



**LABORATORIJSKE ANALIZE I DIJAGNOSTIČKE PROCEDURE U PROCENI OBOLJENJA HEPATOBILIJARNOG TRAKTA**

Dobro uzeta anamneza i minuciozan fizički pregled i dalje ostaju osnova dijagnostike svih oboljenja u humanoj medicini, pa i kada je reč o oboljenjima jetre i žučnih puteva. Međutim, poslednjih decenija sa razvojem medicinske tehnologije, mnogobrojna laboratorijska, virusološka, imunološka, histološka, radiološka, endoskopska i druga ispitivanja preuzimaju dominantnu ulogu u postavljanja egzaktne dijagnoze oboljenja hepatobilijarnog trakta. Naravano, svi ti dijagnostički postupci, koji su često komplementarni, imaju svoje mesto i medicinski značaj, pa i ekonomsku opravdanost, samo ako njima prethodi kvalitetno uzeta anamneza i detaljan fizički pregled.

Sva ta ispitivanja imaju za cilj:

* postavljanje egzaktne dijagnoze oboljenja (klinički entitet)
* jasno definisanje težine oboljenja
* predviđanje evolucije bolesti
* donošenje odluke o neophodnosti terapije

**Perkutana transhepatička holangiografija**

(PTC) prikazuje patološke promene na proksimalnim delovima bilijamog trakta. Tehnika je jednostavna. Kontrast ubačen kroz dugačku i tanku ,,Chiba“-iglu promera 0,6 mm direktno u jetm prikazuju intrai ekstrahepatičke žučne puteve. Vizuelizacija je olakšana ako su žučni putevi dilatirani, pri čemu se procenjuju mesto i uzrok opstrukcije i donosi odluka o daljem lečenju.

Moguće je uzeti bilikulturu i citološke uzorke za analizu, ali izvesti perkutanu drenažu žuči uz stavljanje egzogenih proteza kao pripremu za operativni zahvat ili kao trajno rešenje kod inoperabilnih tumora bilijarnih puteva. Dijagnoza je precizna u 90 do 99% bolesnika sa opstruktivnom žuticom bez obzira na to da li je uzrok benigne (kalkuloza, strikture) ili maligne (karcinom jetre ili žučnih puteva) prirode. Komplikacije su retke a opisuju se krvarenje, hemobilija, bilijarni peritonitis i sepsa.

**Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija**

(ERCP) omogućuje prikazivanje bilijamih puteva uključujući žučnu kesicu i pankreas. Metoda podrazumeva plasiranje endoskopa u duodenum, kanulaciju papile Vateri sa ubacivanjem kontrasta i radiografijom bilijarnog sistema. Glavne indikacije za ovaj pregled su prolongirana holestaza, čiji uzrok mogu biti holangitis, holedoholitijaza, benigni i maligni tumori holedohusa, stanja posle holecistektomije koja se standardnim metodama ne mogu sa sigurnošću utvrditi.

Ova intervencija ima malo kontraindikacija (kardiopulmonalna slabost, akutni pankreatitis). Najčešće komplikacije su holangitis, pankreatitis, perforacija bilijarnih puteva i sepsa. Često se ova metodakombinuje saPTC, naprimeru sklerozantnom holangitisu ih Klatskinovom tumora. U slučaju negativnog ERCP nalaza, ako tegobe kod bolesnika perzistiraju, od koristi je manometrija Odijevog sfinktera koja otkriva diskineziju u ovom segmentu bilijarnog trakta.

**Kompjuterizovana tomografija**

(CT) ima značaja uz druge metode pregleda u postavljanju dijagnoze karcinoma žučne kesice, cisti holedohusa ili kongenitalne cistične dilatacije intrahepatičkih žučnih puteva (Karolijeva bolest).

Dinamska hepatobilijarna scintigrafija predstavlja korisnu metodu za diferencijalnu dijagnozu holestaze. Primenom radiofarmaka beleži se kriva njegovog protoka kroz jetra (hepatogram) i bilijami sistem (holegram). Produžena faza prolaska kroz jetra označava intrahepatičku, a kroz žučne puteve ekstrahepatičku holestazu.

**Ultrasonografija**

Ultrasonografija je danas prva i pouzdana metoda u dijagnostici bilijame litijaze, a posebno kamenaca u žučnoj kesici. Tačnost ove metode može biti i do 98% ako je izvodi iskusni sonografist. Prednost ultrasonografije je i u tome što pored žučne kesice vizualizuje i okolne organe i povezuje patologiju jetre, bilijamog trakta, pankreasa i digestivnog trakta. Rendgenska holangiografija je metoda samo zaposebne indikacije (pripreme za operaciju i sama operacija, kao i sumnj a na holedoholitij azu i intrahepatičku litijazu koje nisu viđene ultrasonografski).

Kamenci u žučnoj kesici se prikazuju ili kao masivno kamenje koje ispunjava lumen holeciste ili kao pojedinačno kamenje (jedno iU nekoUko) unutar tečnog (anehogenog) žučnog sadržaja.

Direktni znaci kamenaca na ultrasonografskom snimku su hiperehogena senka, jasno ispoljena u odnosu na anehogenu okolinu.

Najmanji vidljiv kamenac je onaj od 2 mm (rezolucijom ultrazvuka). Distalno od kamenaca najčešće se uočava akustička senka kao indirektni znak kalkuloze. Ona je ponekad i jedini znak holelitijaze. Obmuto, poneki kamenci nemaju prateću eho-senku, što zavisi od pozicije sonde i ugla upada ultrazvučnog snopa prema kamencu, ali i od unutrašnje strukture kamenca.

Ponekad se pored kamenaca uočava i gust mulj koji može imati pseudosolidni izgled (u vidu lobulame pseudotumorske mase); Kamenci se najčešće pokreću prilikom promene položaja bolesnika. Kamenci koji su inklavirani u vratu žučne kesice nisu pokretni i obično postoje i znaci hidropsa holeciste (ogromno uvećanje holeciste, edem i raslojavanje zida, mulj u lumenu, kolekcija oko holeciste i sl.). Kamenci mogu biti okruglasti, trouglasti, kupinasti itd.

Zid holeciste ponekad je jako zadebljao zbog zapaljenja, a retko se vide i polipi na zidu, ili tumor sa bizamim konturama veoma zadebljalog zida koji se infiltmje u parenhim jetre. Polipi i papilomi se ne pokreću u različitim položajima bolesnika, sesilni su, sa bazom ili peteljkom sraslom za zid, bez akustičke senke distalno od vegetante mase koja je manje hiperehogena od kamenja. Zid holeciste zadebljava i u hroničnom akalkuloznom holecistitisu, adenomiomatozi holeciste, hroničnom holangitisu (AIDS, primarni sklerozirajući holangitis, parazitoza).

„Pesak” u žučnoj kesici (mikrokalkuloza) vidi se kao sloj vrlo sitnog hiperehogenog materijala.

Česta dijagnostička greška je pogrešna interpretacija gasa u crevu (hepatičkoj fleksuri, duodenumu i sl.), kao i gasa u lumenu holeciste (posle biho-digestivnih anastomoza).

Pseudokalkulus, tj. parazit (askaris i distomat) u lumenu holeciste ima karakterističan linearan trakast hiperehogeni izgled, a zapaža se i kretanje parazita. Clonorchis sinensis, izazivač orijentalnogholangitisa, nastanjuje samo žučne puteve, ali ne i žučnu kesicu.

Kalcifikati u zidu holeciste (porculanska holecista) mogu se pogrešno dijagnostikovati kao kamenje.

Kamence u holedohusuje često teško uočiti, posebno u distalnom intrapankreasnom delu kanala. Akustička senka se vidi samo u oko 20% slučajeva. Dilatiran holedohus,širine preko 12 mm, paralelan sa portnom venom (tzv. znak dvocevke) samo je indirektni znak opstrukcije holedohusa u distalnom segmentu. Lakše se uočava niz kamenacauholedohusu, dok se solitamo impaktirani kamenci teško uočavaju. Ukoliko postoji i edemmukoze holedohusa, holedohitis ili tumorska infiltracija, kamence je gotovo nemoguće uočiti.

