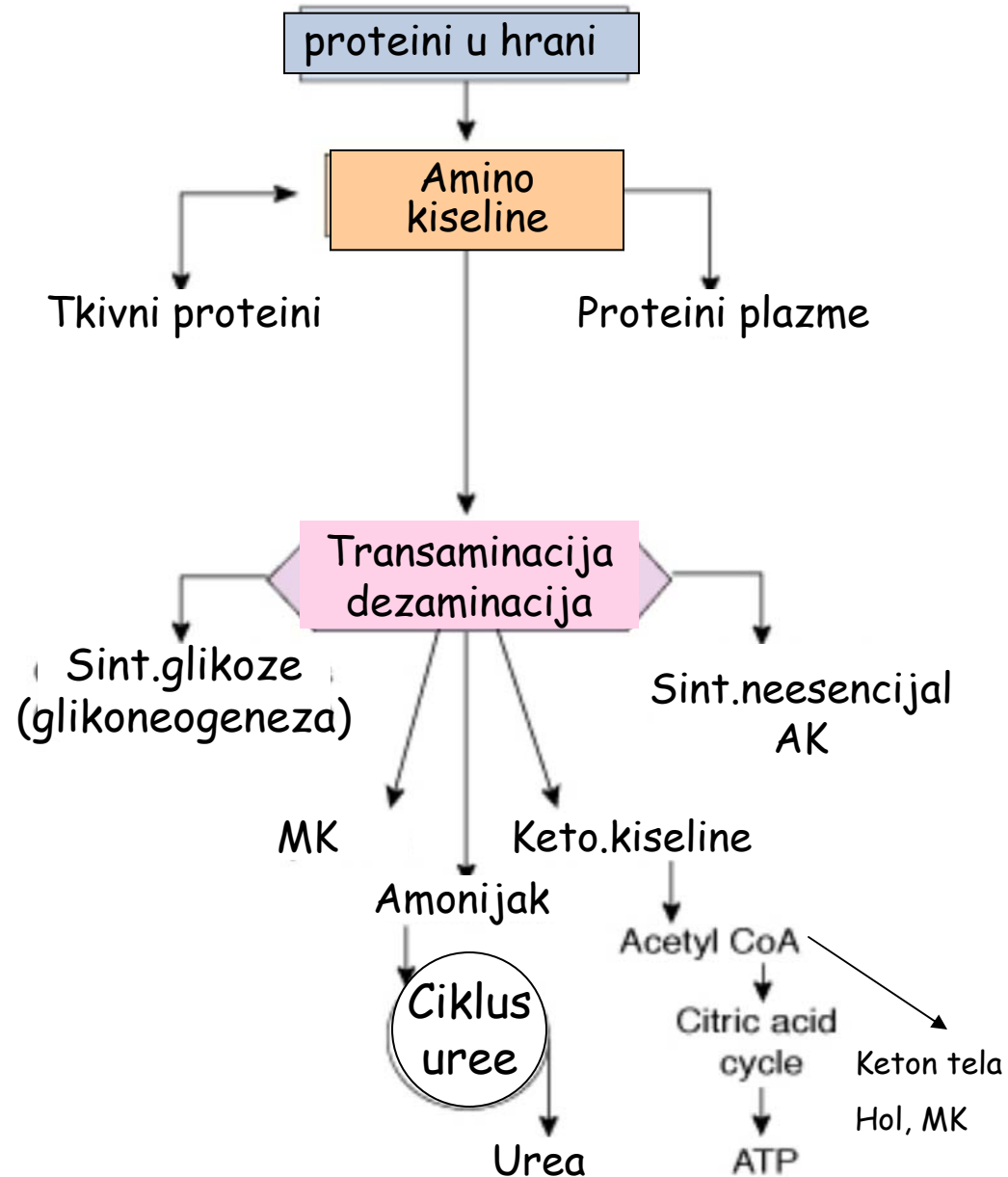


Uloge lipoproteina:

- Transport TAG i holesterola
- Održavaju strukturu ćel membrane (donatori holesterola/uklanjaju holesterola)
- Aktivatori/inhibitori enzima (Apo)
- Prepoznavanje receptora na ćel membrani (Apo)
- Normalno- 7g/L



Metabolizam proteina u jetri



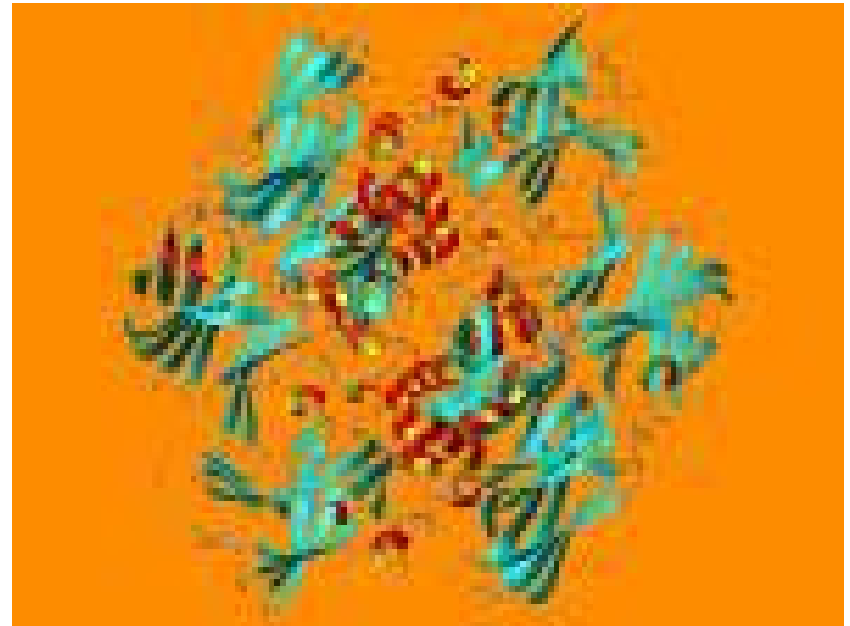
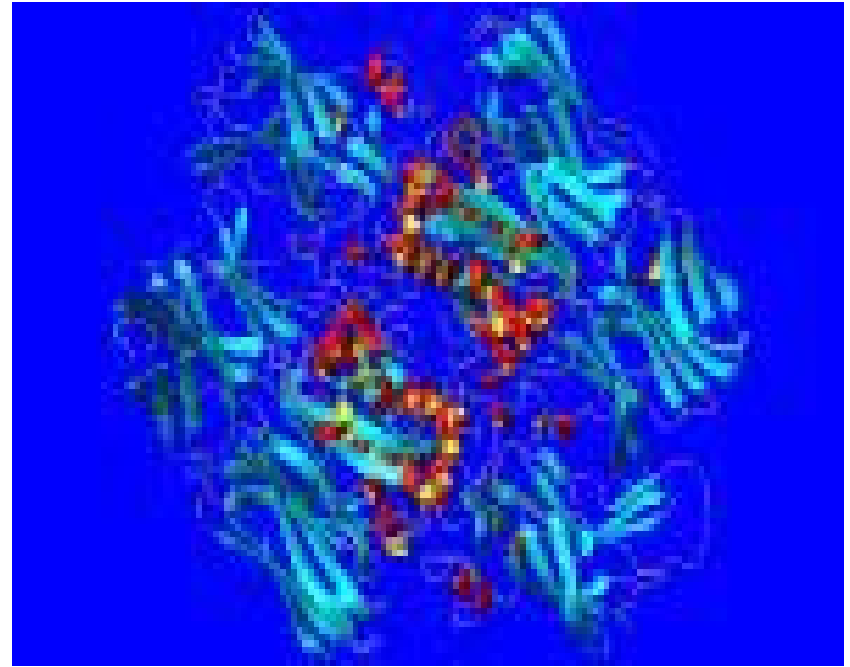
- Transaminacija
- Oksidativna deaminacija AK
- a) Sinteza proteina plazme
- b) Sinteza neesencijalnih AK
- c) Sinteza imunoglobulina
- d) Glikoneogeneza (samo glikogene amino kiseline) i ketogeneza
- e) **Ciklus ureje (uklanja NH₃)**

