

# Laboratorijska dijagnostika bolesti jetre

---

**Balen, Sanja; Dvornik, Štefica**

*Source / Izvornik:* **Medicina Fluminensis : Medicina Fluminensis, 2011, 47, 246 - 259**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:320248>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



# Laboratorijska dijagnostika bolesti jetre

## Laboratory diagnosis of liver disease

Sanja Balen<sup>1\*</sup>, Štefica Dvornik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinički zavod za transfuzijsku medicinu,  
KBC Rijeka, Rijeka

<sup>2</sup>Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku,  
KBC Rijeka, Rijeka

Primljeno: 17. 5. 2011.

Prihvaćeno: 21. 7. 2011.

Adresa za dopisivanje:

**\*Prof. dr. sc. Sanja Balen, dr. med.**

Klinički zavod za transfuzijsku medicinu

KBC Rijeka

Krešimirova 42, 51 000 Rijeka

e-mail: sanja.balen@medri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

**Sažetak.** 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: 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 aktivnosti AST i ALT u serumu, dok aktivnosti ALP i gama glutamil transferaze (GGT) ukazuju na poremećaj u kolestazi.** S obzirom na to da je jetra glavno mjesto sinteze i uklanjanja čimbenika koagulacije i fibrinolize te njihovih inhibitora, oštećenje jetre uglavnom rezultira složenim poremećajima hemostaze. Koagulacijski poremećaji ovisе o stupnju oštećenja jetrenog parenhima. U akutnom hepatitisu obično je prisutno umjereno sniženje F VII i vitamin K ovisnih faktora, što rezultira blagim produženjem protrombinskog vremena, a fibrinogen i F VIII mogu biti blago povišeni. U cirozi jetre stupanj hemostatskih poremećaja ovisan je o oštećenju jetrenih stanica i dobar je pokazatelj funkcije jetre. Laboratorijske pretrage kojima se može utvrditi uzrok bolesti su virusni biljezi, tumorski biljezi, autoantitijela, specifični proteini i mikroelementi.

**Ključne riječi:** biokemijski biljezi, jetra, laboratorijska dijagnostika

**Abstract.** There are three groups of tests for laboratory diagnostic of liver disease. The first group comprises laboratory tests which indicate damage of liver cells and liver function. The second group consists of tests which can determine the cause of liver disease, and the third group comprises functional dynamic tests which show the ability of liver to release harmful metabolic products from the body. Typical recommendations for laboratory diagnostics of liver disease include initial screening tests (enzyme activity of alanine aminotransferase (ALT), aspartat aminotransferase (AST) and alkaline phosphatase (ALP) in serum, concentration of bilirubin and eventually total protein and albumine concentrations), after which depending on obtained results, the physician can expand the diagnostics and perform other laboratory tests. Laboratory tests can help not only in establishing a diagnosis, but also in clinical prognoses and monitoring the course of liver disease. Activities of ALT and AST in serum indicate the damage of liver cells, while activities of ALP and gama-glutamyl transferase (GGT) indicate disorders in cholestasis. Liver is the main organ where coagulation and fibrinolysis factors and their inhibitors are synthesized, this liver damage will affect haemostasis. Coagulation disorders depend on the degree of the damage of liver parenchyma. In acute hepatitis there is usually moderate decrease of F VII and vitamin K dependent factors, resulting in a slight prolongation of prothrombin time, while fibrinogen and factor VIII can be elevated. In liver cirrhosis the degree of haemostatic disorders depends on the damage of liver cells and is a good indicator of liver function. Laboratory tests which can determine the cause of liver disease are: viral markers, tumor markers, auto antibodies, specific proteins and micronutrients.

**Key words:** biochemical marker, laboratory diagnostics, liver disease

## UVOD

Bolesti jetre i žučnih vodova spadaju među najčešće razloge traženja liječničke pomoći. 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 u serumu, te eventualno određivanje koncentracije ukupnih proteina i albumina. Ovisno o dobivenim rezultatima, spektar pretraga proširuje se kako bi se postavila dijagnoza. Osim za postavljanje dijagnoze, laboratorijske pretrage služe i za praćenje i prognozu kliničkog stanja kod bolesnika s bolešću jetre.

Laboratorijska dijagnostika jetrenih bolesti može se s obzirom na pretrage podijeliti u tri skupine<sup>1</sup>. To su prije svega laboratorijske pretrage koje ukazuju na oštećenje jetrenih stanica i funkciju jetre: određivanje katalitičke aktivnosti enzima, ispitivanje sintetičke (proizvodne) funkcije jetre određivanjem koncentracije albumina i faktora zgrušavanja, ispitivanje ekskrecijske funkcije jetre određivanjem koncentracije bilirubina i žučnih kiselina, te ispitivanje metaboličke funkcije jetre (određivanje koncentracije amonijaka). U drugoj skupini nalaze se laboratorijske pretrage kojima se može utvrditi uzrok bolesti, a to su: virusni biljezi, tumorski biljezi, autoantitijela, specifični proteini, mikroelementi. Treću skupinu čine funkcijski dinamički testovi kojima se procjenjuje sposobnost jetre da oslobodi organizam od štetnih tvari, ali se oni rijetko izvode jer su komplicirani i neugodni za bolesnika.

### LABORATORIJSKE PRETRAGE KOJE UKAZUJU NA OŠTEĆENJE JETRENOG TKIVA I FUNKCIJU JETRE

#### Određivanje katalitičke aktivnosti enzima u serumu

Akutne i kronične bolesti jetre i žučnih vodova obično dovode do oslobađanja staničnih enzima u cirkulaciju, te je njihova koncentracija povećana u serumu. U dijagnostici se oštećenje jetrenih stanica najčešće dokazuje određivanjem aktivnosti aminotransferaza (AST, ALT) u serumu, dok aktivnosti ALP i gama glutamil transferaze (GGT) u serumu ukazuju na poremećaj u kolestazi<sup>2</sup>.

#### Aminotransferaze

Povišene aminotransferaze u serumu predstavljaju najčešći biokemijski poremećaj u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Treba, međutim, imati na umu da na njihovu aktivnost u serumu utječu brojni čimbenici, između ostaloga fizička aktivnost i režim prehrane, a i sam boravak u bolnici može povisiti njihove vrijednosti. Aktivnost enzima u serumu ovisi o dobi i spolu, pa je u muškaraca 25 – 30 % viša nego u žena<sup>3</sup>. Gotovo svi lijekovi, uključivši biljne i homeopatske preparate, mogu dovesti do prolaznog povišenja aktivnosti aminotransferaza. Aktivnost aminotransferaza može varirati i s obzirom na lokalni zemljopisni položaj i etničku pripadnost<sup>4,5</sup>. AST se nalazi u jetrenim i mišićnim stanicama. Prisutan je u staničnoj citoplazmi i mitohondrijima i drugih tkiva i organa, kao što su srce, mozak, bubrezi, jetra i skeletni mišići, nešto manje ima ga u slezeni i plućima, te u eritrocitima i leukocitima. ALT je najzastupljeniji u citoplazmi jetrenih stanica, stoga se smatra specifičnim biljekom jetrenog oštećenja<sup>6</sup>. Poluživot za AST iznosi između 12 i 22 sata, a za ALT od 37 do 57 sati. Istraživanja su pokazala da se u oko 6 % zdravih ljudi mogu naći povišene aktivnosti jetrenih enzima<sup>7</sup>. No, može postojati značajno oštećenje jetre (npr. u cirozi ili kroničnom hepatitisu C) s nalazima koji su u granicama normale<sup>8</sup>. Aktivnosti AST i ALT su povišene u većini jetrenih oboljenja, pri čemu su vrijednosti ALT uglavnom više, izuzev u alkoholnom hepatitisu. Stupanj povišene aktivnosti može pomoći u postavljanju dijagnoze, pa je prihvaćeno da se blagim porastom smatra vrijednost 5 puta viša od gornje granice referentnog raspona. Umjereno povišene su vrijednosti 5 – 10 puta više, a izrazito povišene mogu biti i do 100 puta više od gornje granice referentnog raspona. Uočeno je da su vrijednosti blago povišene u bolesnika s masnom jetrom, u nealkoholnom steatohepatitisu i kroničnom virusnom hepatitisu, premda se mogu javiti i tijekom akutnog hepatitisa. Umjereno povišene vrijednosti karakteristične su za cirozu, tumor jetre i hepatitis uzrokovan kroničnim alkoholizmom. U autoimunom hepatitisu aktivnost aminotransferaza srednje je do izrazito povišena. Izrazito povišena aktivnost dokaz je akutnog oštećenja jetrenih stanica i uglavnom se nalazi u nekrozi jetrenih stanica izazvanoj

lijekovima ili toksinima i u ishemijskom hepatitisu (i više od 75 puta), te akutnom virusnom hepatitisu<sup>9</sup>. Iako stupanj povišene aktivnosti ovih enzima može ukazivati na uzrok, on nema ulogu u predviđanju tijeka i ishoda same bolesti, jer ne korelira s opsegom nekroze u jetri. Uočeno je da brzi pad povišenih vrijednosti može ukazivati na vrlo malo preostalih živih funkcionalnih jetrenih stanica i može biti loš prognostički znak. U postavljanju dijagnoze može pomoći *DeRitisov omjer* koji pred-