Tačnost ultrasonografije zavisi od rezolucije mašine, iskustva ultrasonografiste i pozicije i veličine kamenaca. Ultrasonografija u proseku može otkriti kamence u holedohusu u oko 50% bolesnika sa tom patologijom. ERCP je metoda izbora za ovakve bolesnike.

Intrahepatičke kamence je često veoma teško dijagnostifikovati ultrasonografijom, ako nisu prošireni intrahepatički žučni putevi. Prikazuje se kao niz hiperehogenih formacija unutar lumena žučnih kanala u jetri, sa eho-senkama ispod kamenaca. Ponekad su ovi kamenci udruženi sa morbusom Caroli, cističnom dilatacijom intrahepatičkih žučnih puteva koju treba razlikovati od simpleks-kongenitalnih cista jetre. Diferencijalnodijagnostički dolaze u obzir i parenhimske kalcifikacije (granulomi) u jetri, u bolesnika bez dilatacije intrahepatičkih žučnih puteva.

Akutni holecistitis se prikazuje kao zadebljanje zida žučne kesice (zid normalne holeciste je do 4 mm debljine). Ponekad se u zadebljalom zidu uočavaju raslojavanja, zone nekroze i resičasta zadebljanja mukoze, a oko holeciste može postojati anehogena kolekcijatečnosti (perforatio tecta, gangrena). Diferencijalnodijagnostički, uzroci zadebljanja zida žučne kesice mogu biti i hronični holecistitis, hronični AIDS holangitis, virusni hepatitis, edem zida zbog ascitesa (inhibicija zida tečnošću), opstrukcija limfiie drenaže holeciste, hipoproteinemija, i infiltrišući tumori žučne kesice (karcinomi, limfomi, melanomi itd.).

U lumenu holeciste može se nalaziti sloj mulja ih gnoja u obliku hipoehogenog pokretnog sadržaja, tumefaktnog pseudopolipoznog mulja i hiperehogene flokuhrane žuči. Kamenci mogu postojati, ah ne moraju.

Ako je perforirala žučna kesica, tečnost se može videti ultrasonografski i u suphepatičkom prostom, u Morisonovom špagu (znak polumeseca). Retko se mogu videti i intrahepatički apscesi.

Hronični holecistitis nema specifičnu ultrasonografsku sliku, aU se često nalazi kontrahovana holecista zadebljalog zida, ispunjena kamencima. Porculanska holecista sa hiperehogenim pločastim depozitima kalcijuma u zidu je redak entitet, ponekad se opisuje i kao „znak školjke“. Ovakav nalaz je indikacija za holecistektomiju zbog češće incidence karcinoma u zidu holeciste.

Pneumobilija (aerobilija) uočava se kao niz hiperehogenih formacija unutar intrahepatičkih žučnih puteva, bez pratećih anehogenih akustičkih senki, i označava mehuriće gasa u žučnim putevima nastale zbog hirurške biliodigestivne anastomoze ili patološke biliodigestivne fistule.

Kongenitalne anomalije žučnihputeva su retke, mada se danas češće otkrivaju zahvaljujući ultrasonografiji.

Bilijame ciste koje komuniciraju sa žučnim putevima mogu biti ispunjene kamencima, muljem i gnojem (ciste holedohusa, ciste intrahepatičkih žučnih puteva). Ciste holedohusa (anehogene ovoidne ililoptaste strukture koje imaju komunikaciju sa žučnim kanalom) mogu ponekad simulirati ciste pankreasa. Diferencijalnodijagnostički treba misliti i na aneurizmu hepatičke arterije (kolor dopler tehnika pokazuje protok krvi). ERCP je obavezna komplementama metoda kod cista bilijamog trakta.

Morbus Caroli (cistična proširenja intrahepatičkog bilijamog trakta) ultrasonografski se prikazuje kao cistoidna segmentna dilatacija kanala u jetri, a u kanalima se mogu nalaziti intrahepatički kalkulusi.

Anomalije holeciste mogu biti dupla holecista (vidljivaultrasonografski), agenezija holeciste, intrahepatička holecista.

Papilomi ipolipi žučne kesice su benigni tumori žučne kesice i mogu ličiti na kamence, ali nemaju akustičku senku i ne pokreću se pri promeni položaja bolesnika. Ponekad se može uočiti i peteljka polipa.

Papilomi imaju široku bazu sraslu sa zidom holeciste. Mulj u žučnoj kesici ponekad ima polipoidni izgled „muljnih lopti”. Polipi veći od 10 mm mogu biti adenomi i treba ih operisati. Ponekad se vidi veći broj pohpana zidu (holesteroloza, multipla polipoza).

Adenomiomatoza holecisteje redak benigni tumor koji se dijagnostikuje ultrasonografski, kao segmentno ili difuzno prstenasto zadebljanje zida, solidno, bez raslojavanja, sa suženim lumenom. Ponekad se mogu uočiti i intramuralne kripte (džepovi).

**Biohemijske analize u dijagnostici oboljenja jetre**

Funkcionalnono ispitivanje jetre zasniva se uglavnom na ispitivanju mnogobrojnih biohemijskih poremećaja koji prate oboljenja jetre i žučnih puteva. Pri tome, polazi se od činjenice da jetra ima ključnu ulogu u brojnim intermedijarnim metaboličkim procesima, kao što su npr. sinteza ugljenih hidrata, lipida i brojnih proteina. Pored toga, jetra prihvata i skladišti materije koje se apsorbuju iz digestivnog trakta, ali i vrši detoksikaciju (biotransformaciju) tih materija preko metaboličke konverzije. U jetri se formira žuč kojom se izlučuju brojna jedinjenja u digestivni trakt, a sinteza žučnih kiselina u njoj omogućuje apsorpciju masti u tankom crevu. Bitna je uloga jetre i u održavanju acido - bazne ravnoteže, kao i u imunskom sistemu ( 2/3 retikuloendotelnog sistema nalazi se u jetri u vidu Kupfferovih ćelija ). Sve u svemu, jetra, naš najveći visceralni organ sa oko 1200 gr hepatocita, ima preko 500 različitih funkcija.

Jetra ima veliki rezervni kapacitet u izvršenju brojnih funkcija, pa nije redak slučaj da osobe sa oboljenjima jetre imaju normalnu funkciju jetre uprkos značajnom oštećenju. Ukoliko se ukloni uzrok oštećenja, ćelije jetre imaju sposobnost obnavljanja (regeneracije). Moguće je da se ošteti i do tri četvrtine jetre, pre nego što zdravlje bude ozbiljno ugroženo.

Kod različitih oboljenja jetre dolazi do manje - više značajnog disbalansa jetrinih funkcija, pa sve do hepatocelularne insuficijencije sa ireverzibilnim poremećajem hemeostaze i smrtnim ishodom. Sva ta oboljenja prate i promene nivoa enzima koji su citozalnog ili mitohondrijalnog porekla ili su vezani za membranu hepatocita.

Zbog svega toga, biohemijske analize imaju nesumnjivi značaj u dijagnostici oboljenja jetre. Te analize (testove) treba odabrati tako da obuhvate što više različitih funkcija jetre, zatim, treba ih ponavljati kako bi se mogao dinamički pratiti tok oboljenja i najzad treba ih procenjivati uvek u korelaciji sa celokupnom kliničkom slikom, imajući u vidu i mogućnost laboratorijske greške.

U ovom trenutku, postoji više od 200 različitih kliničko - hemijskih metoda koje služe za dijagnostikovanje oboljenja jetre i žučnih puteva. Neki od njih, kao što su npr. testovi zamućenja, su odbačeni kao nespecifični i zastareli. Medjutim, i dalje postoji previše metoda, tako da je selekcija neophodna, između ostalog i iz finansijskih razloga.