Proteini plazme

- Maksimalna brzina stvaranja plazma proteina je 15 - 50g/dan
 - albumin, osmolarnost plazme
 - transport masti, holesterola
 - transporteri za steroidne i tireoidne hormone
 - Faktori koagulacije, komplement (C1q,r,s, C2-9)
- Albumini i fibrinogen-nastaju isključivo u hepatocitu
- 80% globulina nastaje u hepatocitima, ostatak u plazmocitima

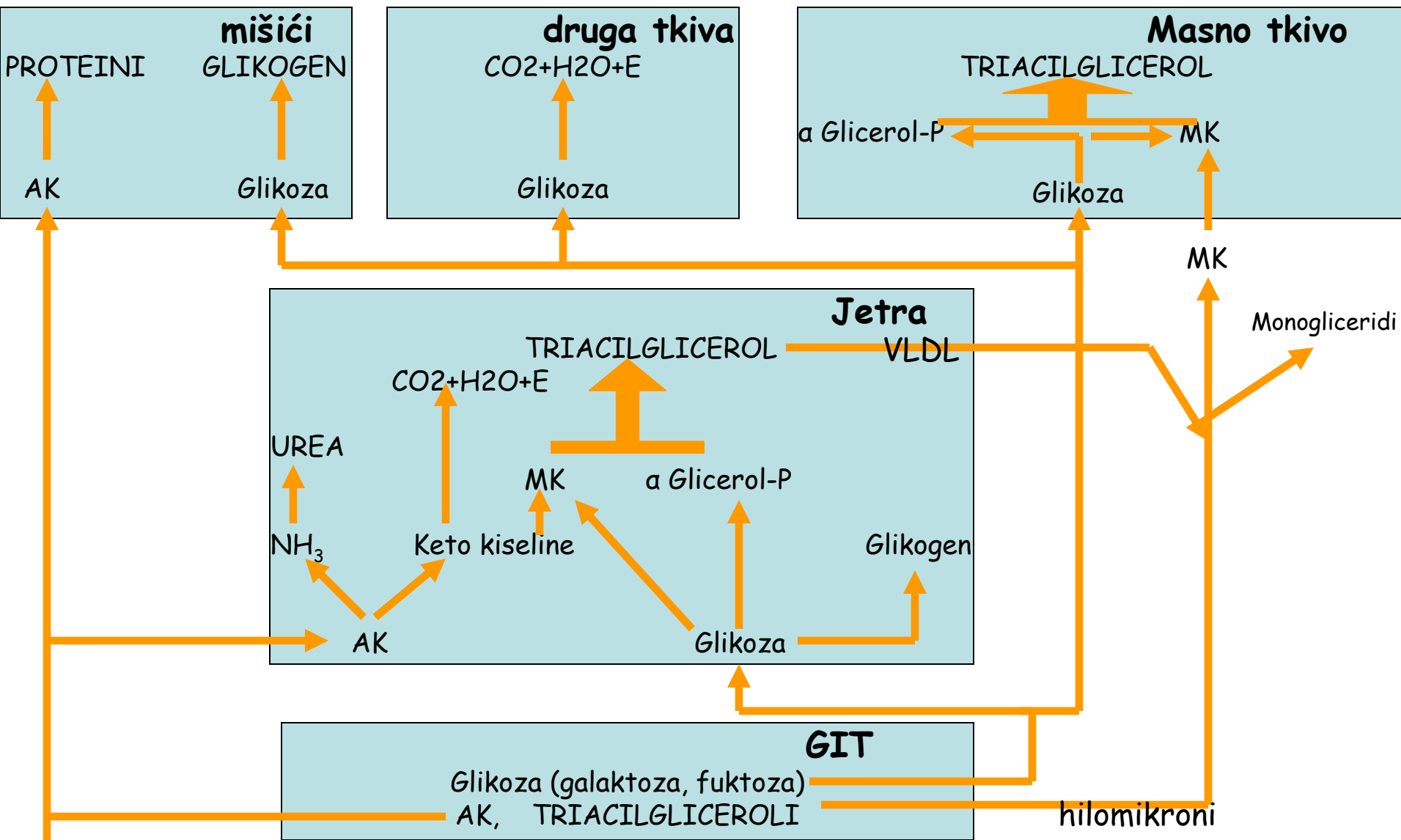
Faktori koagulacije

- **Jetra sintetiše:** *faktor I (fibrinogen), II (protrombin), V, VII, IX i X, protein S i antitrombin.*
- **Vitamin K** igra bitnu ulogu u njihovoj sintezi



