

Borut Štabuc¹

Obravnava bolnikov s patološkimi jetrnimi testi

Treatment of Patients with Pathological Liver Tests

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: funkcionalni jetrni testi, alkalna fosfataza, aminotransferazi, bilirubin

Diagnoza jetrnih bolezni je zapleten proces, saj obstaja le malo kliničnih znakov in laboratorijskih ter slikovnih preiskav, značilnih za njihove posamezne oblike. Smotno sestavljanje anamnestičnih podatkov, rezultatov laboratorijskih, slikovnih in histoloških preiskav pojasni vzrok nastanka bolezni, stopnjo jetrne okvare ter usmeri zdravljenje. Biokemični jetrni testi služijo za odkrivanje, ocenjevanje in spremljanje nepravilnosti v delovanju jeter in njihove celične celovitosti. Glede na medsebojno razmerje biokemičnih testov, alkalne fosfataze, alaninske aminotransferaze in aspartatne aminotransferaze ločimo hepatocelični, holestatski in mešani tip jetrne okvare. Povišan konjugirani bilirubin pomeni hepatocelično okvaro ali holestazo. Ocena hepatocelične okvare vključuje testiranje na virusni hepatitis A, B in C, oceno za steatozo, alkoholno bolezen jeter, hemokromatozo, avtoimunski hepatitis, Wilsonovo bolezen in pomanjkanje α_1 -antitripsina. Poleg tega moramo vedno pomisliti na škodljiv vpliv zdravil in toksinov.

ABSTRACT

KEY WORDS: liver function tests, alkaline phosphatase, transaminases, bilirubin

The diagnosis of liver disease is a complex process due to the lack of specific clinical signs, laboratory tests and imaging findings. Only proper interpretation of clinical history, laboratory findings, imaging and histology can elucidate the cause of the disease, the degree of liver failure, and direct treatment. Biochemical liver tests are used to detect, evaluate and monitor abnormalities in liver function and its cellular integrity. Depending on the relationship between biochemical tests, we distinguish alkaline phosphatase, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, hepatocellular, cholestatic and mixed types of hepatic impairment. Elevated conjugated bilirubin indicates hepatocellular impairment or cholestasis. The assessment of hepatocellular impairment includes testing for viral hepatitis A, B and C, assessment for steatosis, alcoholic liver disease, hemochromatosis, autoimmune hepatitis, Wilson's disease, and α_1 -antitrypsin deficiency. In addition, the harmful effects of medicines and toxins must always be considered.

¹ Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; borut.stabuc@kclj.si

UVOD

Pri obravnavi bolnika z jetrno boleznijo moramo upoštevati družinsko anamnezo (družinska hemolitična anemija, družinska hiperbilirubinemija, hemokromatoza, Wilsonova bolezen), poizvedeti o pitju alkohola, uživanju različnih zdravil in prehranskih dopolnil ter izpostavljenosti različnim strupom in toksinom. Z natančno anamnezo lahko posumimo na okužbo s hepatotropnimi virusi (transfuzije, poklic, potovanja, tvegani spolni odnosi).

S kliničnim pregledom bolnika s kronično jetrno boleznijo ugotovimo značilne kožne znake, kot so pajkasti nevusi, teleangiektazije, palmarni eritem, zlatenica in ksantomi.

Med endokrinimi spremembami so pri moških najpogostejši zmanjšanje libida in potence ter ginekomastija. Pri ženskah se prsi običajno zmanjšajo, menstruacija je neredna, lahko nastopi amenoreja.

Med kliničnimi znaki so najpogostejši ascites, razširjene podkožne vene na lateralni strani trebuha, hepatosplenomegalija in psihiatrična ter nevrološka simptomatika (1).