U principu, povećan nivo jednog ili više jetrinih enzima u serumu ukazuje na moguće hepatobilijarno oštećenje. Asimtomatski bolesnici sa minimalnim ( < 3 puta) povećanjem nivoa enzima, zahtevaju kontinuirano praćenje najmanje 6 meseci, kada se u slučaju održavanja te aktivnosti, postavlja sumnja u hronične bolesti jetre. Egzaktna dijagnoza hronične bolesti jetre, postavlja se, između ostalog i histopatološkim pregledom bioptata jetre.

Premda povećanje nivoa enzima jetre predstavlja osetljiv marker oštećenja jetre, ipak je tu reč o statičkoj biohemijskoj karakteristici koje ne mora uvek korelirati sa biosintetskom funkcijom jetre. Zbog toga, termin jetrini funkcioni testovi i nije potpuno prikladan za ta ispitivanja. S druge strane, ti enzimi nisu uvek specifični samo za jetru, tako da ne treba zanemariti mogućnost da je reč o nekom ekstrahepatičkom oboljenju.

Kliničko - hemijski testovi koji služe za ispitivanje funkcije jetre, prema patomehanizmima, mogu grubo da se klasifikuje u testove:

* Kojima se identifikuje poremećaj permeabilnosti parenhimskih ćelija jetre: povećanje aktivnosti aspartat - aminotransferaze ( AST ), alanin - alanintransferaze (ALT), fruktozo -1 - fosfor aldolaze, sorbitol dehidrogenaze i ornintin - karbamoil transferaze u plazmi
* Koji ukazuju na nekrozu ćelija jetre: porast glutamat dehidrogenaze (GLDH) i mitohondrijalne AST u plazmi
* Koji ukazuju na insuficijenciju mehanizma koji produkuju proteine u endoplazmatičnom retikulumu parenhimskih ćelija: smanjenje holinesteraze, albumina, pojedinih faktora koagulacije i fibrinogena u plazmi,
* Koji ukazuju na opstrukciju intrahepatičkih i esktrahepatičkih žučnih puteva: povećanje serumskog bilirubina, alkalne fosfataze ( AF ), gama - glutamil - transpeptidaze (gama - GT), leucin aminopeptidaze (LAP) i izvesnih žučnih kiselina u plazmi
* Koji ukazuju na proliferaciju mezenhimalnih funkcija u jetri: povećanje α - 2 i gamaglobulina u elektroforezi proteina plazme i patološki rezultati labilitetnihtestova
* Kompleksne funkcionalne testove kod kojih su različiti patogeni faktori odgovorni za patološke rezultati: odredjivanje bilirubina, eliminacija bromsulfoftaleina i brzina eliminacije galaktoze

**Laboratorijske analize za praćenje funkcije jetre – osnovni panel (hepatogram)**

**ALT - ALANIN AMINOTRANSFERAZA**

ALT je enzim koji se normalno nalazi najviše u jetri, a u manjoj koncentraciji u bubrezima, srcu, mišićima i pankreasu. Slobodan ALT se u krvi uobičajeno nalazi u maloj koncentraciji.

Njegova aktivnost se očitava u  bubrezima, srcu i skeletnim mišićima, a u manjoj meri u pankreasu, slezeni i plućima. Alanin-aminotransferaza (ALT) je enzim koji pripada grupi aminotransferaza. To su  enzimi koji sudeluje u metabolizmu aminokiselina.

Ova laboratorijska analiza se radi u cilju otkrivanja i praćenja različitih oštećenja i oboljenja jetre (ciroze, hepatitisa), u cilju praćenja efekata lekova koji dovode do oštečenja jetre itd… Povišene vrednosti ukazuju na virusni hepatitis,  infektivnu žuticu (hepatitis A), mononukleozu, na akutno oštećenje jetre, najčešće izazvano terapijom antibioticima, unosom gaziranih pića, sokova, a povišene su i  kod bolesti pankreasa (akutni i hronični pancreatitis i karcinom) i kod masivnog infarkta.

**Normalne vrednosti su  od 8-41 IJ/I**

Kod bolesnika sa akutnim hepatitisom, aktivnost aminotransferaza je povišena više od 10 - 15 puta u odnosu na referentne vrednosti.

Važno je naglasiti  to da kod bolesnika sa hroničnim hepatitisom postoji tzv. talasanje aktivnosti ALT (AST), to jest,  postoje periodi, duži ili kraći, sa normalnom aktivnošću aminotransferaza. Na snovu ovoga može se zaključiti  da normalna vrednost  aminotransferaza ne isključuje mogućnost hroničnog hepatitisa, pa čak i ciroze jetre. Neophodno je njihovo kontinuirano praćenje, npr. na 2 - 3 meseca , kako bi određivanje aktivnosti ALT (AST) bilo od relevantnog značaja.

**AST- ASPARTAT AMINOTRANSFERAZA**

**AST** je  enzim koga  ima najviše u jetri, srčanom mišiću, manje u mozgu, bubrezima, pankreasu, plućima i u nizu drugih organa. Slobodan AST se u krvi uobičajeno nalazi u maloj koncentraciji.

Kada dođe do oštećenja organa, kao što su srce ili jetra dolazi i do porasta koncentracije ovog enzima u krvi. Nakon ozbiljnog oštećenja ovih organa nivo AST-a u krvi raste za 6 do 10 sati i ostaje visok 4 dana.

Normalne vrednosti   su  od 7-38 IJ/I

Povišene vrednosti AST-a su prisutne kod  bolesti jetre, infarkta miokarda, mišićne distrofije, izrazito su visoke vrednosti kod virusnog  hepatitisa i u akutnom toksičnom hepatitisu, kod opstruktivnog ikterusa, ciroze jetre, aktivnog hroničnog hepatitisa.

Povišenje AST u odnosu na alanin aminotransferaza (ALT) ukazuje na teško oboljenje jetre, koje obično uključuje nekrozu.Povišenje nivoa AST može da se detektuje i u cirozi, ekstrahepatičnoj holestazi, progresivnoj muskularnoj distrofiji, dermatomiozitisu, akutnom pankreatitisu, hemolitičkim oboljenjima, gangreni, velikim oštećenjima mišića i emboliji pluća. Malo ili umereno povećanje AST može da se primeti posle unošenja alkohola ili uzimanja lekova (penicilin, salicilati, opijati).

Važno je naglasiti  to da kod bolesnika sa hroničnim hepatitisom postoji tzv. talasanje aktivnosti AST (ALT), to jest,  postoje periodi, duži ili kraći, sa normalnom aktivnošću aminotransferaza. Na osnovu ovoga može se zaključiti  da normalna vrednost  aminotransferaza ne isključuje mogućnost hroničnog hepatitisa, pa čak i ciroze jetre. Neophodno je njihovo kontinuirano praćenje, npr. na 2 - 3 meseca , kako bi određivanje aktivnosti AST (ALT) bilo od relevantnog značaja.

**GLUTAMAT – DEHIDROGENAZA**

Je enzim koji se nalazi isključivo unutar samih ćelija jetre. Izrazito je povišen kod  zastoja u radu jetre koji je uslovljen bolestima srca, alkoholne bolesti jetre i akutne žutice nastale kao posledica zapušenja žučnih kanalića.

**LDH - LAKTAT – DEHIDROGENZA**

Ovaj enzim je prisutan u skoro svakom delu našeg organizma,i zbog toga mu je dijagnostički značaj ograničen. Povišen je kod oboljenje žučnih puteva, akutnog virusnog hepatitisa, ciroze jetre i, posebno, tumora jetre.

Normalne vrednosti su:  90 - 340

**BILIRUBIN**

Žućkasta supstanca u našoj krvi koja se formira nakon što se crvena krvna zrnca razbiju i putuju kroz jetru, žučnu kesu i digestivni trakt pre nego što se izluče iz organizma, naziva se bilirubin.U krvi se bilirubin nalazi u dva različita oblika, i to kao:

* nekonjugovani i u vodi nerastvorljivi oblik koji od slezine do jetre putuje krvlju vezan za transportne proteine krvi-albumine.
* konjugovani i u vodi rastvorljiv oblik koji se iz jetre vraća ponovo u krvnu plazmu

Normalno, većina bilirubina u plazmi je nekonjugovana. Merenjem bilirubina u plazmi odredjuje se zbir konjugovanog i nekonjugovanog oblika. Ovaj zbir predstavlja ukupni bilirubin.