Premda su jetrene bolesti čest razlog posjeta liječniku, nerijetko se prilikom sistematskih pregleda naizgled zdravih osoba nađu laboratorijski testovi koji ukazuju na oštećenje jetre. Budući da postoji širok spektar laboratorijskih pretraga u dijagnostici jetrenih oboljenja, liječnik mora znati što pretragom želi dokazati ili isključiti, kako bi se izbjegli nepotrebni laboratorijski troškovi.

stavlja omjer vrijednosti AST/ALT i smatra se indikatorom oštećenja jetre. Pokazalo se da omjer manji od 1 ukazuje na blago oštećenje upalne naravi, a veći od 2 na značajno oštećenje nekrotičnog tipa, često u alkoholnoj cirozi.

#### *Alanin aminotransferaza (ALT)*

Vrijednosti ALT u krvi značajno su povišene u akutnom virusnom hepatitisu (40 – 100 puta od gornje granice referentnog raspona), nekrozi jetrenih stanica bez obzira na uzrok i oštećenju jetre u sklopu zatajenja ostalih organa u šoku. Umjereno povišena aktivnost javlja se u stanjima začepjenja žučnih vodova i razvoja opstruktivne žutice, u cirozi, u bolesnika s tumorom jetre, u oštećenju jetre uzrokovanim kroničnim alkoholizmom. Isti nalazi mogu se naći u bolesnika s mišićnom distrofijom, miopattijom i infarktom miokarda.

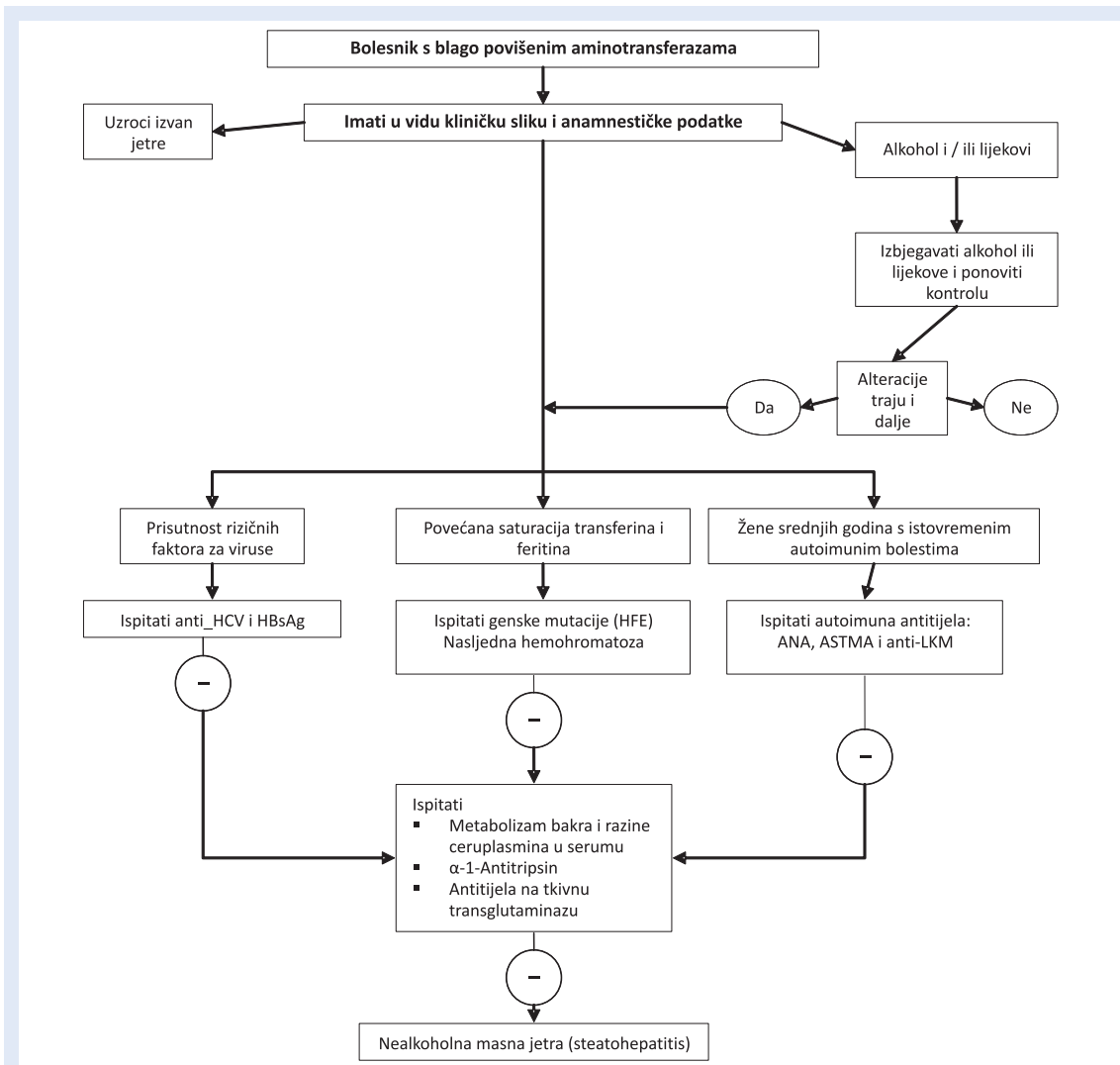
#### *Aspartat aminotransferaza (AST)*

AST se javlja u dva oblika: citoplazmatski, koji se uglavnom nalazi u serumu zdravih osoba, ali i u bolesnika s akutnim hepatitisom, te mitohondrijski, koji se oslobađa u stanjima dugotrajne nekroze stanica, kao što je ciroza jetre, ali i u akutnom infarktu miokarda. Značajno povišena aktivnost prisutna je u fulminantnim oblicima hepatitisa, posebice virusnom (50 – 70 puta), ali i toksičnom.

Umjereno povišene vrijednosti mogu se naći u bolestima koje prati nekroza jetrenih stanica, u kroničnom hepatitisu, cirozi jetre, holestatskoj i opstruktivnoj žutici, u alkoholnom oštećenju jetre. Ista aktivnost nalazi se u stanjima nekroze, upale ili traume srčanog ili skeletnih mišića i značajno je viša od vrijednosti ALT. U alkoholnoj bolesti jetre vrijednost AST je viša od ALT. Alkohol povećava aktivnost mitohondrijskog AST u plazmi, dok ostali uzročnici hepatitisa ne djeluju na taj način. Na slici 1 je shematski prikaz smjernica za početnu laboratorijsku dijagnostičku obradu bolesnika s umjereno povišenim aminotransferazama<sup>10</sup>.

#### **Alkalna fosfataza (ALP)**

ALP je enzim iz skupine hidrolaza, a sudjeluje u transportu različitih metabolita kroz staničnu membranu. Njegova se proizvodnja odvija u žučnim vodovima, crijevima, bubrezima, kostima i u posteljici tijekom trudnoće. Najzastupljeniji je u kostima i jetri, a nešto manje u bubrezima i probavnom traktu. ALP u serumu potječe iz jetre i kostiju, a u trudnoći iz posteljice. Njegov poluživot u jetri je tri, a u cirkulaciji sedam dana. Kolestaza stimulira sintezu i oslobađanje ALP iz hepatocita, a žučne soli utječu na oslobađanje ALP iz staničnih membrana. Povišene vrijednosti ukazuju na kolestazu, bilo da je ona uzrokovana opstrukcijom žučnih vodova (3 puta više), lijekovima, kolecistitisom ili primarnim sklerozirajućim kolangitisom, a javljaju se i u primarnoj bilijarnoj cirozi i u alkoholnoj cirozi. Visoke se vrijednosti nalaze u bolesnika s infiltrativnim procesom u jetri (granulomatozni hepatitis, zloćudni tumori i metastaze), gdje se može javiti kao izolirani nalaz. Smatra se da je razlog povišene aktivnosti ALP u serumu bolesnika s jetrenim i bilijarnim oštećenjima povećana proizvodnja ovog enzima u jetri, a ne smanjena ekskrecijska sposobnost jetre. Stupanj povišenja nema dijagnostički značaj. Povišena aktivnost ALP prisutna je u primarnom i sekundarnom hiperparatireoidizmu, osteomalaciji, nedostatku vitamina D, koštanim metastazama, zarastanju kosti nakon lomova, infektivnoj mononukleozi, sarkoidozi, što treba imati na umu u diferencijalnoj dijagnostici. Fiziološki je povišena u djece (koštani izoenzim), posebice nedonoščadi,



**Slika 1.** Shematski prikaz smjernica za početnu laboratorijsku obradu bolesnika s umjereno povišenim aminotransferazama<sup>10</sup>

**Figure 1.** Schematic representation of the initial diagnostic algorithm for a patient presenting with a mild aminotransferase abnormality<sup>10</sup>

novorođenčadi i djece do 2 godine te u trudnoći, s obzirom na to da se proizvodnja odvija u posteljici, stoga je važna interpretacija nalaza u djece i trudnica prema referentnim vrijednostima posebno izrađenim za ove skupine. Povišena aktivnost u serumu starijih osoba kao izoliran nalaz ne mora ukazivati na postojanje bolesti<sup>11</sup>.