Biokemični jetrni testi služijo za odkrivanje, ocenjevanje in spremljanje nepravilnosti v delovanju jeter in njihove celične celovitosti (tabela 1). Razdelimo jih na tiste, s katerimi v prvi vrsti opredelimo celovitost hepatocitov oz. jetrno poškodbo – alaninska aminotransferaza (ALT), aspartatna aminotransferaza (AST), alkalna fosfataza (AF) in bilirubin – in tiste, s katerimi opredelimo sintetsko sposobnost jeter – protrombinski čas (PČ), albumini, bilirubin. γ -glutamil transferaza (γ -GT) je nespecifična. Povišana vrednost γ -GT ob sočasnem zvišanju AF potrjuje jetrni izvor AF (2).

S specifičnimi biokemičnimi, imunoseološkimi, genetskimi preiskavami in molekularno-biološkimi postopki – zlasti z verižno reakcijo s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) – lahko neposredno diagnosticiramo virusne hepatitis in ne-

katere presnovne bolezni jeter, kot so hemokromatoza, Wilsonova bolezen in pomanjkanje α_1 -antitripsina (3, 4).

Diagnoza alkoholne okvare jeter, nealkoholne zamaščenosti jeter (je najpogostejši vzrok patoloških jetrnih testov v razvitem svetu in je povezan s presnovnim sindromom), in z zdravili povzročene jetrne okvare temelji predvsem na natančni anamnezi in izključitvi drugih vzrokov jetrne okvare.

Vzroki za patološke jetrne teste so številni in vključujejo:

- okužbe: virusni hepatitis,
- presnovne: nealkoholna zamaščenost jeter, Wilsonova bolezen, hemokromatoza, pomanjkanje α_1 -antitripsina,
- imunološke: avtoimuni hepatitis (AIH), primarni sklerozirajoči holangitis (angl. *primary sclerosing cholangitis*, PSC), primarna biliarna ciroza (PBC),
- žilne,
- infiltrativne,
- rakave,
- toksične: alkoholna okvara jeter in
- z zdravili povzročene jetrne bolezni.

Pomislimo moramo tudi na nejetrne vzroke patoloških jetrnih testov, kot so zastojna bolezen jeter, šokovna jetra (zmanjšana prekrvavitev jeter), mišične bolezni, boleznii ščitnice, celiakija in popuščanje nadledvične žleze. V jetrnih celicah nastajajo številne beljakovine, med katerimi so najpomembnejši albumin, dejavniki strjevanja krvi (protrombin, fibrinogen, dejavniki V, VII, IX in X) in ceruloplazmin (4).

Normalne laboratorijske vrednosti so odvisne od spola, starosti, krvne skupine in postprandialnega stanja ter same po sebi ne izključujejo jetrne bolezni (npr. nihanje vrednosti pri okužbi z virusom hepatitisa C) (3).

Glede na medsebojno razmerje biokemičnih testov ločimo hepatocelični (razmerje ALT:AF ≥ 5), holestatski (razmerje ALT:AF ≤ 2), mešani tip jetrne okvare (ALT:AF 2–5) in samostojno hiperbilirubinemijo.

Tabela 1. Biokemični jetrni testi. ALT – alaninska aminotransferaza, AST – aspartatna aminotransferaza, AF – alkalna fosfataza, γ -GT – γ -glutamil transferaza, $\uparrow\uparrow$ – zvišano, $\downarrow\downarrow$ – znižano.