Poželjno je da se za određivanje bilirubina u plazmi koristi prvi jutarnji uzorak.

Konjugovana hiperbilirunemija (povecana kolicina konjugovanog bilirubina) ukazuje na postojanje poremećaja u izlučivanju  žuči na nivou ćelija jetre-hepatocita (hepatocelularni ikterus) ili žučnih puteva (opstruktivni ikterus).

Nekonjugovana hiperbilirunemija nastaje zbog  poremećaja u obradi bilirubina na nivou jetre, a karakteriše se nivoom ukupnog bilirubina iznad 22 μmol/l i frakcijom konjugovanog biliurubina ispod 20 %. Najčešći uzroci takve hiperbilirubinemije su ubrzano raspadanje eritrocita (hemoliza) i Gilbertov sindrom.

Povećani ukupni i nekonjugovani nivoi bilirubina su relativno česti kod novorođenčadi u prvih nekoliko dana nakon rođenja. Ovaj nalaz se naziva “fiziološka žutica novorođenčeta” i javlja se zato što je novorođenčeva jetra nedovoljno zrela za procesiranje bilirubina. Obično, fiziološka žutica novorođenčeta se razgrađuje za nekoliko dana. Međutim, kod hemolitičke bolesti novorođenčadi , eritrociti mogu biti uništeni zbog nekompatibilnosti krvi između bebe i majke; u tim slučajevima, lečenje može biti potrebno jer visoki nivoi nekonjugovanog bilirubina mogu oštetiti mozak novorođenčeta.

Zbog velikog kapaciteta jetre za izlučivanje bilirubina, laki poremećaji u radu jetre, ne dovode do hiperbilirubinemije, te je taj parametar slabo osetljiv u prepoznavanju oboljenje jetre. Takodje, nivoi bilirubina u serumu nemaju prognostički značaj, niti govore o težini bolesti, osim kod alkoholne bolesti jetre.’

Takođe, nivo bilirubina može biti povišen ukoliko ste nenaspavani, umorni, ukoliko ste se izložili nekom većem fizičkom naporu, ukoliko često trenirate i koristite razne suplemente u vidu proteina, ukoliko koristite „metabolički“ zahtevnija sredstava kao što su alkohol i razne droge. A

Normalne vrednosti  ukupnog bilirubina su :  2 – 21 u mol / l .

Stalno visoke vrednosti najčešće ukazuju na maligna oboljenja.

**BILIRUBIN U URINU**

Određivanjem bilirubina u urinu obezbeđuju se informacije o metaboličkim ili sistemskim bolestima, posebno o funkciji jetre. Pošto se bilirubin često javlja u urinu pre drugih manifestacija disfunkcije jetre, bilirubinurija je značajan dijagnostički znak bolesti jetre i žučnih puteva, a može se prepoznati i po tamnosmeđoj boji urina (istu boju ima i pena pri mešanju urina).

Bilirubin se može naći u urinu samo kao konjugovani (direktni ) bilirubin. Sreće se kod porasta bilirubina u serumu, pre pojave žutice (ikterusa).

- normalno: negativan

**UROBILINOGEN U URINU**

Urobilinogen se stvara u lumenu creva iz bilirubina, manji deo dospeva u krvotok i eliminiše se urinom. Normalno u urinu postoje samo tragovi urobilinogena, dok se pojačana ekskrecija javlja u stanjima koja uzrokuju povećanu produkciju bilirubina (hemolitička žutica, hepatitis, ciroza jetre).Potpuno odsustvo urobilonogena u urinu, pri hiperbilirubinemiji, govori u prilog kompletne opstrukcije žučnih puteva.

- normalno: negativan -Pozitivni rezultati mogu da budu znak oštećenja jetre ili žuči.

**ALKALNA FOSFATAZA**

Serumska AF, kod odraslih, najvecim delom potiče iz jetre, kostiju,  i u manjoj meri iz intestinalnog trakta. Kod dece i adolescenata glavno poreklo AF je iz ćelija kostiju i značajno je povišena u periodu intenzivnog rasta. Placentna AF uzrokuje porast serumske AF u toku trudnoće. Medjutim, povećanje AF se smatra znakom holestazne bolesti jetre, kada je ona povećana više od četiri puta.

Povećane vrednosti AF kod oboljenja jetre i žučnih puteva je posledica povećanog stvaranja u ćelijama jetre i sluzokoži žučnih puteva sa povećanim ulaskom u cirkulaciju.
Minimalno povećanje viđa se kod mnogih oboljenja jetre, dok se više vrednosti nalaze kod zastoja u stvaranju i oticanju žuči unutar same jetre ili opstrukcije žučnih kanalića. AF ima poseban dijagnostički značaj kod bolesnika sa bilijarnom cirozom ili primarnim sklerozirajućim holangitisom. Ukoliko je povišena i aktivnost gama glutamil transpeptidaze, onda je izvor AF, gotovo sigurno,iz jetre i zucnih puteva.

Bolesnici sa sledecim bolestima jetre : tumori jetre, tuberkuloza, sarkoidoza, amiloidoza, leukemije, Hodgkinova bolest i dr. mogu imati umereno povišenu aktivnost AF. Serumska AF, inače, nema prognostički značaj.

Normalne vrednosti su : 30- 115 U/l

**GGT - GAMA - GLUTAMIL - TRANSPEPTIDAZA**

Gama - GT se pretežno nalazi u membranama ćelija žučnih puteva i u unutrašnjosti ćelija jetre. Ovaj enzim se smatra najosetljivijim indikatorom oboljenja jetre i žučnih puteva, jer i mala oštećenja ćelijsa u kojima se nalaze ili minimalni zastoji u stvaranju i oticanju žuči, dovodi do značajnog porasta aktivnosti gama GT - a u serumu. Izrazito povećanje aktivnosti ovog enzima se nalazi kod bolesnika sa žuticom nastalom kao posledica zapušenja žučnih puteva (opstruktivni ikterus).

Pored toga, pošto se radi o enzimu, sa dugim poluživotom od 20 dana, on je odličan indikator oštećenja jetre npr. alkoholom, lekovima ili toksinima.

Povišene vrednosti: javljaju se kod hepatobilijarne bolesti, alkoholizma, uzimanja pojedinih lekova (kao fenitoin, fenobarbital).

Smanjene vrednosti: javljaju se rekto i nisu klinički značajne.

Količnik gama GT/AF koji je veći od 2,5 ukazuje na alkoholnu bolest jetre. Generalno gledano, paralelno praćenje gama - GT, AF i AST/ALT može biti od velike koristi u razmatranju o kojoj se bolesti jetre (i zucnih puteva) radi.

Dijagnostički značaj minimalnog ili umerenog porasta aktivnosti gama - GT je značajno limitirana činjenicom da taj enzim postoji i u drugim tkivima:  bubrezi, pankreas, srce i mozak.

Normalne vrednosti su :   1 - 41

**LAP - LEUCIN – AMINOPEPTIDAZA**

Enzim LAP je, takodje,prisutan u čitavom telu. Njegova aktivnost je naročito velika u epitelu žučnih puteva, te je značajno povišena kod bolesnika sa zastojem u oticanju  žuči (opstruktivnim ikterusom).

**Normalne vrednosti su:   11,0 – 28,0**

**ALBUMINI**

Albumin je kvantitatvno najznačajniji protein u plazmi: 40 - 60% od ukupnog proteina plazme pripada albuminima. Stvara se samo u jetri u količini od 12 gr dnevno.

Albumini se sintetišu u jetri i otpuštaju u krv. Učestvuju u prenosu raznih hormona, i drugih materija (kao što su lekovi i razni metaboliti).Albumin sprečava da tečnost curi iz krvnih sudova; neguje tkiva; i prenosi hormone , vitamine, lekove i supstance poput kalcijuma po telu.