### γ – glutamiltransferaza (GGT)

GGT je enzim koji se proizvodi u žučnim vodovima, zajedno s ALP. Vežan je uz stanične membrane, a najviše ga ima u bubrezima, prostati, gušterači, jetri, epitelu tankog crijeva i mozgu. Nalazi se i u tjelesnim tekućinama i to žuči, krvnoj plazmi, mokra-

ći i sjemenoj tekućini. Iz organizma ga izlučuje žuč. Povišena aktivnost GGT u serumu javlja se kao rezultat povećane proizvodnje zbog indukcije enzima alkoholom ili lijekovima i/ili uslijed oštećenja jetrenih stanica ishemijskom, toksinima ili infekcijom. Povišena aktivnost GGT jedan je od najosjetljivijih pokazatelja oboljenja žučnih vodova. Obično se nalazi uz povišene aminotransferaze, premda se može javiti i kao izolirani laboratorijski nalaz. Značaj GGT u dijagnostici je u razlučivanju kolestatskog poremećaja od izoliranog oštećenja jetrenih stanica, posebice onog uzrokovanog alkoholom. Povišena aktivnost GGT uz povišenu aktivnost ALP sugerira na povećanu proizvodnju ALP u

jetri. U odsutnosti drugih kliničkih znakova jetrene bolesti i znakova oštećenja jetrenog tkiva, može upućivati na alkoholizam (naročito u osoba koje to anamnestički nastoje prikriti) ili uzimanje različitih lijekova, kao što su antikonvulzivi i oralni kontraceptivi. Za alkoholnu cirozu karakteristično je povećanje koncentracije GGT deset i više puta iznad gornje referentne vrijednosti<sup>12</sup>.

#### Laktat dehidrogenaza (LD)

LD je enzim prisutan u različitim količinama u citoplazmi svih tjelesnih stanica. Povišena aktivnost LD u serumu uočava se u mnogim patološkim stanjima, pa nema veliku dijagnostičku i diferencijalno dijagnostičku vrijednost (LD nije specifičan za jedan organ). Stoga je potrebno kvantitativnom analizom odrediti izoenzime, jer to može upućivati na organ koji je oštećen. Glavni dijagnostički značaj određivanja aktivnosti LD u serumu je otkrivanje manjih oštećenja tkiva. U hepatobilijarnim bolestima povišena je razina izoenzima LD 5, specifičnog za jetru. Razina LD je viša od AST u slučajevima akutne nekroze jetrenog parenhima uzrokovanoj trovanjem (često gljivama).

#### 5'-nukleotidaza (5'NT)

5'NT je enzim prisutan u mnogim organima kao što su jetra, pluća, bubrezi, prostata, testisi, hipofiza, štitnjača. U stanicama je uglavnom vezan za plazmatske membrane, a samo djelomično ga ima u mikrosomskoj frakciji. Povišena vrijednost 5'NT, zajedno s povišenom ALP, specifičan je pokazatelj oboljenja jetre i žučnih vodova, što je osobito korisno pri postavljanju dijagnoze u djece i trudnica, gdje je povišena vrijednost ALP fiziološka. Dijagnostički gledano, ima prednost pred ALP, jer nije povećana u koštanim bolestima, a povišene vrijednosti zadržavaju se dulje. Aktivnost je povećana kod kolangitisa, kolecistitisa, ciroze, tumora jetre ili metastatskih procesa u jetri, te u opstrukciji žučnih vodova (2 – 6 puta).

#### $\alpha$ – glutation – S-transferaza (GST- $\alpha$ )

GST- $\alpha$  je citoplazmatski enzim, a najviše ga ima u jetri, bubrezima, testisima. Poluvrijeme života u krvi je 90 minuta, što ga čini ranim i osjetljivim biljekom jetrenog oštećenja. Najčešće se koristi na-

kon transplantacije jetre kao pokazatelj funkcije hepatocita.

#### Cholinesteraza (ChE)

ChE je enzim čija aktivnost u serumu upućuje na ekskretornu funkciju jetre. Ne koristi se u rutinskoj dijagnostici jetrenih bolesti, već kao dodatna pretraga uz ALT, GGT i albumin. S obzirom na dug poluživot (12 – 14 dana), nema značaj u dijagnostici akutnih stanja. U kroničnom aktivnom hepatitisu ukazuje na funkciju jetrenog parenhima i sintezu proteina, te ima dijagnostički značaj u praćenju razvoja bolesti. U slučaju da su nalazi AST, ALT i GGT normalni, snižena aktivnost ChE mogla bi upućivati na oštećenje jetre. U jetrenoj cirozi aktivnost ChE u većini je slučajeva snižena, dok vrijednosti unutar referentnog intervala uglavnom isključuju dijagnozu. U primarnim i metastatskim tumorima jetre, razina ChE pada uporedo s proširenjem tumora. Može se koristiti u praćenju ishoda transplantacije jetre, s obzirom na to da brzi porast nekoliko dana nakon transplantacije upućuje na dobru funkciju presatka. Diferencijalno dijagnostički aktivnost ChE snižena je u svim teškim kliničkim stanjima, kao što su leukoze, karcinomi, maligna oboljenja limforetikularnog sustava, kronične upalne bolesti crijeva u aktivnoj fazi (Chronova bolest, ulcerozni kolitis), progresivne muskularne distrofije. Povišene vrijednosti nalaze se kod dijabetesa melitusa, hiperlipoproteinemije i nefrotskog sindroma.

### LABORATORIJSKE PRETRAGE KOJE UKAZUJU NA SINTETIČKU FUNKCIJU JETRE

#### Poremećaji hemostaze i fibrinolize kod bolesti jetre i žučnih vodova

S obzirom na to da je jetra glavno mjesto sinteze i uklanjanja čimbenika koagulacije i fibrinolize, te njihovih inhibitora, oštećenje jetre uglavnom rezultira kompleksnim poremećajima hemostaze<sup>13,14</sup>. U parenhimnim jetrenim stanicama vrši se sinteza čimbenika zgrušavanja I, II, V, VII, IX i X, te vjerojatno kontaktnih faktora zgrušavanja XI, XII, prekalikreina i kinina velike molekularne težine (engl. *high molecular weight kinins* – HMWK). Koncentracije svih ovih faktora snižene su u teškim parenhimnim bolestima jetre zbog smanjene sinteze, povećane potrošnje, smanjenog uklanjanja

nja, te sinteze abnormalnih faktora. Defekti koagulacijskog i fibrinolitičkog sustava mogu biti kvantitativni i kvalitativni<sup>15</sup>. Stvaranje faktora (F) II, VII, IX, X, proteina S i C ovisno je o vitaminu K, pa ako on nedostaje, jetra proizvodi neaktivne molekule. Faktor VII najosjetljiviji je od svih na nedostatak vitamina K, stoga je njegova koncentracija najniža. Ima najkraće poluvrijeme života, na njega ne utječe upala ili potrošna koagulopatija (diseminirana intravaskularna koagulacija – DIK). Ukazuje na sintetičku funkciju hepatocita, pa ga neki smatraju dobrim prognostičkim biljekom u bolestima jetre. Faktor IX može biti normalan ili blago snižen. Faktor V uglavnom se sintetizira u jetrenim stanicama neovisno o vitaminu K, te je on bolji pokazatelj jetrenog oštećenja od vitamin K ovisnih faktora. Koristi se za razlučivanje stanja s nedostatkom vitamina K od jetrene disfunkcije. Njegova je koncentracija snižena u parenhimnim bolestima jetre i u hepatomu, dok u bilijarnim poremećajima može biti normalna ili čak povišena. U jetri se sintetizira dio molekule faktora XIII, pa on može biti snižen u akutnom hepatitisu, cirozi jetre i hepatomu, a normalan u opstrukciji žučnih vodova. Fibrinogen ili faktor I je protein akutne faze, stoga je povišen u upalnim bolestima jetre, akutnom ili kroničnom hepatitisu, opstrukciji žučnih vodova, bilijarnoj cirozi, hepatomu i tumorskim metastazama u jetri. S obzirom na to da jetra ima veliku sposobnost za sintezu fibrinogena, njegova koncentracija pada ispod hemostatske razine samo u fulminantnom hepatitisu ili teškoj dekompenziranoj jetrenoj cirozi. Pored kvantitativnih, mogu se u cirozi jetre i u akutnoj insuficijenciji javiti i kvalitativne promjene fibrinogena, tzv. disfibrinogenemije, koje se očituju poremećajem u njegovoj polimerizaciji i posljedičnim funkcionalnim defektom.