| | Normalna funkcija | Pomen patoloških vrednosti |
|----------------------|--|--|
| ALT | Kataliza prenosa amino- skupine alanina. Nahaja se v citoplazmi jetrnih in ledvičnih celic. | $\uparrow\uparrow$: hepatocelična okvara |
| AST | Kataliza prenosa amino- skupine L-aspartata. Nahaja se v jetrih, srcu, skeletnih mišicah, ledvicah in možganih. Odraža predvsem mitohondrijsko okvaro hepatocitov. | $\uparrow\uparrow$: hepatocelična okvara, poškodba mišičnih celic (rabdmioliza), fizični napor, miokardni infarkt) |
| AF | Nahaja se v kosteh, tankem črevesu, placenti in kanalikularni membrani hepatocitov. Vloga ni znana. | $\uparrow\uparrow$: znotraj- in zunajjetrna holestatska okvara (zapora žolčnih poti in/ali poškodba, z zdravili povzročena jetrna okvara), infiltrativne bolezni jeter (sarkoidoza, amiloidoza), rakave bolezni jeter, zastojna bolezen jeter, boleznosti kosti, normalna rast kosti v obdobju otroštva in adolescence, nosečnost |
| γ -GT | V celični membrani različnih tkiv (jetra, ledvice, trebušna slinavka, vranica). | $\uparrow\uparrow$: holestatska okvara (sočasno povišanje γ -GT in AF potrjuje jetrni izvor AF) |
| Celokupni bilirubin | razgradni produkt hema | $\uparrow\uparrow$: zapora žolčnih poti, motnje presnove bilirubina, hepatitis, ciroza, akutna jetrna odpoved |
| Indirektni bilirubin | nekonjugirana oblika bilirubina | $\uparrow\uparrow$: hemoliza, nekatere dedne motnje presnove bilirubina (Gilbertov sindrom) |
| Direktni bilirubin | konjugirana oblika bilirubina | $\uparrow\uparrow$: zapora žolčnih poti, okvarjena funkcija hepatocitov (kronična bolezen jeter, ciroza, jetrna odpoved), nekateri genetski sindromi (Rotorjev sindrom, Dublin-Johnsonov sindrom) |
| Protrombinski čas | čas strjevanja krvi | $\uparrow\uparrow$: prizadeta funkcijska sposobnost jeter zaradi različnih vzrokov (ciroza, akutna jetrna odpoved) |
| Albumin | reaktant akutne faze, izgradnja v jetrih | $\downarrow\downarrow$ izgradnja pri prizadeti funkcijski sposobnosti jeter zaradi različnih vzrokov |

ZVIŠANE VREDNOSTI AMINOTRANSFERAZ (ALANINSKA AMINOTRANSFERAZA, ASPARTATNA AMINOTRANSFERAZA)

Po podatkih NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) ima 7,9 % populacije zvišane vrednosti aminotransferaz. Dokazano je, da že blago ali mejno zvišane vrednosti aminotransferaz pomembno povečajo umrljivost pri ljudeh brez znane jetrne bolezni. Normalne vrednosti aminotransferaz tudi ne izključujejo

jetrne bolezni. Tako ima 9 % bolnikov, okuženih z virusom hepatitisa C, in 79 % bolnikov z nealkoholno zamaščenostjo jeter normalne vrednosti aminotransferaz (2). Najpogostejši vzroki za povišanje aminotransferaz so opisani v tabeli 2.

Diagnostična obravnava je odvisna od vrednosti aminotransferaz in klinične slike. Ločimo pet stopenj, ki so opisane v tabeli 3.

Najvišje vrednosti (več kot desetkratno povišanje nad zgornjo normalno vrednost) ugotavljamo pri akutnih virusnih hepatitisih (A, B, D, E), jetrni okvari, povzročeni z nekaterimi zdravili in toksini (zelena mušnica,

paracetamol, izdelki brez recepta), in šokovnih jetrih (zmanjšana prekrvavitev in posledična hepatocelična nekroza). Za šokovna jetra je značilna hitra vrnitev vrednosti aminotransferaz v normalno območje po ponovni vzpostavitvi prekrvavitve jeter. Akutna jetrna odpoved pomeni nenadno hudo okvaro sintetske funkcije, ki se kaže z zvečanim mednarodnim umerjenim razmerjem protrombinskega časa (angl. *international normalized ratio*, INR), encefalopatijo, zlatenico in večorgansko odpovedjo pri bolniku brez očitne predhodne jetrne bolezni. Takega bolnika je treba takoj napotiti k specialistu gastroenterologu ne glede na vrednost aminotransferaz. Pri kroničnih jetrnih bo-

leznih, alkoholnem hepatitisu, holestazi in novotvorbah so vrednosti AST in ALT blago do zmerno povišane (manj kot desetkratno povišanje nad zgornjo normalno vrednost). Za alkoholni hepatitis je značilno povišanje AST in ALT v razmerju 2 : 1, povišane vrednosti γ -GT, levkocitoza, zlatenica in povišana telesna temperatura (1, 5).