Bolesnici sa cirozom jetre sintetišu dnevno oko 4 gr albumina. Poluživot albumina u plazmi je relativno dug,i iznosi oko 22 dana, zbog čega se snižene vrednosti albumina u krvi (hipoalbuminemija) sreću kod bolesnika sa hroničnom insuficijencijom/hronicnim bolestima jetre.

Povišene vrednosti albumina javljaju se kod dehidratacije.Bolesnici sa akutnim (sveže nastalim) oštećenjem jetre i pratećom akutnom insuficijencijom, imaju normalne vrednosti serumskog albumina.

Snižene vrednosti albumina javljaju se kod bubrežne bolesti – nefrotski sindrom s gubitkom proteina urinom, insuficijencije jetre sa smanjenom sintezom albumina, teške malnutricije, akutne upale, hronične upale, trudnoće, opekotina.

Normalne vrednosti su :  35 – 52 g/l

**(CHE) - HOLINESTARAZA**

Osim u cirkulaciji, ChE se nalazi i u jetri, pankreasu, slezini i intestinalnoj mukozi. Njen poluživot u serumu je oko 10 dana, tako da se njena smanjena aktivnost može očekivati i kod bolesnika sa akutnom i hroničnom insuficijencijom jetre.

Aktivnost serumske ChE je snižena u trudnoći, usled oboljenja jetre, malnutricije, akutnih infekcija, karcinoma i hroničnih anemija. Kod akutnog virusnog hepatitisa određivanje ChE je značajno za prognozu.

U hroničnom perzistirajućem hepatitisu smanjenje aktivnosti je neznatno, dok je u holestatskim bolestima aktivnost nepromenjena. Uznapredovala ciroza i karcinom jetre dovode do značajnog smanjenja aktivnosti ChE. Ukoliko se isključi prisustvo oboljenja jetre, treba proveriti da li je niska aktivnost ChE posledica atipične forme enzima.

Trovanje organofosfatnim otrovima i neki lekovi takođe mogu biti uzrok smanjenja aktivnosti enzima.

Povećanje aktivnosti serumske ChE je uočeno kod dece do 5 godina starosti, kao i kod hiperlipidemije, gojaznosti, psorijaze, esencijelne hipertenzije, astme, alkoholizma, šizofrenije i Alzheimer-ove bolesti.

Normalne vrednosti su : 2618 - 6981

**(AFP) - ALFA - FETOPROTEIN**

AFP je normalna komponenta proteina plazme kod ljudskog fetusa starijeg od 6 nedelja, i dostiže maksimalne koncentracije izmedju 12 i 16 nedelje fetalnog života.Njegova maksimalna koncentracija dostiže 3 mg / ml u 12. nedelji trudnoće.Nekoliko nedelja po rodjenju AFP se gubi iz cirkulacije.

Alfa-fetoprotein se proizvodi kad god se ćelije jetre regenerišu. Kod hroničnih oboljenja jetre , poput hepatitisa i ciroze , AFP može biti hronično povišen.

Povišen AFP je jedan od najpouzdanijih pojedinačnih pokazatelja maligne bolesti koji je danas dostupan. Kao takav mogao bi se koristiti kao metoda skrininga kod populacije pod rizikom za razvoj karcinoma jetre.

Ukoliko bolesnik sa akutnom insuficijencijom jetre ima visoke vrednosti AFP, ima realnu šansu da preživi i bez transplantacije jetre.

Normalne vrednosti su : do 7 U/ml

**INR - PROTOMBINSKO VREME**

na stvaranje krvnog ugruska. Najčešće se odredjuju: protrombin (II faktor), proakcelirin (V faktor) i prokonvertin (VII faktor). Nešto ređe se određuju: antihemofilni faktor B (IX faktor), Stuartov faktor (X faktor)  i fibrinogen (I faktor). Pošto imaju relativno kratak poluživot u plazmi, npr. FV samo 12 -14h, pogodan su parametar ostecenja i poremecaja u radu celija jetre.

Najčešće se koristi određivanje protrombinskog vremena (PV) po Quicku, jer taj test zavisi od faktora koagulacije koji se stvaraju u jetri. Kako sinteza II, VII i X faktora koagulacije zavisi od vitamina K, produženo PV može nastati, ne samo zbog  insuficijencije ćelija jetre, već i zbog deficita vitamina K. Ovaj deficit se viđa kod poremećaja resorpcije masti (npr. dugotrajni zastoj žuči) ili oštećenje crevne flore (npr. upotreba antibiotika i sledstveno uništenje bakterijske crevne flore).

Normalne vrednosti  INR su : 0,9 – 1,2

Protrombinsko vreme :   10 – 12,8

**TRIGLICERIDI - TAG**

Triacil-gliceril (trigliceridi) predstavlja masne kiseline vezane glicerolom.U tom obliku se skladišti energija u organizmu.

Normalne vrednosti su: 0,50 – 2,27 mmol/L

 **HOLESTEROL**

Predstavlja jedan od tri osnovna oblika masti u  hrani i telu.Vrlo je bitan jer kao gradivni element ulazi u sastav membrane svake ćelije našeg organizma.Takodje ulazi u sastav brojnih hormona (estrogena,progesterona,testosteron,hormona kore nadbubrežne žlezde).Pored holesterola koji svakodnevno apsorbujemo iz hrane (tzv.egzogeni holesterol), jedna još veća količina se stvara u ćelijama našeg tela. Najviše u jetri. Faktori koji utiču na koncentraciju holesterola u plazmi su: količna holesterola u svakodnevnoj ishrani,ishrana bogata zasićenim mastima (povećava holesterol za 15-25%), nedostatak insulina ili tireoidnih hormona povećava njegovu koncentraciju,dok, višak tireoidnog hormona smanjuje.

Normalne vrednosti su:   3,63 – 7, 15

**UREA**

Bubrezi imaju primarni zna;aj u uklanjanju krajnjih proizvoda metabolizma,koji više nisu potrebni telu. U ove proizvode spadaju,kao jedni od najvaznijih,i urea (koja je proizvod metabolizma aminokoselina) i kreatinin (koji potiče od kreatina naših mišića). Ovi otpadni proizvodi moraju da se uklanjaju iz organizma brzinom kojom I nastaju.U suprotnom dolazi do njihovog nakupljanja u organizmu,što za posledicu ima štetne odn.toksicne efekte.Vrednosti kreatinina i uree se pre svega koriste u proceni bubrezne funkcije.

Normalne vrednosti  uree su:  3,6 / 9,3 mmol/l

**KREATININ**

Kreatinin je azotno jedinjenje izveden od kreatinina, supstance koja se nalazi u mišićima ljudskog tela i molekul od velikog značaja za proizvodnju energije u mišićima. U manjem obimu dobijamo kreatinin putem konzumiranja hrane.

Metabolizam kreatina i kreatinina se odvija u bubrezima, mišićima, jetri i pankreasu. Merenje kreatinina koristi se u dijagnostici i lečenju bubrežnih oboljenja, a pokazalo se korisnom i kod procene glomerularne funkcije bubrega kao i u praćenju dijalize.

Produkcija kreatinina u našem telu ostaje normalno i u suštini nepromenjena na dnevnoj bazi jer mišićna masa ostaje relativno konstantna od dana do dana. Blago povećanje nivoa kreatinina se može pojaviti nakon obroka, posebno nakon uzimanja većih količina mesa, dok neke dnevne varijacije se mogu desiti sa niskim tačkom u danu oko 7 ujutru dok je vrhunac oko 7 popodne. Ozbiljni bubrežni poremećaji kao što su glomerulonefritis, pijelonefritis i urinarne opstrukcije mogu prouzrokovati abnormalna povećanja kreatinina.