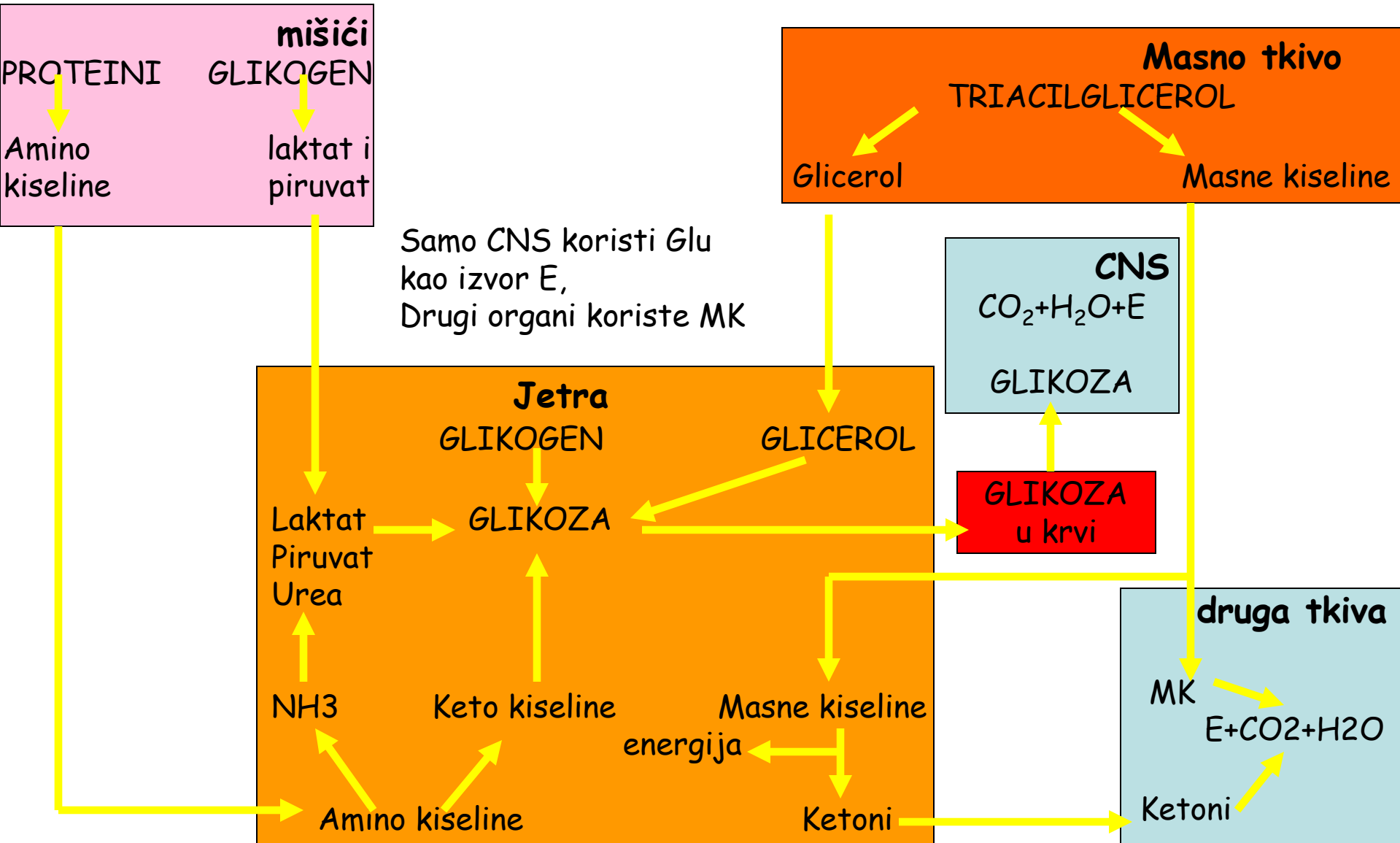
Absorptivno stanje 2-4 h posle obroka

Insulin Dominira
Sve ćelije koriste Glu iz hrane kao izvor E

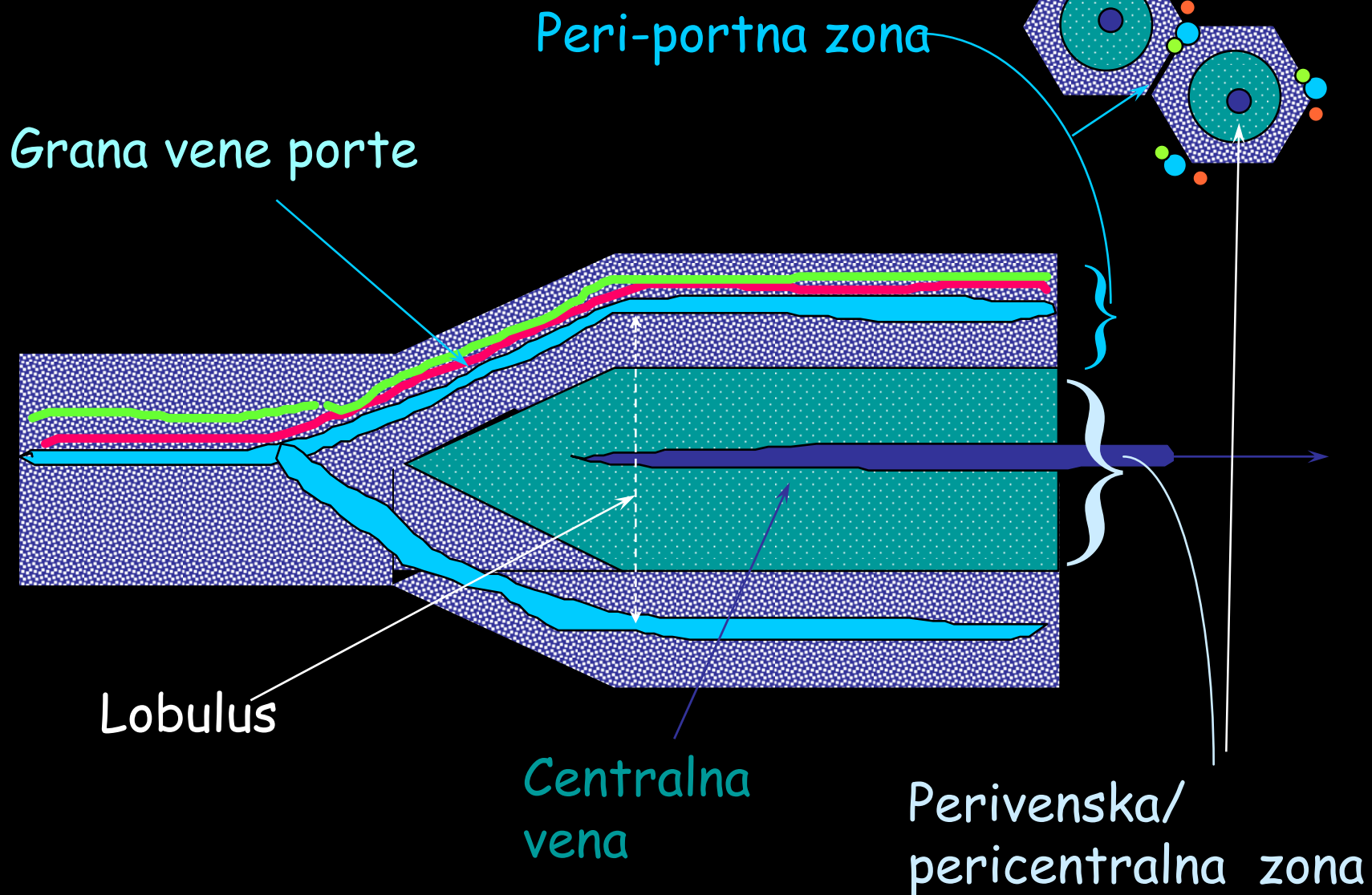


Postabsorptivno stanje 4 h posle obroka

Glucagon dominira +
"insulin antagonisti
(glukokortikoidi, T3,
T4, AD, i hGH).



Metabolički putevi u različitim zonama jetrinog lobulusa



Metabolički putevi u različitim zonama jetrinog lobulusa

- **periportalni hepatociti - visok pO₂:**
 - **Više mitohondrija, manje ER**