Pri mejno in blago zvišanih vrednostih aminotransferaz običajno ponovimo laboratorijske preiskave po treh ali šestih mesecih. V primeru nadaljnega zvišanja vrednosti aminotransferaz bolnika napotimo k specialistu gastroenterologu. Pri zmernem povišanju vrednosti aminotransferaz napotimo bolnika k specialistu s stopnjo nujno-

Tabela 2. Vzroki zvišanja alaninske aminotransferaze in aspartatne aminotransferaze. ALT – alaninska aminotransferaza, AST – aspartatna aminotransferaza, HELLP – hemoliza, povišani jetrni encimi in znižano število trombocitov (angl. *hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count*).

| ALT > AST | AST > ALT |
|---|--|
| Jetrni vzroki | Jetrni vzroki |
| <ul style="list-style-type: none"> • nealkoholna zamaščenost jeter • virusni hepatitis • z zdravili/zeliščnimi pripravki/prehranskimi dopolnili povzročene jetrne bolezni • toksični hepatitis • avtoimunski hepatitis (1/6.000) • hemokromatoza (1/300) • Wilsonova bolezen (1/30.000) • pomanjkanje α_1-antitripsina (1/2.500) • nosečnost (HELLP-sindrom, akutna zamaščenost jeter med nosečnostjo) | <ul style="list-style-type: none"> • alkoholna jetrna bolezen • ciroza (katere koli etiologije) • ishemični hepatitis • zastojna bolezen jeter • akutni Budd-Chiarijev sindrom • popolna parenteralna prehrana |
| | Nejetrni vzroki |
| | <ul style="list-style-type: none"> • skeletno-mišična poškodba/rabdomioliza • srčni infarkt • boleznj ščitnice • hudi fizični napori • vročinska kap • hemoliza • popuščanje nadledvične žleze |

Tabela 3. Stopnje povišanja aminotransferaz. ALT – alaninska aminotransferaza, AST – aspartatna aminotransferaza.

| Povišanje ALT in AST nad normalno vrednost | Stopnja | Pomen |
|--|-----------------|------------------------------|
| < dvakrat | 1 – mejno | večinoma nenevarno |
| dva- do petkrat | 2 – blago | kronične jetrne bolezni |
| > pet- do 15-krat | 3 – zmerno | akutni hepatitis |
| > 15-krat | 4 – veliko | mogoča akutna jetrna odpoved |
| > 100-krat | 5 – zelo veliko | ishemična okvara jeter |

sti hitro. Pri velikem zvišanju aminotransferaz napotimo bolnika k specialistu s stopnjo nujnosti zelo hitro, pri zelo velikem zvišanju pa takoj. Diagnostični postopek obravnave povišanih vrednosti aminotrans-

feraz prve in druge stopnje je prikazan v tabeli 4. Diagnostični postopek obravnave povišanih vrednosti aminotransferaz od tretje do pete stopnje je prikazan v tabeli 5.

Tabela 4. Diagnostični postopek obravnave zvišanih vrednosti aminotransferaz prve in druge stopnje. AST – aspartatna aminotransferaza, ALT – alaninska aminotransferaza, AF – alkalna fosfataza, PČ – protrombinski čas, INR – mednarodno umerjeno razmerje protrombinskega časa (angl. *international normalized ratio*), ANA – protijedrna protitelesa (angl. *antinuclear antibodies*), ASMA – protigladkomišična protitelesa (angl. *anti-smooth muscle antibodies*).