Normalne vrednosti su : 60 – 124 umol/l

 **GLUKOZA**

Glukoza je glavni šećer u krvi koji služi kao najvažniji izvor energije. Glukoza se još naziva dekstroza ili grožđani šećer što ne znači da postoji samo u grožđu, već je prvi put otkrivena u grožđu pa je tako dobila ime. Glukoza ili grožđani šećer nalazi se i u drugom voću, povrću i medu.

Glukoza je potrebna za mišićni rad i za sve procese u organizmu, uključujući i rad mozga, koji je glavni potrošač (čak dve trećine), dok se ostala glukoza kao rezerva energije skladišti u druga tkiva u obliku glikogena (jetra i mišićno tkivo).Da bi se neometano kretala kroz krvotok i bila preuzeta od strane mišićnog tkiva i drugih tkiva, glukozu potpomaže insulin – jedan od glavnih hormona zaduženih za anaboličke procese u našem telu.

U krvi se stvara od hrane koju uzimamo u obliku različitih vrsta ugljenih hidrata, belančevina i masti.

Ukoliko beta ćelije pankreasa ne mogu stvoriti dovoljno insulina, glukoza ne može ući u ćelije i ostaje neiskorišćena, nakuplja se u krvi, gde i merimo povišenje njenog nivoa.

Normalna koncentracija glukoze u krvi osobe koja nije jela u poslednja 3-4 sata je oko 5mmol/l   Posle obroka koji sadrži velike količine ugljenih hidrata, vrednosti glukoze u krvi retko prerastu 7,8mmol/l,osim ako osoba nema šećernu bolest. Za regulisanje koncentracije šećera u krvi  zaduženi su hormoni pankreasa: insulin i glukagon.

Normalne vrednosti su : 3,9 – 5,8  (3,6-6,1 mmol/l).

Snižena koncentracija glukoze (Hipoglikemija) - hiperplazija, adenom i karcinom pankreasa, manjak hormona koji su antagonisti adrenalina, kod poremećaja u metabolizmu glikogena i ponekad kod bolesti jetre.

Povišena koncentracija glukoze (Hipoglikemija) - diabetes mellitus, feohromocitom, teške opekotine, šok, stanja organizma kada je povišen adrenalin.

**GVOŽĐE**

Gvožđe je veoma važan sastojak krvi bez kog ne bismo mogli optimalno da funkcionišemo. Ono učestvuje u izgradnji hemoglobina (oko 65 odsto gvožđa ulazi u hemoglobin) koji prenosi kiseonik do ćelija.

Dve trećine gvoždja se u organizmu nalazi u obliku hemoglobina. Nedostatak gvožđa, znači nedostatak hemoglobina, što negativno utiče na stanje organizma.Manje količine se nalaze i u ostalim oblicima,posebno u jetri i kosnoj srži. Ukupno ga u telu ima oko 3 grama.

Osim neadekatne ishrane, postoji još niz stvari koje uzrokuju gubitaka gvožđa. Žene sa obilnim menstruacijama su u opasnosti od anemije zbog nedostatka gvožđa. Spor, hronični gubitak krvi u telu - kao što je peptički čir, hijatalna kila, polip debelog creva ili kolorektalni rak - može izazvati anemiju zbog nedostatka gvožđa. Hronične i infektivne bolesti takođe su jedan od uzroka smanjenje apsorpcije gvožđa:

* Upala pluća
* HIV
* Hepatitisi
* Bolesti krvi (talasemija)

Gubitak gvožđa u trudnoći je prirodan proces jer su zapravo potrebne veće količine gvožđa za majku i plod. Kod trudnica, teška anemija zbog nedostatka gvožđa povezana je sa prevremenim porođajima i bebama sa malom porođajnom težinom. Zbog toga ginekolozi često prepisiju suplemente sa dodatkom gvožđa.

Kod odojčadi i dece, ozbiljan nedostatak gvožđa može dovesti do anemije, kao i odloženog rasta i razvoja. Pored toga, anemija zbog nedostatka gvožđa povezana je sa povećanom osetljivošću na infekcije.

Anemija zbog nedostatka gvožđa može dovesti do ubrzanog ili nepravilnog otkucaja srca. Tada srce mora da pumpa više krvi da bi nadoknadilo nedostatak kiseonika u krvi kada ste anemični. To može dovesti do srčane insuficijencije.

Normalne vrednosti  su :  9 - 31 umol/l

**Hormonske analize**

**T3** (trijodtironin) i **T4** (tiroksin) su hormoni štitne žlezde. Oba hormona snažno podstiču metaboličke procese u telu. Potpuni nedostatak izaziva smanjenje bazalnog metabolizma za 40-50%,dok preterano lučenje može povećati metabolizam za 60-100%.

Glavni hormon koji štitna žlezda sekretuje u najvećoj meri je T4 (Tiroksin).

Ova dva hormona se,iako im je funkcija ista,razlikuju po brzini i intenzitetu dejstva.T3  ostvaruje 4 puta jace dejstvo od T4,ali se u krvi nalazi u manjim količinama. Ipak T4 se u krvi postepeno transformiše u T3, tako da je hormon koji konačno stoji na raspolaganju tkivima uglavnom T3 i to u količini od 35 mikrograma dnevno.

T4 i T3 hormoni igraju važnu ulogu u regulaciji telesne mase, nivoa energije, unutrašnje temperature, rasta kose, noktiju, normalnom funkcionisanju metabolizma i važan su deo endokrinog sistema. Povišene vrednosti trijodtironina javljaju se kod virusnog hepatitisa i ciroze jetre.

U slučaju pojačanog rada štitne žlezde snižen je TSH, a povišeni su nivoi hormona T4 i T3.Iako se nizak nivo T3 se javlja kod hipotireoze, veća upotrebna vrednost testa je u dijagnostici hipertireoze gde je nivo T3 povišen.

Normalne vrednosti su:

T 3 -  1, 2 – 2,9 nmol/l

T 4 -  60,0 – 160,0 nmol/l

**FT3** (free T3 ili slobodni trijodtironin)

Ispitivanjem nivoa FT3 se eliminiše efekat proteina koji prirodno vezuju T3 hormon u krvi, a mogu uticati na preciznost rezultata.

Referetne vrednosti FT3 hormona iznose 3.1-6.8 pmol/L (pikomola po litru krvi).

**TSH**

TSH (tireostimulišući hormon) je hormon koji luči adenohipofiza.stimuliše štitastu žlezdu da stvara T3 i T4 hormona. Njegova uloga je da kontroliše lučenje hormona štitne žlezde.

Nivo TSH može biti povećan ili smanjen, a uslovljen je očuvanom funkcijom hipofize, kao i nivoom tireoidnih hormona.Što je nivo tireoidnih hormona manji, nivo TSH je veći, i obrnuto.

Ukoliko je TSH povišen, to govori u prilog oslabljenoj funkciji štitaste žlezde, jer joj je potrebna dodatna stimulacija da bi stvarala dovoljnu količinu hormona.

Ukoliko je nivo TSH snižen, to može ukazati na pojačanu funkciju štitaste žlezde, pa se stimulacija od strane hipofize smanjuje.

Normalne vrednosti su:   0 – 4,0  IJ/l

**Imunološka dijagnostika**

Nalaz cirkulišućih autoantitela ima veliki značaj u dijagnostici hroničnog autoimunog (autoagresivnog) hepatitisa i primarne bilijarne ciroze.

**Antinuklearna antitela (ANA)** se određuju osobama za koje se sumnja da imaju simptome nekih od autoimunih oboljenja.Antinuklearna antitela (ANA) su auto-antitela. Auto-antitela su antitela koja greškom reaguju sa sopstvenim tkivom ili organom pojedinca. Kad organizam prestane da razlikuje strane od sopstvenih antigena, nastaju autoantiitela koja reaguju sa sopstvenim ćelijama, tkivima ili organima, što za posledicu može da ima zapaljenje i/ili dusfunkciju organa ili sistema organa, što dovodi do nastanka oboljenja poznatih kao autoimuna oboljenja.

Organizam može da produkuje jedno ili više autoantitela.