Jetra uklanja aktivirane čimbenike zgrušavanja iz cirkulacije i sintetizira inhibitore zgrušavanja (protein C, S i antitrombin) te stvara plazminogen,  $\alpha_2$  antiplazmin i inhibitor aktivatora plazminogena I (PAI-1) regulirajući na taj način čitav sustav zgrušavanja i fibrinolize. Antitrombin III je endogeni inhibitor trombina, te aktiviranih faktora F Xa i F IXa, a njegov učinak pojačava heparin i heparan sulfat iz stanične stijenke kapilara. Koncentracija je snižena ako je poremećena njegova sinteza ili razgradnja te pojačana potrošnja zbog

aktiviranog fibrinolitičkog sustava, što je prisutno u parenhimnoj leziji jetre (hepatitisu, cirozi i masnoj jetri tijekom trudnoće). Ukoliko jetrene bolesti ne zahvaćaju parenhim (primarna bilijarna ciroza, opstruktivni ikterus, primarni karcinom jetre), razina antitrombina može biti normalna ili čak povišena. Protein C i S su vitamin K ovisni endogeni inhibitori faktora zgrušavanja. Snižena koncentracija proteina C javlja se u akutnom virusnom hepatitisu i cirozi jetre, ali nije praćena tromboembolijskim incidentima, kao što je slučaj

Laboratorijska dijagnostika jetrenih bolesti može se podijeliti u tri skupine: pretrage koje ukazuju na oštećenje jetrenih stanica i funkciju jetre, pretrage kojima se može utvrditi uzrok bolesti i funkcijski dinamički testovi procjene detoksikacijske sposobnosti jetre. Osim za postavljanje dijagnoze, **laboratorijske pretrage služe za praćenje i prognozu kliničkog stanja bolesnika.**

u genetskom manjku proteina C. U bolesnika s primarnom bilijarnom cirozom i kroničnim hepatitisom vrijednosti su normalne. U teškom oštećenju jetre, gdje je poremećena sinteza faktora zgrušavanja i njihovih inhibitora, uz istovremeno smanjeno odstranjivanje aktiviranih faktora i drugih prokoagulantnih tvari, može se javiti DIK, jedan od najkompleksnijih poremećaja u hemostazi. DIK može izazvati i portalna hipertenzija, gdje usporeni protok krvi i anoksija u proširenim kolateralama dovode do oštećenja endotelinih stanica. Treća mogućnost nastanka je smanjeno uklanjanje endotoksina iz cirkulacije, o čemu govore podaci da se DIK češće razvija u jetrenim bolestima s pridruženom infekcijom. Snižen broj trombocita (trombocitopenija) čest je nalaz u alkoholnoj cirozi jetre. Smatra se da nastaje zbog toksičnog djelovanja alkohola na megakariocite i posljedično smanjenog stvaranja trombocita, poremećene raspodjele trombocita zbog splenomegalije i hepatomegalije i direktnog toksičnog djelovanja alkohola na trombocite. Pored kvantitativnih promjena, zbog promjena u sastavu lipida trombocitne membrane, mogu se javiti i kvalitativne. Laboratorijski se očituju kao abnormalna agregacija trombocita s ADP-om, kolagenom, trombinom i ristocetinom. Von Willebrandov faktor, tkivni aktivator plazmi-

nogena (t-PA) i urokinazni aktivator plazminogena (u-PA) ne stvaraju se u jetri.

### Osnovna laboratorijska dijagnostika poremećaja hemostaze

Laboratorijskim testovima može se utvrditi o kojem se hemostatskom poremećaju radi, te kakva je funkcija jetre. No jedan test sam za sebe ne daje dovoljno informacija, već je potrebno kombinirati nekoliko testova da bi se procijenilo gdje je došlo do poremećaja, te kako ga liječiti. Važno je napomenuti da u uzorku krvi u epruveti ne smije doći do aktivacije faktora zgrušavanja, odnosno do promjene njihove koncentracije i funkcije u predanalitičkoj fazi, te je stoga potrebno pažljivo uzimanje krvi i provođenje testiranja unutar 2 – 4 sata od uzimanja.

Rutinski testovi su protrombinsko vrijeme (PV), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV), trombinsko vrijeme (TV) i broj trombocita. Često je potrebno odrediti i koncentraciju pojedinačnih faktora zgrušavanja, kao i njihovih inhibitora, te koncentraciju fibrin degradacijskih produkata (FDP), posebice D-dimere. Nalazi obično ovise o stupnju parenhimnog oštećenja, a ne o uzroku koji je doveo do oboljenja. Laboratorijski nalazi poremećaja hemostaze u kliničkoj dijagnostici bolesti jetre prikazani su u tablici 1.

#### Protrombinsko vrijeme (PV)

PV je test probira za ispitivanje faktora zgrušavanja koji sudjeluju u vanjskom putu zgrušavanja: faktora protrombinskog kompleksa (FII, VII i X), FV i fibrinogena i njihovu sposobnost stvaranja fibrina iz fibrinogena pod utjecajem trombina. S obzirom na to da se sinteza ovih faktora odvija u jetri, test ukazuje na proizvodnu sposobnost jetre. Test se zasni-

va na kromogenoj koagulacijskoj metodi, a rezultati se izražavaju u sekundama, u postocima ili kao odnos izmjerene PV bolesnika prema PV kontrolne plazme, tzv. nalaz INR-a (*International Normalized Ratio*). INR predstavlja standardiziran rezultat na koji ne utječu razlike u reagensima i laboratorijske varijable (za praćenje bolesnika na peroralnoj antikoagulantnoj terapiji). Uz aminotransferaze, PV se smatra najosjetljivijim parametrom praćenja razvoja jetrene bolesti. U akutnom hepatitisu PV je bolji prognostički pokazatelj od transaminaza ili albumina. Produljenje PV za više od 4 sekunde javlja se u toksičnom ili ishemijskom oštećenju jetre i može biti rani pokazatelj razvoja fulminantnog hepatitisa. U ovim slučajevima produženo PV javlja se vrlo rano, doseže maksimum 24 – 36 sati nakon nastanka oštećenja i brzo se vraća u granice normale. U opstruktivnoj žutici PV je produženo zbog nedostatka vitamina K, zbog čega ne dolazi do sinteze aktiviranih F II, VII i X. Stanje se obično normalizira nadomjesnom terapijom vitamina K. U kroničnim jetrenim bolestima PV može biti normalno, a patološki nalaz javlja se s progresijom bolesti<sup>16-19</sup>.

#### Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV)

APTV je funkcionalni test kojim se procjenjuje aktivnost faktora koji sudjeluju u unutarnjem i zajedničkom putu zgrušavanja: F VIII, IX, X, V, II i fibrinogena. Budući da se sinteza ovih faktora zbiva u jetri, njeno oštećenje utjecat će na produljenje APTV-a. No, ovaj se test najčešće koristi u dijagnostici hemofilije ili von Willebrandove bolesti, praćenju i određivanju intravenske terapije nefrakcioniranim heparinom i određivanju prisutnih inhibitora. Produljeno APTV prisutno je u oko 95 % urođenih poremećaja hemostaze.

Tablica 1. Laboratorijski nalazi poremećaja hemostaze u kliničkoj dijagnostici bolesti jetre  
Table 1. Laboratory markers of coagulation disorders in clinical diagnostics of liver disease

Laboratorijski nalazi	
<b>Akutni hepatitis</b>	Umjereno snižen FVII i ostali vitamin K ovisni faktori Blago produženje PV Fibrinogen (FI) i FVIII mogu biti blago povišeni
<b>Ciroza jetre</b>	Povećana fibrinolitička aktivnost: povišena koncentracija tPA, u-PA, PAI, plazminogena, FDP i D-dimera, te snižena koncentracija $\alpha_2$ antiplazmina Smanjen broj trombocita, funkcija poremećena Produženo PV kao posljedica pada razine vitamin K ovisnih faktora, posebno FVII i pada razina FV Snižava se i razina inhibitora: AT i PC



## Ukupni proteini

U plazmi se nalazi više od 100 različitih proteina definirane strukture, a biološka funkcija poznata je za više od 50. Promjene u koncentraciji ukupnih proteina javljaju se ili kao posljedica snižene koncentracije albumina ili zbog poremećene koncentracije imunoglobulina.