Zvišane vrednosti AST in/ali ALT (manj kot dvakrat ali dva- do petkrat nad zgornjo normalno vrednostjo)

- anamneza in klinični pregled
 - ukinitvev hepatotoksičnih zdravil
 - vzdržnost od alkoholnih pijač
 - ocena tveganja za zamaščenost jeter in okužbo z virusnimi hepatitisii
-
- laboratorijske preiskave: AST/ALT, AF, bilirubin, trombociti, albumini, PČ/INR
 - serološke preiskave na viruse hepatitisov B in C, vrednosti železa in njegovih zalog
 - UZ abdominalna
-
- V primeru negativnih izvidov ponovitev jetrnih testov čez tri do šest mesecev.
 - Če vrednosti AST in ALT ostajajo zvišane, opravimo dodatne laboratorijske preiskave: ANA, ASMA, gamaglobulini, ceruloplazmin, α_1 -antitripsin (+ fenotipizacija) in po presoji izključimo celiakijo, boreliozo, bolezen ščitnice, mišične bolezni.
 - V primeru negativnih izvidov je treba razmisliti o biopsiji jeter.
-

Tabela 5. Diagnostični postopek obravnave zvišanih vrednosti aminotransferaz tretje do pete stopnje. AST – aspartatna aminotransferaza, ALT – alaninska aminotransferaza, AF – alkalna fosfataza, PČ – protrombinski čas, INR – mednarodno umerjeno razmerje protrombinskega časa (angl. *international normalized ratio*), HAV IgM – imunoglobulin M proti virusu hepatitis A, HAV IgG – imunoglobulin G proti virusu hepatitis A, HBsAg – površinski antigen virusa hepatitis B (angl. *hepatitis B surface antigen*), HBcAb IgM – imunoglobulin M proti središčnemu antigenu virusa hepatitis B (angl. *hepatitis B core antibody immunoglobulin M*), HBcAb IgG – imunoglobulin G proti središčnemu antigenu virusa hepatitis B (angl. *hepatitis B core antibody immunoglobulin G*), HBsAb – protitelo za površinski antigen virusa hepatitis B (angl. *hepatitis B surface antibody*), HCV Ab – protitelo za virus hepatitis C (angl. *hepatitis C virus antibody*), PCR – verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*), ANA – protijedrna protitelesa (angl. *antinuclear antibodies*), ASMA – protigladkomišična protitelesa (angl. *anti-smooth muscle antibodies*).

Zmerno povišane vrednosti AST in/ali ALT (več kot petkrat nad zgornjo normalno vrednostjo)

- anamneza in klinični pregled
 - ukinitvev hepatotoksičnih zdravil in uživanja alkohola
 - ocena znakov akutne jetrne odpovedi
-
- laboratorijske preiskave: trombociti, AST/ALT, AF, bilirubin, albumini, PČ/INR
 - HAV IgM, HAV IgG, HBsAg, HBcAb IgM, HBcAb IgG, HBsAb, HCV Ab (potrditev s PCR, če je rezultat pozitiven)
 - vrednosti železa in njegovih zalog, ceruloplazmin, ANA, ASMA, gamaglobulini
 - toksikološke preiskave seruma in seča
 - UZ abdominalna, UZ doppler
-
- V primeru znakov akutne jetrne odpovedi – takojšnji posvet s specialistom hepatologom.
 - V primeru negativnih izvidov je treba razmisliti o biopsiji jeter, če je bolnik klinično stabilen.
-

ZVIŠANE VREDNOSTI ALKALNE FOSFATAZE IN BILIRUBINA

Zvišane vrednosti AF in bilirubina sta značilni za holestatski tip jetrne okvare. Zvišane vrednosti AF jetrnega izvora so znanilec tako znotraj- kot zunajjetrne holestaze, hepatocelične okvare in zapore žolčnih poti. Jetrni izvor AF potrdimo z izoencimi AF ali z γ -GT (6). Vzroki povišanja AF so opisani v tabeli 6 (3–5).