Antinuklearna antitela (ANA) se koriste u dijagnostici autoimunih oboljenja, naročito sistemskog eritemskog lupusa i Sjögren-ovog sindroma.

Njihov titar prati nivo povećanja imunoglobulina klase G.Tokom terapije kortikosteroidima rapidno pada nivo IgG.

**Bubrežno - hepatička mikrozomalna (LKM)** antitela tip 1 su karakteristična za tešku formu hroničnog autoimunog hepatitisa.Anti LKM 1 antitela se određuju osobama kod kojih se sumnja da imaju autoimuni hepatitis, da bi se difierencirao od drugih tipova hepatitisa.

**Anti - DNA antitela**, kao nespecifični znak zapaljenjskog procesa, su povećana u svim podvrstama hroničnog autoimunog hepatitisa.

**Anti glatko - mišićna antitela (ASMA**) su dokazana kod više od 70 % bolesnika sa hroničnim hepatitisom. Anti-glatkomišićna antitela su proteini koje produkuje imunski sistem na sopstveni protein aktin. To je protein koji se nalazi u glatko-mišićnim ćelijama ali i drugim tkivima, posebno u jetri.

Stvaranje ovih antitela je pojačano u autoimunskom hepatitisu, mada se može javiti i u drugim bolestima jetre, kao što je primarni bilijarni holangitis, ali se kod tih bolesti nalazi niži titar antitela u odnosu na autoimunski hepatitis. Povećana su kod 50 % bolesnika sa primarnom bilijarnom cirozom.

Autoimunski hepatitis u 80% slučajeva pogađa žene, a uzroci nastanka su virusne infekcije, upotreba lekova, alkohola, izlaganje otrovima ili bolest može biti nasledna.

U niskoj koncentraciji i prolaznog karaktera prisutna su i kod bolesnika sa akutnim virusnim hepatitisom.

**Mitohondrijalna antitela (AMA ili anti-mitohondrijalna antitela)** su antitela usmerena protiv antigena unutrašnje mitohondrijalne membrane**.** Mitohondrije koriste kiseonik koji se putem krvi prenosi iz pluća kao gorivo za stvaranje energije.AMA se nalaze u visokom titru kod više od 80 % bolesnika sa primarnom bilijarnom cirozom. Pored toga, povišeni su i nivoi imunoglobulina klase M. AMA su najčešće odsutna kod bolesnika sa hroničnim autoimunim hepatitisom, ili im je koncentracija niska.

Prisustvo mitohondrijalnih antitela u krvi ili ljudskom serumu, može biti pokazatelj prisustva i/ili potencijalnog razvoja autoimunog oboljenja poznatog kao primarna bilijarna ciroza (PBC). PBC obično izaziva ožiljke na tkivu jetre i u većini slučajeva je ograničena na sistem žučnih kanala.

Primarna bilijarna ciroza se obično sreće kod žena srednjih godina, kao i kod pacijenata koji pate od neke druge autoimune bolesti. Kod akutnog otkazivanja jetre, mitohondrijalna antitela prisutna su za sve važnije antigene jetre poput: piruvat dehidrogenaze, E2 podjedinica, razgranatog lanca 2-oxo-acid dehidrogenaze, i 2-okso-glutarat dehidrogenaze.

**Imuni kompleksi (CIC).**Test se koristi za određivanje koncentracije cirkulišućih imunih kompleksa koje u krvi precipitira rastvor polietilenglikola (PEG). Ovaj marker je od koristi za procenu statusa imuniteta, za dijagnostiku i procenu efikasnosti terapije kod pacijenata koji imaju autoimune poremećaje ili bolesti povezane sa cirkulišućim imunim kompleksima.

Raziličitim imunološkim metodama mogu se dokazati u povećanoj koncentraciji kod bolesnika sa primarnom bilijarnom cirozom, primarnom sklerozirajućem holangitisu i hroničnom virusnom hepatitisu. Ovaj nalaz ima samo dijagnostički značaj, dok je na terapijskom planu gotovo bez vrednosti.

**HBs Antigen (HBsAg):**  Tokom infekcije, HBV proizvodi površinski antigen (HBsAg), poznat i pod nazivom „Australija antigen“, koji se može detektovati u krvi inficiranih osoba. Površinski antigen je odgovoran za vezivanje virusa za ćelije jetre, a takođe je ciljna struktura za vezivanje neutralizujućih antitela. Ovim testom se vrši detekcija površinskih antigena hepatitisa B u krvi. Test se koristi da bi se utvrdilo da li imate skorašnju ili dugotrajnu infekciju virusom hepatitisa B (HBV).

HBV na svojoj površini ima proteine zvane antigeni koji uzrokuju da vaš imuni sistem proizvodi antitela. Površinski antigeni hepatitisa B mogu se otkriti u krvi nekoliko nedelja nakon početka infekcije. Oni su jedan od najranijih znakova infekcije hepatitisom B.

Pojavljuje se 2–6 meseci nakon infekcije i dokazuje da neko ima akutni ili hronični hepatitis B. Ako HBsAg nestane i zaštitna antitela pojave (HBsAg negativan, anti-HBs pozitivan), ovo se smatra “izlečenjem”.

Napomena: Čak i kod izlečenog hepatitisa B, deo virusa (tzv. “cccDNA”) uvek ostaje iza, u ćelijama jetre. U veoma retkim slučajevima, kada je imuni sistem veoma oslabljen (npr. usled AIDS-a, hemoterapije, transplatacije koštane srži...), izlečeni hepatitis B može postati ponovo aktivan, čak deceniju kasnije.

**Bitni hepatitis markeri**

- Antigeni (i HBV DNA) su delovi virusa. Oni su znak da neko ima hepatitis B i da može zaraziti druge.

- Antitela stvara imuni sistem da bi se borili protiv virusa. Antitela, sama za sebe, nisu zarazna.

HBs antitela (anti-HBs): imuni sistem stvara antitela da bi uništio HBsAg virusa. Anti-HBs se pojavljuje kada inficirana osoba izbaci virus (“izlečenje”), ili kada je zdrava osoba uspešno vakcinisana. HBs antitela, takođe, čine osobu imunom na hepatitis B, tako da oni ne mogu biti više zaraženi hepatitisom B.

HBV DNA (količina virusa): pokazuje koliko se virus umnožava i koliko je neko stvarno zarazan. Za nekog ko ima više od 2,000 IU/ml u krvi (= 10,000 kopija/ml), većina lekara smatra zaraznim. Neki lekari čak spuštaju granicu na 200 IU/ml (= 1,000 kopija/ml). Visok HBV DNA takođe povećava rizik od ciroze i karcinoma jetre. Ovo je najvažniji marker za praćenje hroničnog hepatitisa B i njegov tretman!

HBc antitela (anti-HBc): stvara ih imunološki sistem protiv kore hepatitis B virusa. Prilikom infekcije postaje pozitivan i takav ostaje do kraja života, bez obzira da li je virus izbačen ili je postao hroničan. Anti-HBc se ne pojavljuje kod zdravih vakcinisanih pacijenata. Pokazuju da je postojala prava infekcija ili da je još uvek tu.

HBe antigen (HBeAg): može se pronaći samo kod originalnog ”divljeg tipa“ hepatitis B virusa. HBeAg je inderektan pokazatelj da se virus aktivno umnožava. Nivo virusa (HBV DNA) je obično veoma visok kod ovih pacijenata. Međutim, HBeAg je takođe ranjivi deo virusa. Imuni sistem može stvoriti anti-HBe antitela i uništiti  HBeAg. Ovo se zove HBeAg serokonverzija. Ovo nije izlečenje, ali imuni sistem kontroliše virus, koji se više ne može lako umnožavati.

Napomena: Često dolazi do mutacija hepatitisa B, koje se zovu “HBeAg negativni hepatitis B” ili “pre-core mutacija”: Ovakav mutirani virus je naučio da izbegne imuni sistem i da se ponovo umnožava, čak i bez HBeAg.