S obzirom na to da jetra ima značajan kapacitet sinteze proteina, snižena koncentracija (hipoproteinemija) prisutna je u opsežnim oštećenjima jetrenog parenhima (fulminantni virusni hepatitis i toksično oštećenje jetre) i uglavnom se odnosi na albumin. U kompenziranoj jetrenoj cirozi ukupni proteini mogu čak biti i povišeni, a napredovanjem bolesti pada i njihova koncentracija. Kvantitativne ili kvalitativne promjene u sastavu serumskih proteina dovode do disproteinemije, koja se dijagnosticira metodom elektroforeze serumskih proteina.

### Albumin

Albumin je protein plazme koji proizvode jetrene stanice, oko 150 – 250 mg dnevno i čini 3 % ukupnih tjelesnih proteina, a 55 – 65 % proteina plazme. Količina proizvedenog albumina ovisi o dostupnim aminokiselinama, koloidno-osmotskom tlaku plazme, koncentraciji inhibitornih citokina (IL-6) i broju funkcionalnih hepatocita. Njegova je zadaća održavanje koloidno-osmotskog tlaka plazme i prijenos različitih egzogenih i endogenih tvari (lijekovi, hormoni, bilirubin), služi i kao izvor aminokiselina za proizvodnju ostalih proteina. Koncentracija albumina u serumu snižena je u kroničnim jetrenim bolestima, zbog smanjene proizvodnje u hepatocitima, ali i u kroničnoj renalnoj insuficijenciji, te zbog gubitka albumina kroz gastrointestinalni trakt (gastroenteropatija) i kožu (opekline). S obzirom na to da je poluživot albumina 19 – 21 dan, njegova koncentracija u serumu neće biti smanjena u akutnoj fazi bolesti.

### Imunoglobulini (Ig)

Ig su složene proteinske molekule koje u sklopu imunološkog odgovora štite organizam te djeluju kao antitijela stvarajući imune komplekse s antigenima; vežu se za membranske receptore obrambenih stanica uzrokujući njihovu aktivaciju, te reagiraju sa sustavom komplementa aktivirajući ga, čime djeluju na uklanjanje stranih antigena.

U serumu zdravih ljudi nalaze se frakcije imunoglobulina IgG, IgA, IgM, IgD i IgE. U većini kroničnih jetrenih bolesti praćenih oštećenjem retikuloendotelnog sustava je nespecifično povišena koncentracija Ig. Ponekad može ukazivati na uzrok bolesti, kao u autoimunom hepatitisu gdje je povišena koncentracija IgG, a u primarnoj bilijarnoj cirozi IgM, dok je u cirozi alkoholne etiologije povišen IgA.

Promjene u koncentraciji serumskih imunoglobulina mogu se podijeliti u tri skupine: hipogamaglobulinemije i hipergamaglobulinemije, te poliklonske i monoklonske gamapatije.

Poliklonske gamapatije često su prisutne u infekcijama i kroničnim jetrenim bolestima. U jetrenoj cirozi, posebno uzrokovanoj alkoholizmom, povišene su koncentracije IgA, IgM i IgG antitijela. Izolirani porast IgA opaža se tijekom toksičnog oštećenja jetre alkoholom, oralnim kontraceptivima i antidepresivima. Koncentracija IgM povišena je u kroničnom kolangitisu i primarnoj bilijarnoj cirozi. U bolesnika s upalnim bolestima pokazalo se korisnim određivanje koncentracije IgG. Ona ukazuje na jačinu upalnog procesa, posebice u kroničnom virusnom hepatitisu i autoimunim bolestima. Za vrijeme zaraznih bolesti koncentracija IgM i IgG antitijela ima prognostički značaj. Tako prisutnost IgM antitijela u vrijeme kad se očekuje njihov pad upućuje na razvoj kronične bolesti, dok stalni porast IgG upućuje na aktivaciju kronične bolesti (opširnije kod zaraznih hepatitisa).

## LABORATORIJSKE PRETRAGE KOJE UKAZUJU NA EKSKECIJSKU FUNKCIJU JETRE

### Bilirubin

Bilirubin je raspadni proizvod hemoglobina, a najveći dio (oko 80 %) nastaje razgradnjom hema iz hemoglobina oštećenih eritrocita u stanicama retikuloendotelnog sustava. Manji dio oslobađa se raspadom mioglobina, citokroma i peroksidaže. Ukupni bilirubin u serumu čine tri frakcije: nekonjugirani ili indirektni bilirubin, konjugirani ili direktni i delta bilirubin. U plazmi se nalazi oko 96 % ukupnog bilirubina u nekonjugiranom obliku, a u žuči svega 3 – 4 %. Delta bilirubin (biliprotein) je konjugirani bilirubin kovalentno vezan za albumin<sup>20</sup>. Koncentracija ukupnog bilirubina u serumu je manja od 20 µmol/L. Klinički manifestna žutica

javit će se ako je koncentracija bilirubina u krvi > 68  $\mu\text{mol/L}$  u novorođenčadi i mlađe djece, te > 43  $\mu\text{mol/L}$  u starije djece i odraslih. U serumu se određuje koncentracija ukupnog i direktnog bilirubina, dok indirektni predstavlja razliku između ukupnog i direktnog bilirubina. Smatra se da je porast konjugiranog bilirubina vrlo specifičan dijagnostički pokazatelj oboljenja jetre i žučnih vodova, pa neki autori predlažu određivanje konjugiranog bilirubina kao boljeg pokazatelja oporavka jetrene funkcije.

Koncentracija nekonjugiranog ili indirektnog bilirubina povišena je u krvi zbog povećane proizvodnje, smanjenog jetrenog prihvata ili smanjene konjugacije, što se najčešće javlja u slučaju hemolize ili Gilbertovog sindroma te zbog resorpcije velikih hematoma.

Direktni bilirubin povišen je kod smanjenog izlučivanja putem jetre, (najčešće kada se ekskrecijska funkcija jetre smanji za pedeset posto i više) ili zbog opstrukcije žučnih vodova. Konjugirana hiperbilirubinemija uz značajno povišene transaminaze može ukazivati na akutni virusni hepatitis, toksično ili ishemijsko oštećenje jetre te autoimuni hepatitis. Ako je uz povišenu razinu konjugiranog bilirubina prisutna i povišena aktivnost ALP, vjerojatno se radi o kolestazi uzrokovanoj lijekovima ili autoimunim procesom (primarna bilijarna

ciroza ili primarni sklerozirajući kolangitis). Stupanj povišenja konjugiranog bilirubina ovisi o duljini trajanja bilijarne opstrukcije i o funkcionalnim rezervama jetre.

U akutnoj jetrenoj bolesti porast bilirubina ovisan je o stupnju jetrenog oštećenja, dok u kroničnoj bolesti nalaz može biti normalan sve dok ne nastupi značajnije oštećenje. Bilirubin nije fiziološki prisutan u mokraći, ali se može pojaviti u akutnom hepatitisu uz konjugiranu bilirubinemiju.

### Žučne kiseline

Žučne kiseline nastaju u jetri, kao proizvod metabolizma kolesterola koji se na taj način uklanja iz organizma. Povišene se koncentracije mogu naći u virusnom i toksičnom hepatitisu, cirozi jetre (posebno alkoholne etiologije), kolestazi, neonatalnom hepatitisu i cističnoj fibrozi. Premda specifične i osjetljive za bolesti jetre i žučnih vodova, ne pridonose diferencijalnoj dijagnostici i prognozi bolesti<sup>21</sup>.