V primeru zvišanja AF brez sočasnega zvišanja aminotransferaz ali bilirubina moramo najprej izključiti zunajjetrne vzroke. V primeru, da je sočasno zvišana γ -GT, pomislimo na hepatotoksična zdravila in prehranska dopolnila. Če je AF zvišana manj kot dvakrat nad normalno vrednostjo, naredimo UZ in ponovimo laboratorijske preiskave čez tri do šest mesecev. V primeru ponovno zvišanih vrednosti AF odvzamemo kri za protimitohondrijska protitelesa (angl. *anti-mitochondrial antibody*, AMA), protijedrna protitelesa (angl. *antinuclear antibodies*, ANA) in protigladiščična protitelesa (angl. *anti-smooth muscle antibodies*,

ASMA) ter napotimo bolnika k specialistu za morebitno biopsijo jeter. Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (angl. *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP) ali magnetnoresonančna holangiopankreatografija (angl. *magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP) prideta v poštev le v primeru razširitve žolčnih poti. Diagnostični postopek zvišane AF ob hkratnem zvišanju aminotransferaz in/ali bilirubina je prikazan v tabeli 7.

Hiperbilirubinemija je lahko posledica povišanih vrednosti konjugiranega (direktnega) ali nekonjugiranega (indirektnega) bilirubina v krvi. Indirektna hiperbilirubinemija nastane zaradi čezmerne tvorbe bilirubina zaradi povečanega razpada eritrocitov, okvarjenega vstopa bilirubina v hepatocit iz krvi, sprememb v celici in znižane konjugacije ob prirojenem ali pridobljenem pomanjkanju oz. odsotnosti konjugacijskega encima. Direktna hiperbilirubinemija nastane zaradi okvarjenega izločanja bilirubina (znotraj- ali zunajjetrna holestaza).

Tabela 6. Vzroki zvišanja alkalne fosfataze. PBC – primarna biliarna ciroza, PSC – primarni sklerozirajoči holangitis (angl. *primary sclerosing cholangitis*), TBC – tuberkuloza.

| Hepatobiliarni vzroki | Drugi vzroki |
|--|--|
| zapora žolčevoda: žolčni kamni, rak, paraziti, zožitev | bolezni kosti: tumorji in zasevki, Pagetova bolezen, osteomalacija |
| duktopenija, holangiopatija pri aidsu | hipertiroidizem |
| holestatske jetrne bolezni (PBC, PSC, IgG4 holangiopatija) | hiperparatiroidizem |
| z zdravili povzročena jetrna okvara | tretje trimesečje nosečnosti, otroci |
| granulomske bolezni jeter: sarkoidoza, TBC, granulomatozni hepatitis | kronična ledvična odpoved |
| infiltracija jeter: amiloidoza, difuzna rakava bolezen, limfom jeter | okužbe, vnetne bolezni |
| ciroza, hepatocelični rak | limfom, zunajjetrne rakave bolezni |
| ishemična bolezen žolčnih vodov, sindrom izginjajočih žolčnih vodov, akutna zavrnitev presadka jeter | sladkorna bolezen |
| sepsa, absces | želodčna razjeda |
| zastojno srčno popuščanje | |
| popolna parenteralna prehrana | |
| znotrajjetrna holestaza v nosečnosti | |

Če s slikovno diagnostiko izključimo zaporo žolčnih poti, moramo pomisliti na PSC in PBC. Med dedne vzroke konjugirane hiperbilirubinemije sodita Dublin-Johnsonov sindrom (mutacija v kanalikularnem prena-

šalcu za bilirubin) in Rotorjev sindrom, ki imata benigni potek in ju ločimo na podlagi histološkega izvida biopsije jeter (4). Vzroki zvišanih vrednosti bilirubina so prikazani v tabeli 8.

Tabela 7. Diagnostični postopek obravnave zvišane alkalne fosfataze ob sočasnem zvišanju aminotransferaz in/ali bilirubina. EUZ – endoskopski ultrazvok, ERCP – endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (angl. *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*), MRCP – magnetnoresonančna holangiopankreatografija (angl. *magnetic resonance cholangiopancreatography*), AMA – protimitohondrijska protitelesa (angl. *anti-mitochondrial antibody*), ANA – protijedrna protitelesa (angl. *antinuclear antibodies*), ASMA – protigliadkomišična protitelesa (angl. *anti-smooth muscle antibodies*), AF – alkalna fosfataza.