 - Krv bogata O₂ i hranljivim materijama
 - **oksidativne reakcije**
 - **antioksidativni sistem** (glutation)
 - *oksidativna fosforilacija,*
 - *β-oksidacija*
 - *Sinteza uree*
 - *glukoneogeneza*
 - *Sinteza holesterola*
 - *Sinteza proteina*
- **perivenski hepatociti - manji pO₂:**
 - mala koncentracija O₂ i hranljivih materija u krvi
 - **redukcione reakcije**
 - *Sinteza lipida*
 - *Sinteza glikogena*
 - *ketogeneza*
 - *biotransformacija ksenobiotika (gl. ER)*
 - *detoksikacija NH₃: sinteza Gln*

Metabolizam vitamina

- **provitamin → vitamin, deponovanje vitamina**
- karoteni → vitamin A
- 25-hidroksilacija provitamina D (→ calcidiol)
- Cepanje bočnog lanca vitamina K
- deponovanje vitamin B₁₂
- Sinteza nikotinske kiseline
- Stvaranje koenzima iz B vitamina

DEPO VITAMINA

Vitamin A *5-10 meseci

- Sinteza vidnog pigmenta
- Normalan rast i proliferacija različitih tipova epitelnih ćelija

• Vitamin D *2-4 meseca

- Povećava apsorbciju Ca^{2+} iz GIT-a
- Učestvuje u kontroli deponovanja jona Ca^{2+} u kost