## LABORATORIJSKE PRETRAGE KOJE UKAZUJU NA METABOLIČKU FUNKCIJU JETRE

### Amonijak

Amonijak je razgradni proizvod metabolizma aminokiselina i stvara se praktički u svim organima. Iz

**Tablica 2.** Kliničko značenje virusnih biljega u dijagnostici hepatitisa B  
**Table 2.** The importance of markers for hepatitis B infection in clinical diagnostic

<b>Hepatitis A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Akutna infekcija:</b> IgM anti-HAV antitijela</li> <li>• <b>Određivanje imunog statusa:</b> ukupna anti-HAV antitijela</li> </ul>
<b>Hepatitis B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Rana faza akutne infekcije:</b> HBsAg i HBeAg uz prisutnu HBV DNA, te nešto kasnije anti-HBc antitijela</li> <li>• <b>Rekonvalescencija:</b> iščezava HBsAg uz pojavu anti-HBs, anti-HBc sa ili bez anti-Hbe</li> <li>• <b>Kronična bolest:</b> HBsAg, HBV DNA, HBeAg ili anti-HBe i anti-HBc, premda mogu biti prisutni i samo HBsAg i anti-HBc</li> <li>• <b>Infekcije mutantama ("s" escape HBV):</b> ne može se dokazati HBsAg ili anti-HBc u akutnoj infekciji (atipična serološka slika)</li> <li>• <b>Praćenje odgovora na antivirusnu terapiju:</b> molekularna dijagnostika dokazivanja HBV DNA</li> </ul>
<b>Hepatitis C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Akutna faza bolesti:</b> 1 – 2 tjedna od zaraze u serumu se može dokazati HCV RNA (prisutna 4 do 6 mjeseci) i HCV core antigen. Kao odgovor na virus, organizam stvara antitijela koja se dokazuju EIA metodama. Podtipovi antitijela mogu se razlučiti korištenjem RIBA testa.</li> <li>• <b>Kronični hepatitis:</b> HCV RNA obično se može dokazati, ali negativan nalaz ne isključuje prisutnost HCV.</li> <li>• <b>Izliječenje:</b> tri uzastopna negativna nalaza HCV RNA u jednogodišnjim intervalima.</li> <li>• <b>Odsutnost antitijela</b> ne isključuje niti akutnu niti kroničnu infekciju, posebice u imunodeficijentnih osoba.</li> <li>• <b>Prisutnost anti-HCV antitijela</b> ne dokazuje akutnu ili kroničnu infekciju, niti omogućava njihovo razlikovanje. Nakon pozitivnog nalaza antitijela vrši se potvrdno testiranje RIBA testom i HCV RNA metodom.</li> </ul>

organizma se uklanja u obliku ureje koja se stvara u jetri. Poremećaj u sintezi ureje dovodi do povišene koncentracije amonijaka u plazmi, što je tipičan znak jetrenog oštećenja. Visoke koncentracije amonijaka u plazmi javljaju se u stanju prirodnog nedostatka enzima u ciklusu ureje (primarna hiperamonijemija)<sup>22</sup> ili sekundarno, zbog njihove inhibicije u različitim metaboličkim poremećajima (sekundarna hiperamonijemija), te u Reye-ovom sindromu. U akutnoj ili kroničnoj jetrenoj encefalopatiji ne preporučuje se mjerenje koncentracije rutinski, osim u slučaju da se ne zna uzrok encefalopatije. U kroničnom hepatitisu i jetrenoj cirozi koncentracija amonijaka obično je umjereno povišena, ovisno o opsegu jetrenog oštećenja.

#### LABORATORIJSKE PRETRAGE KOJIMA SE MOŽE UTVRDI TI UZROK BOLESTI

##### Virusni biljezi

Razvoj dijagnostike virusa, uzročnika hepatitisa, započeo je 1965. godine, otkrićem Australia antigena (HBsAg), biljega hepatitisa B. Danas se koriste klasične serološke metode i metode molekularne biologije. Pravilan odabir testa i dobra interpretacija rezultata pridonose ranom postavljanju dijagnoze i terapije, te poduzimanju zaštitnih mjera da se spriječi dalje širenje infekcije<sup>23,24</sup>.

**Serološka dijagnostika** temelji se na dokazivanju antigena samog virusa i/ili antitijela koja se razvijaju kao odgovor na njegovu prisutnost. Omogućava razlikovanje hepatitisa s obzirom na uzročnik, tj. utvrđuje radi li se o tipu A, B, C, D i E. Najčešće se koristi enzimoimunološka metoda (EIA). Razvojem molekularne biologije i mogućnosti otkrivanja virusnog genoma u serumu bolesnika započinje novo doba u dijagnostici hepatitisa. Međutim, s obzirom na visoku cijenu genomskih testova, složeniju tehnologiju i dulje trajanje izvođenja testa, serološka dijagnostika još se uvijek češće primjenjuje.

##### Hepatitis A

Uzročnik hepatitisa A (HAV) je Picorna virus iz obitelji enterovirusa. Genom HAV-a je jednostruka ribonukleinska kiselina (RNA) omotana poliproteinskom ovojnicom. Kao odgovor na ulazak virusa u organizam, imunološki sustav stvara anti-

tijela IgM i IgG klase. Akutnu fazu bolesti karakterizira pojava IgM antitijela – anti-HAV IgM koja ostaju u cirkulaciji obično do 6 mjeseci, ali može i duže. U ranoj fazi oporavka javljaju se anti-HAV IgG, doživotno su prisutna i dokaz su preboljele bolesti. Najčešće se usporedo s pojavom kliničkih simptoma mogu u krvi dokazati obje frakcije antitijela – ukupna anti-HAV antitijela. Ona su pokazatelj prokuženosti populacije virusom, rekonvalescencije i uspješno provedenog cijepljenja<sup>25</sup>.

##### Hepatitis B

Virus hepatitisa B (HBV) je DNA virus, pripada obitelji Hepadna virusa, a građen je od Daneove čestice omotane lipidnim omotačem unutar kojeg je kapsida i dvostruka uzvojnica DNA. HBV ima četiri antigena: površinski HBsAg, antigene jezgre HBcAg i HBeAg, te HBx antigen koji nema dijagnostički značaj. *Površinski HBsAg ili HB«surface» antigen* prvi je znak infekcije HBV. Obično se javlja 6 tjedana nakon zaraze, a nekoliko tjedana prije ostalih biokemijskih laboratorijskih parametara i kliničkih znakova bolesti. Ako perzistira dulje od 6 mjeseci u cirkulaciji, znak je kronične bolesti (slika 2)<sup>23</sup>. *Zaštitno anti-HBs antitijelo* javlja se u fazi oporavka, doživotno je prisutno, ukazuje na preboljeli HB, u kroničnoj bolesti ga nema. Izolirano anti-HBs antitijelo govori o provedenom cijepljenju. *Anti-HBc IgM antitijela* javljaju se usporedo s pojavom kliničkih znakova bolesti, oko 6 tjedna od zaraze, mogu biti prisutna mjesecima, no obično se gube nakon 6 mjeseci. Smatraju se *zlatnim standardom* u dijagnostici akutnog HB<sup>26-29</sup>. *Ukupna anti-HBc antitijela* ostaju doživotno, ukazujući na preboljelu bolest. Izoliran nalaz bez prisutnog HbsAg, tzv. *anti-HBc only*, znak je replikacije virusa, prisutan je u kroničnoj infekciji, u imunokompromitiranih bolesnika, u HBV mutanata i u hepatitisu C, u «window» razdoblju ili kao lažno pozitivan nalaz ukazujući na postojanje nekog križno reaktivnog antitijela (npr. reumatoidnog faktora). *HBeAg* nalazi se u virusnoj jezgri, a njegova prisutnost u cirkulaciji može se dokazati vrlo rano (oko 6 tjedana od zaraze). Pojava *anti-HBe antitijela* i iščezavanje HBeAg može upućivati na dobar ishod bolesti. Određivanje HBV DNA smatra se korisnim u praćenju učinka antivirusne terapije. U tablici 2 navedeno je

kliničko značenje virusnih biljega u dijagnostici hepatitisa B i C.

#### Hepatitis C

Virus hepatitisa C (HCV) je Flavivirus, građen od jednostruke RNA uzvojnice omotane vanjskim lipidnim omotačem. Osnovni proteini su protein jezgre, protein omotača, E1 i E2 glikoproteini, te niz nestrukturalnih proteina NS2-NS5, uključenih u reguliranje umnožavanja virusa. Najčešće korišteni testovi u dijagnostici hepatitisa C su EIA testovi, koji otkrivaju prisutnost antitijela na virus – *anti-HCV antitijela* (7 – 8 tjedana nakon infekcije) i *HCV core antigen* (2 tjedna od zaraze). Dodatni test koji se koristi da bi se razriješili nejasni nalazi ili lažno pozitivni rezultati je tzv. *recombinant immunoblot assay* ili RIBA, koji koristi iste HCV antigene kao i EIA, ali su oni točno definirani. Danas se u dijagnostici hepatitisa C preporučuje korištenje genomskih testova (PCR metoda), jer otkrivaju *HCV RNA* vrlo rano nakon infekcije i omogućavaju praćenje učinkovitosti antivirusne terapije<sup>30-33</sup>.