HBe antitela (anti-HBe): stvara ih imunološki sistem. Specijalizovana su da unište HBe antigen (ako ga virus ima). Kod hroničnog hepatitisa B, ova antitela mogu da sabotiraju virus i inhibiraju (spreče) njegovo umnožavanje nekoliko godina ili čak decenija: HBeAg negativan, anti-HBe pozitivan. Ovo se zove HBeAg serokonverzija. Ovo nije izlečenje, ali imuni sistem bar kontroliše virus.

Napomena: anti-HBe antitela mogu se pojaviti i kada neko “izbaci” hepatitis B, ali ovo su zapravo anti-HBs antitela koja mogu delovati kao lek.

ALT: enzim jetre. Opšti marker koji svako ima u krvi, nije specifičan za hepatitis B. Kada je ALT iznad referentnih vrednosti, to može biti indirektni pokazatelj zapaljenja jetre. Važno je pratiti ALT kod hroničnog hepatitisa, zajedno sa nivoom virusa (HBV-DNA).

AST/ALT prvi indikatori bolesti jetre među rutinskim testovima

ALT ima 3 puta duži poluživot od AST

od akutnog virusnog hepatitisa aktivnost AST/ALT mora biti povišena 10-15 puta.

 Na nekrozu ćelija jetre ukazuje

 porast glutamat dehidrogenaze (GLDH) i

 porast mitohondrijalne AST u plazmi

Kod bolesnika sa cirozom jetre, aktivnost AST je viša u odnosu na ALT

Gama glutamiltranspeptidaza (γ-GT)  Nalazi se u jetri, bubrezima, pankreasu

gama-GT – dobar pokazatelj toksičnog hepatitisa

Albumin - najbolji pokazatelj hronične hepatocelularne insuficijencije jetre

TSH je hormon, ali se ne stvara u štitastoj žlezdi, već u hipofizi,

Porast katalitičke koncentracije GGT je najosetljiviji pokazatelj oštećenja Jetre, a naročito je izražen ako su oštećenja uzrokovana alkoholom

Alfa-fetoprotein ili AFP je protein koji se normalno nalazi u fetalnoj krvi.

Bolesnici sa primarnim tumorom jetre (tumori koji poticu od samih celija jetre), i bolesnici sa regeneracijom jetre, imaju povišene nivoe AFP u plazmi.

Antimitohondrijalna antitela (AMA) 80% bolesnika sa PBC

Smatra se da je kreatinin prilično pouzdan indikator funkcije bubrega.

1. Grgurević I., Praktični pristup dijagnostici bolesti nealkoholne masne jetre, Medicus 2020;29(1):27-35
2. Friedman LS, Martin P. Handbook of liver diseases. Philadelphia, Elsevier, 2018, str. 1-17.
3. Harris R, Harman DJ, Card TR, Aithal GP, Guha IN. Prevalence of clinically signifi cant liver disease within the general population, as defined by non-invasive markers of liver fi brosis: a systematic review. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2:288-297. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30205-9.
4. Sebode M, Weiler C, Liwinski T, Schramm C. Autoantibodies in autoimmune liver disease- clinical and diagnostic relevance. Front Immunol, 2018, 9, 609.
5. Topić E, Včev A, Smolć M. Bolesti jetre. U: Medicinska biokemija i laboratorijska medicina u kliničkoj praksi. Topić E, Primorac D, Janković S, Zagreb, Medicinska naklada, 2018, str. 144-176
6. Iva Džolan, Laboratorijska dijagnostika jetrenih bolesti I usporedba s histološkim promjenama u bioptatima jetrenog parenhima, Diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko- biokemijski fakultet
7. Iluz-Freundlich D, Zhang M, Uhanova J, Minuk GY. The relative expression of hepatocellular and cholestatic liver enzymes in adult patients with liver disease. Ann Hepatol. 2020 Mar-Apr;19(2):204-208.
8. Ribeiro AJS, Yang X, Patel V, Madabushi R, Strauss DG. Liver Microphysiological Systems for Predicting and Evaluating Drug Effects. Clin Pharmacol Ther. 2019 Jul;106(1):139-147.
9. Vagvala SH, O'Connor SD. Imaging of abnormal liver function tests. Clin Liver Dis (Hoboken). 2018 May;11(5):128-134.
10. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. Am J Gastroenterol. 2017 Jan;112(1):18-35.

Jetra je centralni metabolički organ i najveća žlezda u organizmu. U njoj se skladište brojne hranljive materije i neutrališu štetne. To je je složeni organ s brojnim funkcijama, a može biti oštećena u sklopu različitih poremećaja koji uključuju prirođene i nasljedne metaboličke bolesti, zarazne bolesti (uključujući i virusne hepatitise), autoimune bolesti, metaboličke bolesti te toksična oštećenja lijekovima i različitim drugim tvarima

 U cilju bolje dijagnostike oboljenja jetre najčešće se primenjuje kombinovanje više testova.

Dijagnostička obrada pacijenata sa sumnjom na oštećenje jetre uključuje klinički pregled te široki panel laboratorijskih i radioloških pretraga.

Laboratorijska dijagnostika jetrenih bolesti može se s obzirom na pretrage podijeliti u tri

skupine. To su laboratorijske pretrage koje ukazuju na oštećenje jetrenih stanica i funkciju jetre, laboratorijske pretrage kojima se može utvrditi uzrok bolesti, te funkcijski dinamički testovi kojima se procjenjuje sposobnost jetre da oslobodi organizam od štetnih tvari. U laboratorijskoj dijagnostici bolesti jetre, različite preporuke obično uključuju sljedeće početne testove probira: određivanje katalitičke aktivnosti enzima alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) i alkalne fosfataze (ALP) u serumu, određivanje koncentracije bilirubina, te eventualno određivanje koncentracije ukupnih proteina i albumina u serumu. Ovisno o dobivenim rezultatima, spektar pretraga proširuje se kako bi se postavila dijagnoza. Osim za postavljanje dijagnoze, laboratorijske

pretrage koriste se za prognozu I praćenje kliničkog stanja kod bolesnika s bolešću jetre. Oštećenje jetrenih stanica najčešće se dokazuje određivanjem akti vnosti AST i ALT u serumu, dok aktivnosti ALP i gama glutamil transferaze (GGT) ukazuju na poremećaj u holestazi.

Laboratorijske pretrage kojima se može utvrditi uzrok bolesti su virusni biljezi, tumorski biljezi, autoantitijela, specifični proteini i mikroelementi.

Procena bolesti jetre može biti težak i impozantan problem i za opšte interniste i za neinterniste. Lekari se često suočavaju sa zbunjujućim nizom onoga što se obično naziva „testovima funkcije jetre“;

Poslednjih godina svedoci smo značajnih pomaka u izboru dijagnostičkih metoda.

Svaka od ovih procedura je korisna, ali se do specifične radiološke dijagnoze najčešće dolazi kombinacijom istraživanja, a ne jednim modalitetom.

Mnogi biohemijski testovi jetre mere enzime jetre koji se oslobađaju u krvotok (npr. oslobađanje aminotransferaza iz povređenih ćelija jetre ili alkalne fosfataze usled holestaze) ili procenjuju funkciju jetre procenom hepatobilijarnog izlučivanja (npr. bilirubina). Drugi testovi se koriste za procenu sintetičke sposobnosti jetre (npr. protrombinsko vreme [PT], obično prijavljeno kao međunarodni normalizovani odnos [INR]; albumin).

Najkorisniji laboratorijski testovi za skrining poremećaja jetre su serumske aminotransferaze (najčešće korišćeni testovi jetre), bilirubin i alkalna fosfataza. Određeni obrasci biohemijskih abnormalnosti pomažu u razlikovanju hepatocelularne povrede od poremećenog izlučivanja žuči (holestaza—pogledajte tabelu Uobičajeni obrasci abnormalnosti laboratorijskih testova). Testovi koji otkrivaju virusni hepatitis, upalu jetre ili izmenjenu imunoregulaciju uključuju serološke testove hepatitisa i merenje imunoglobulina, antitela i autoantitela.