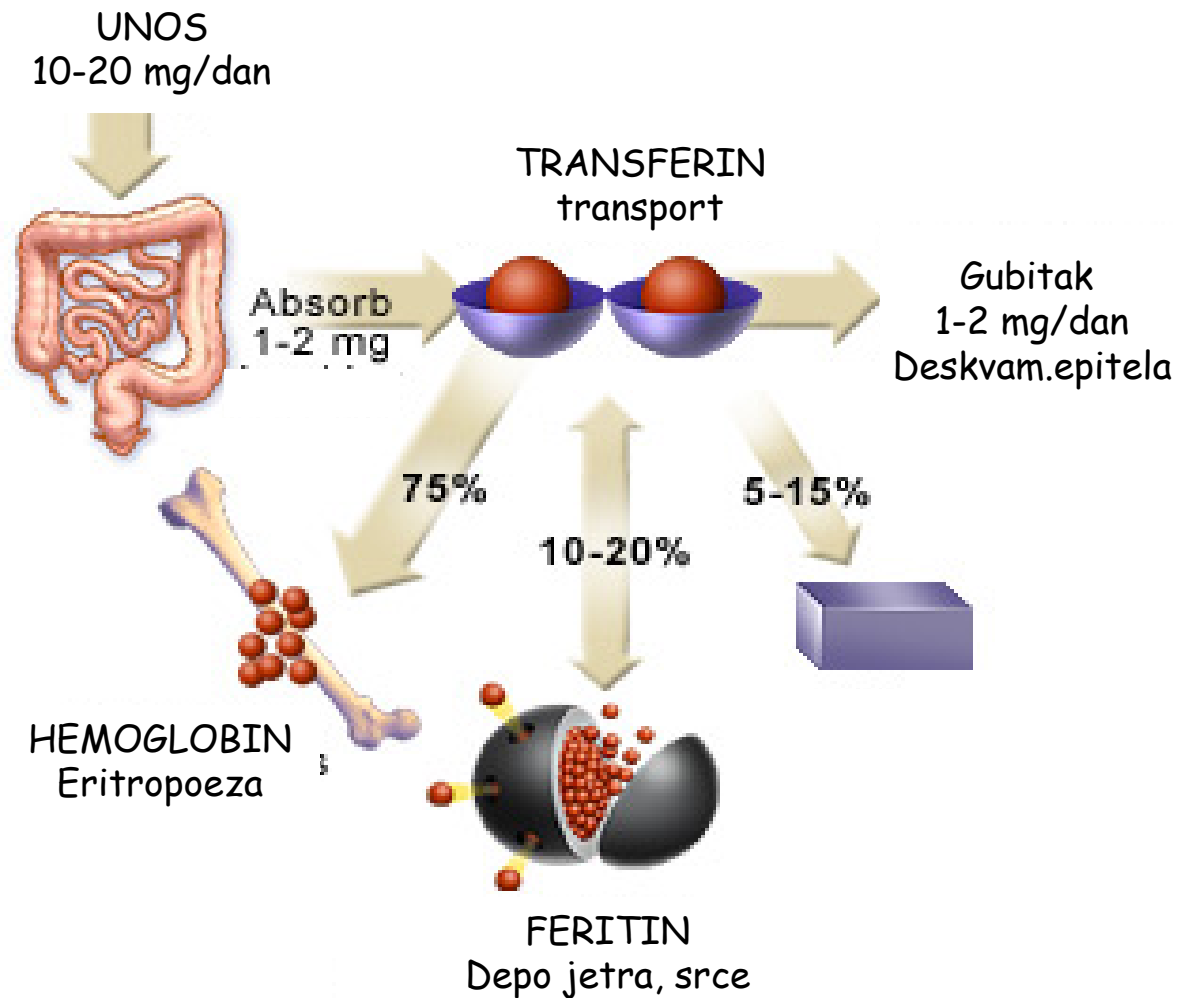
Vitamin B12 *godinu dana i duže

- Koenzim za redukciju ribonukleotida u dezoksiribonuklotide → replikacija gena

Metabolizam minerala

Depo gvožđa - *feritin*

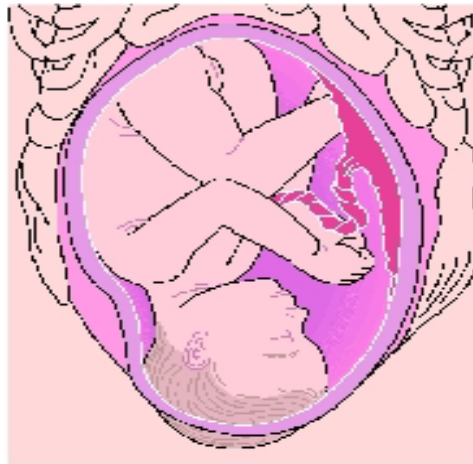
- 3.5 - 5 g
- 65% - *hemoglobin*
- 4% - *mioglobin*
- 0,1% - krvna plazma