#### Hepatitis D ili delta

Hepatitis D (HD) javlja se zajedno s hepatitisom B, bilo kao koinfekcija ili superinfekcija u već inficiranih osoba. Virus spada u RNA viruse i građen je

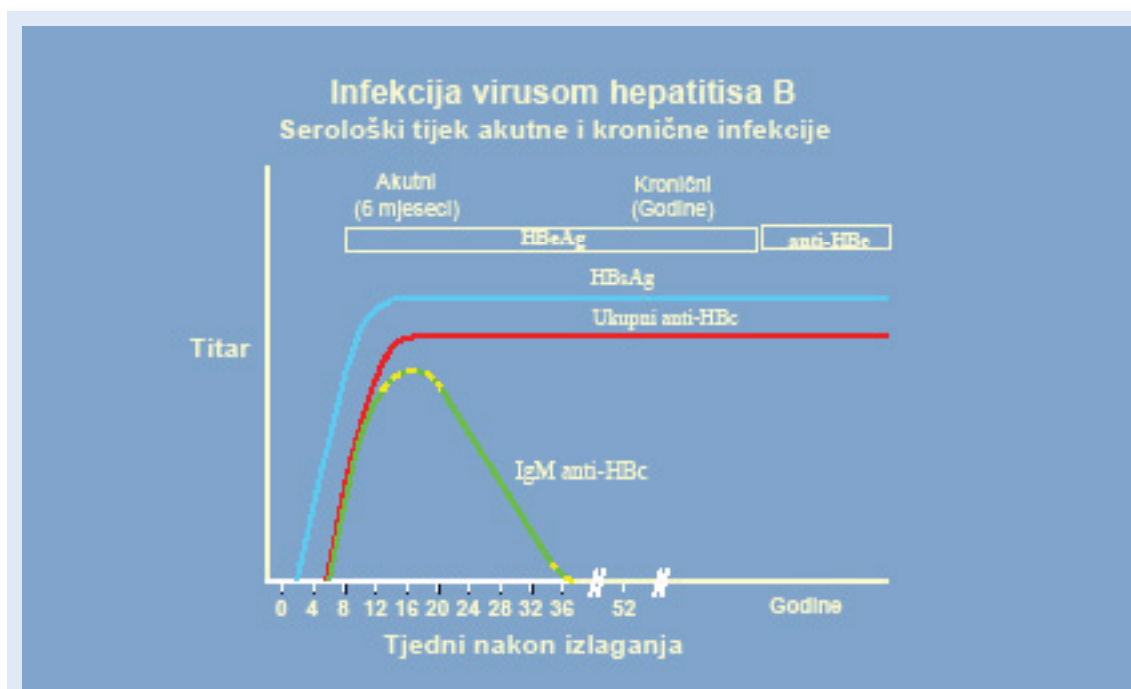
od jezgre (delta antigena i RNA) obložene s Hb-sAg, poput omotača. Za sada je u serološkoj dijagnostici dostupan samo test određivanja ukupnih anti-HDV antitijela. Dijagnostika HDV preporučuje se u HBsAg pozitivnih bolesnika sa znakovima akutnog, kroničnog ili fulminantnog hepatitisa, a posebno se to odnosi na intravenske narkomane.

#### Hepatitis E

Virus hepatitisa E (HEV) je RNA virus iz porodice Calicivirusa. Sferičnog je oblika, sličan Togavirusima. Uz kliničke simptome bolesti u cirkulaciji se javljaju *IgM anti-HEV* koja vrlo brzo iščezavaju, a javljaju se *IgG anti-HEV* koja mogu biti prisutna i dugi niz godina.

#### Hepatitis G

Virus hepatitisa G (HGV) je RNA virus i pripada porodici Flavivirusa. Visoko je zastupljen u rizičnim skupinama kao što su intravenski narkomani, hemofiličari, bolesnici na hemodijalizi i kronično transfundirani bolesnici<sup>34</sup>. Za sada ne postoji odgovarajući serološki dijagnostički test, jer se antitijela E2 u serumu javljaju u fazi oporavka ili potpunog iščezavanja virusa iz krvi. Za postavljanje dijagnoze koristi se genomski PCR test kojim se dokazuje postojanje *HGV RNA*.



Slika 2. Prikaz serološkog tijeka akutne i kronične infekcije virusom hepatitisa B<sup>23</sup>

Figure 2. Time course of serologic markers in acute and chronic hepatitis B infection<sup>23</sup>

## Tumorski biljezi

Tumorski biljezi nastaju ili u tumorskim stanicama ili one potiču njihovu sintezu u stanicama koje ne pripadaju tumoru. Određivanje njihove koncentracije može pomoći u postavljanju rane dijagnoze (posebno u visoko rizičnim skupinama), tjeka i prognoze maligne bolesti, kao i praćenja učinkovitosti terapije.

### *α* – fetoprotein (AFP)

AFP je glikoprotein koji se tijekom fetalnog života sintetizira u gastrointestinalnom traktu, jetri, žumanjčanoj vreći i oslobađa se u krv i ostale tjelesne tekućine. Prolazi placentalnu barijeru, pa je fiziološki povišen u trudnoći i u novorođenčadi. Obično koncentracija opada do desetog mjeseca života, kada postaje približno jednaka onoj u odraslih (< 15 μg/L). Izrazito povišene koncentracije AFP mogu se naći u bolesnika s primarnim hepatocelularnim karcinomom (više od 100 μg/L do 10 mg/L). Nije uočena povezanost između koncentracije AFP i veličine, brzine rasta, stadija tumora i stupnja maligniteta. Povišene koncentracije AFP prisutne su i u metastatskim tumorima koji zahvaćaju jetru. Za razlučivanje primarnog karcinoma jetre od metastaza korisno je istovremeno određivanje karcinoembrionalnog antigena (CEA), koji je povišen u većine bolesnika s metastazama. U cirozi jetre koncentracije AFP se kreću od 15 do 500 μg/L, dok u fulminantnom hepatitisu mogu doseći i 1 g/L. U akutnom virusnom hepatitisu porast do 500 μg/L prolaznog je karaktera i može ukazivati na regeneraciju jetre. Diferencijalno dijagnostički, AFP je povišen u tumorima zametnih stanica, tumorima želuca, debelog crijeva i gušterače. Određivanje koncentracije AFP preporučuje se ako postoji povećan rizik razvoja karcinoma, kao što je slučaj u bolesnika s cirozom jetre, u kroničnih nositelja HBsAg, te kod kroničnog hepatitisa C, gdje se pokazalo da je koncentracija iznad 100 μg/L loš prognostički znak.

### Autoantitijela

Glavni poremećaj u razvoju autoimunih bolesti je poremećena regulacija imunog odgovora. Smatra se da zbog oštećenja supresorskih limfocita T dolazi do stvaranja specifičnih autoantitijela koja

reagiraju s vlastitim antigenima. U autoimunim oboljenjima jetre mogu se dokazati antitijela protiv glatke muskulature (AGLM), antinuklearna (ANA) i antimitohondrijska (AMA) antitijela, jetra-bubreg mikrosomalna (LKM), antineutrofilna citoplazmatska (ANCA) i antitijela na topivi antigen jetre (SLA), antitijela na mikrosome jetre i gušterače (LP), te na jetreni specifični azialoglikoproteinski receptor (ASGP-R). Dijagnostici autoantitijela pristupa se u slučajevima kada je jetrena bolest potvrđena nalazima enzima, a isključen akutni virusni hepatitis. Preporučuje se učiniti ukupni profil umjesto pojedinačnih pretraga. Metode koje se koriste u određivanju su test indirektno imunofluorescencije (IIF), te potvrdne metode EIA, radioimmunoassay (RIA) i *immunoblot*<sup>35</sup>.

## Specifični proteini

### *Ceruloplazmin*

Ceruloplazmin je  $\alpha_2$ -glikoprotein, sintetizira se u jetri i spada u kasne medijatore akutne upale. Njegova je zadaća prijenos bakra u plazmi. Koncentracija ceruloplazmina može biti povišena kod virusnog hepatitisa i kroničnih jetrenih bolesti. Diferencijalno dijagnostički treba uzeti u obzir da se radi o proteinu akutne faze upale, stoga može biti povišen u upalnim oboljenjima (infektivna mononukleoza, reumatoidni artritis). U Wilsonovoj bolesti koncentracije ceruloplazmina i bakra u serumu su snižene, međutim, povišena je frakcija bakra nevezana uz ceruloplazmin. Za dijagnozu bolesti potrebno je odrediti i koncentraciju bakra u jetri koja je povišena u neliječenih bolesnika, ali nedovoljno specifična, jer se javlja i u kolestazi. Za bolest je karakteristična smanjena ugradnja bakra u ceruloplazmin, kao i njegovo smanjeno izlučivanje putem žuči te posljedično povišena koncentracija u urinu (mjerjenje u 24-satnom urinu)<sup>36,37</sup>.