Metabolizam minerala

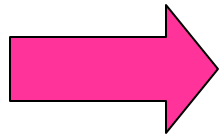
- Deponovanje i metabolizam **mikroelemenata** (Cu, Mn, Co, Mo, Zn,..)
- sinteza **transportnih proteina** (transferin, ceruloplasmin)
- dejodinacija **tiroidnih hormona** → I⁻ (jodid)

ULOGA JETRE U HEMATOPOEZI



- eritropoetin

Odbrambene uloge



1. Fagocitoza i prezentacija Ag
2. Uklanjanja At
3. Sinteza proteina plazme (C1 q, r, s, C2-9)
4. Uklanjanje/deponovanje toksina
5. Sinteza i sekrecija žuci

Uloga jetre u detoksikaciji

- **ENDOGENE MATERIJE**

hormoni, žučne soli

- **EGZOGENE MATERIJE -ksenobiotici**

lekovi, konzervansi, pesticidi,

- teški metali (Cd^{2+} , Cu^{2+} , Hg^{2+} , Zn^{2+})

*** glatki endoplazmatski retikulum

- **Enzimi** (citohromoksidaza P-450, glikuronil transferaza)

ŽUČ

- Primarna /sekundarna žuč
- 250-1200ml dnevno

Sastav: žučne kiseline (65%), fosfolipidi (20%), holesterol (4%), proteini (5%), bilirubin i žučni pigmenti (0,3%)

Uloge

1. emulgovanje i formiranje micela
2. Eksrecija bilirubina, viška holesterola

Kontrola sekrecije:

- ↑ sekretin, adenosin (A2)
- ↙ somatostatin

DEPO ŽUČI I NJEGOVO LUČENJE

- Pražnjenje žučne kese +*Holecistokinin*,
enterički pleksus i *pregangl PSY vlakna vagusa*
- *SY*

holagogi-MK,
žumance,
MgSO₄



Enterohepatičko kruženje

- 94% se reapsobruje na nivou creva
- eliminacija fecesom (0,6 g/dan) i urinom (0,5 mg/dan)

Holesterol (1-2 g dnevno)-mikro micelle

Holesterolski kamenčići

BILIRUBIN

- a) linearni tetrapiol
 - b) Ekskrecija putem žuci
 - c) Rastvorljiv u vodi posle konjugacije, pr. Glukuronska kiselina
 - d) Ako je vezan za albumin - „direktni bilirubin“
-
- Normalno $9\mu\text{mol/L}$ plazme
 - Žutica- $27\mu\text{mol/L}$ plazme

Laboratorijski testovi za procenu funkcionalnog stanja jetre

- Proteini krvi
 - PT, PTT, serum albumin
- Markeri specifičnih oboljenja jetre
 - Serum ferritin, ceruloplazmin
- Specifični testovi za virusni hepatitis
 - IgM anti-HAV, anti-HBS, HCV-RNA
- Hepatička ekskrecija
 - Total serum bilirubin, [bilirubin] u urinu
- Testovi holestaze
 - Serum alkalna fosfataza, GGT
- Enzimi jetre
 - Transaminaze (ALT, AST), LDH (tip 2 i 5)

Teze

- Funkcionalna anatomija jetre (gradnja, funkcionalna jedinica, vaskularizacija)
- Metaboličke uloge jetre
 - Metabolizam ugljenih hidrata
 - Metabolizam masti
 - Metabolizam proteina
- Depo vitamina, minerala, krvi
- Odbrambene uloge jetre
- Detoksikacija
- Sekrecija žuči
- Ekskrecija bilirubina