### $\alpha_1$ -antitripsin (AAT)

AAT je protein akutne faze upale i inhibitor serinskih proteaza, a njegova se sinteza odvija pretežno u jetri. Njegova je koncentracija stoga i povišena u akutnim upalnim bolestima, u reumatoidnom artritisu i u trudnoći. Snižene vrijednosti javljaju se samo u osoba s nasljednim manjkom zbog genetskih mutacija. Klinički se može manifestirati već u novorođenčeta kao kolestatski poremećaj, plućni

emfizem u ranoj mladosti ili kao ciroza jetre u djece i u odraslih.

Za dijagnostiku poremećaja koristi se fenotipizacija metodom izoelektričnog fokusiranja ili u slučaju nejasnog nalaza genotipizacija<sup>38</sup>.

### Mikroelementi

#### Cink (Zn)

Cink je esencijalni mikroelement koji se nalazi u organizmu u količini od 1 – 2,5 mg, najzastupljeniji je u bubrezima, jetri, mišićima i srcu. Sudjeluje u različitim enzimskim reakcijama, kvantitativnoj i kvalitativnoj regulaciji sinteze proteina, u očuvanju integriteta biomembrana, utječe na proliferaciju limfocita sudjelujući tako u imunološkom odgovoru organizma. Koncentracija cinka može se odrediti u krvi, urinu i kosi. Tijekom kirurških zahvata obično dolazi do naglog prolaznog pada, ali pravi nedostatak nastaje neodgovarajućim unosom, što se ne prepoznaje odmah, jer se cink oslobađa iz mišića, kosti i jetre. Nedostatak cinka obično se manifestira infekcijama kao posljedica oslabljenog imunološkog sustava, no one su obično subkliničkog tijeka i ne dovode se u vezu s njegovim nedostatkom. Uočen je u kroničnim jetrenim bolestima, u alkoholnoj jetrenoj cirozi i tijekom virusnog hepatitisa.

### ZAKLJUČAK

Postoji vrlo širok spektar laboratorijskih pretraga koje se koriste u dijagnostici jetrenih oboljenja. Da bi se izbjegli nepotrebni troškovi u laboratorijskom testiranju, liječnik mora znati što određenom pretragom želi dokazati i kako će mu ona pomoći u diferencijalnoj dijagnostici. Naime, različite studije pokazale su da 3 – 4 % ukupnih bolničkih troškova otpada na laboratorijsku dijagnostiku, stoga uvijek treba imati na umu da su dobra anamneza i fizikalni pregled nešto što ne može biti zamijenjeno pretjeranim korištenjem laboratorijskih pretraga.

### LITERATURA

- Banić M, Opačić M. Dijagnostičke metode u gastroenterologiji i hepatologiji. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. Naklada Ljevak 2008;721-8.
- Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and Monitoring of Hepatic Injury. II. Recommendations for Use of Laboratory Tests in Screening, Diagnosis and Monitoring. Clin Chem 2000;46:2050-68.
- Dufour DR. Gender related differences in liver function and integrity tests. Clin Chem 1998;44:37.
- Cordoba J, O'Riordan K, Dupuis J, Borensztajn J, Blei AT. Diurnal variation of serum alanine transaminase activity in chronic liver disease. Hepatology 1999;28:1724-5.
- Fraser CG. Biological variation in clinical chemistry: an update: collated data, 1988-1991. Arch Pathol Lab Med 1992;16:916-23.
- Lott JA, Wolf PL. Alanine and aspartate aminotransferase (ALT and AST). Clinical enzymology: a case-oriented approach. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1986;111-38.
- Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med 2000;342:1266-71.
- Zapata R. Clinical approach to the patient with chronic hepatitis C infection and normal aminotransferases. Ann Hepatol 2010;Suppl 9:72-9.
- Gopal DV, Rosen HR. Abnormal findings on liver function tests: interpreting results to narrow the diagnosis and establish a prognosis. Postgrad Med 2000;107:100-14.
- Giannini GE, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. CMAJ 2005;172:367-79.
- Gordon T. Factors associated with serum alkaline phosphatase level. Arch Pathol Lab Med 1993;117:187-90.
- Lothar T. Clinical Laboratory Diagnostics – Use and Assessment of Clinical Laboratory Results. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH (1<sup>st</sup> edition), Frankfurt/Main, Germany, 1998.
- Zupančić-Šalek S. Poremećaji koagulacije kod jetrenih bolesti. U: Vucelić B i sur. (ur.) Gastroenterologija i hepatologija. Medicinska naklada 2002;1327-36.
- Včev A, Balen S, Tadžić R, Kokot A. Hipersplenizam i koagulopatija. Medix 2009; 84/85:190-2.
- Martinez J, Barsigian C. Coagulopathy of liver failure and vitamin K deficiency. In: Thrombosis and Hemorrhage (2<sup>nd</sup> edition). Pennsylvania. Loscalo J & Schafer AL, 1998:987.
- Robert A, Chazouilleres O. Prothrombin time in liver failure: time, ratio, activity percentage, or International Normalized Ratio? Hepatology 1996;24:1392-4.
- Poller L. Screening INR deviation of local prothrombin time systems. J Clin Pathol 1998;51:356-9.
- Johnson M, Brigder M. A cross-Canada survey of prothrombin time testing – does the establishment of local ISI values improve the accuracy of International Normalized Ratio reporting? Am J Clin Pathol 1998;110:683-90.
- Favaloro EJ, Adcock DM. Standardization of the INR: how good is your laboratory's INR and can it be improved? Semin Thromb Hemost. 2008 Oct;34:593-603.
- Berk PD, Noyer C. Clinical chemistry and physiology of bilirubin. Sem Liver Dis 1994;14:346-55.
- Poropat G, Giljaca V, Stimac D, Gluud C. Bile acids for primary sclerosing cholangitis. Cochrane Database Syst Rev 2011;1:CD003626.
- Batshaw ML. Inborn errors of urea synthesis. Ann Neurol 1994;35:133-41.

23. Balen S. Laboratorijsko testiranje krvlju prenosivih bolesti. In: Balen S (ed). Osnove transfuzijske medicine. Medicinska naklada 2010;71-90.
24. Vucelić B, Hrštić I, Begovac J, Bradarić N, Burek V, Čolić-Cvrlje V et al. Virusni hepatitis: Hrvatska konsenzus konferencija. Acta Med Croatica 2005;59:359-75.
25. Totos G, Gizaris V, Papaevangelou G. Hepatitis A vaccine: persistence of antibodies 5 years after the first vaccination. Vaccine 1997;15:1252-3.
26. Saab S, Martin P. Tests for acute and chronic viral hepatitis: finding your way through the alphabet soup of infection and superinfection. Postgrad Med 2000;07:123-30.
27. Geller SA. Hepatitis B and hepatitis C. Clin Liver Dis 2002;6:317-34.
28. McMahon BJ. Implementing evidenced-based practice guidelines for the management of chronic hepatitis B virus infection. Am J Med 2008;121(12 Suppl):S45-52.
29. Wiegand J, van Bömmel F, Berg T. **Management of chronic hepatitis B: status and challenges beyond treatment guidelines.** Semin Liver Dis 2010;30:361-77.
30. Pawlotsky J-M, Lonjon I, Hezode C. What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? Hepatology 1998;27:1700-2.
31. Balen S. Laboratory diagnosis of Viral Hepatitis C. Period Biol 2007;109(Suppl.2) S3.3.
32. Latin American Association for the Study of the Liver. Latin American Association for the Study of the Liver Practice Guidelines. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. Ann Hepatol 2010;Suppl 9:8-26.
33. Danish FA, Koul SS, Subhani FR, Rabbani AE, Yasmin S. Managing HCV infection in pediatric age group: suggested recommendations. Saudi J Gastroenterol 2010;16:230-5.
34. Hollingsworth RC, Minton EJ, Fraser-Moodie C. Hepatitis G infection: role in cryptogenic liver disease and primary liver cancer in the UK. Trent hepatitis C virus study group. J Viral Hepat 1998;4:165-9.
35. Johnson PJ, McFarlane IG, Alvarez F. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology 1993;18:998-1008.
36. Shilsky ML. Wilson disease: genetic basis of copper toxicity and natural history. Semin Liv Dis 1996;16: 83-95.
37. Steindl P, Ferenci P, Dienes HP. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. Gastroenterology 1997;113:212-8.
38. Hodges JR, Millward-Sadler GH, Baarbatis C, Wright R. Heterozygous MZ alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency in adults with chronic active hepatitis and cryptogenic cirrhosis. N Engl J Med 1981;304:557-60.