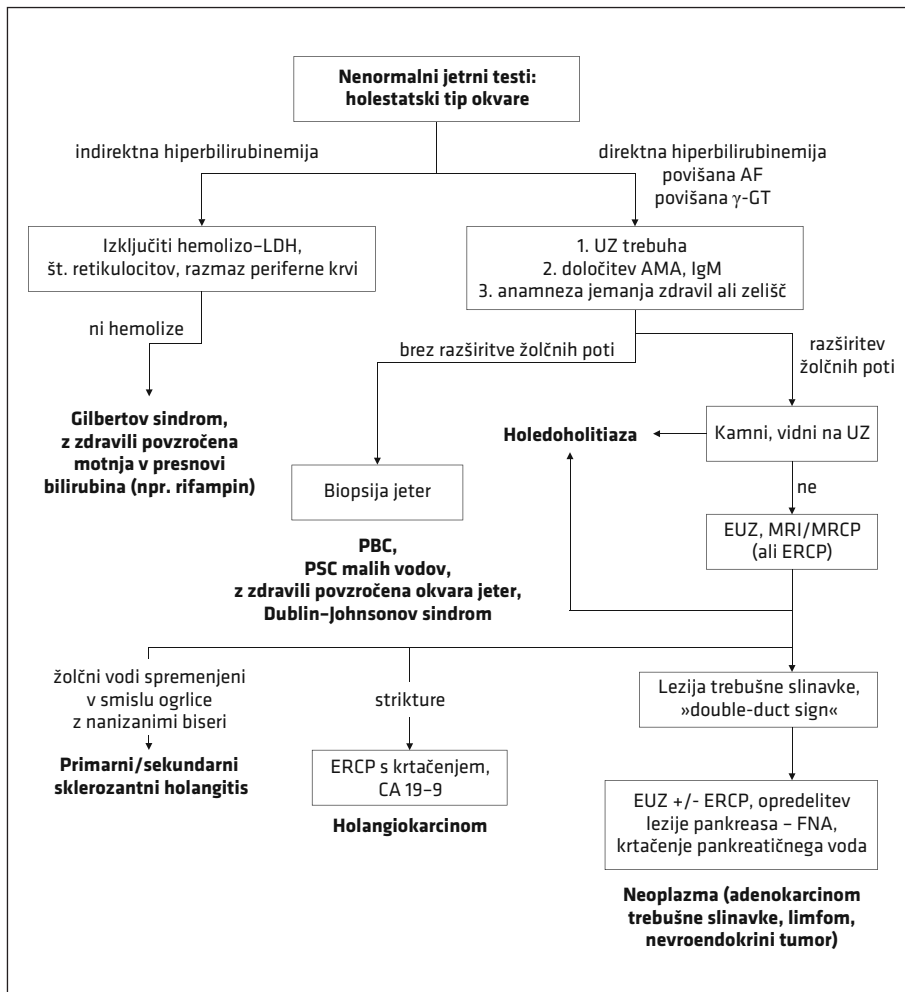
- anamneza in klinični pregled
- UZ abdominalna z natančnejšim pregledom desnega zgornjega kvadranta
- prisotna razširitev žolčnih poti – EUZ, ERCP, MRCP
- brez razširitve žolčnih poti – določitev AMA, ANA, ASMA
- pozitivna AMA – možnost primarne biliarne ciroze
- negativna AMA in AF > dvakrat nad zgornjo normalno vrednost – biopsija jeter ali MRCP
- negativna AMA in AF en- do dvakrat nad zgornjo normalno vrednost – spremljanje
- V primeru še vedno povišane vrednosti AF čez šest mesecev je treba razmisliti o biopsiji jeter ali MRCP.

Tabela 8. Vzroki zvišanja bilirubina. PBC – primarna biliarna ciroza, PSC – primarni sklerozirajoči holangitis (angl. *primary sclerosing cholangitis*).

| Povišan konjugiran bilirubin | Povišan nekonjugiran bilirubin |
|---|-----------------------------------|
| zapora žolčevoda: žolčni kamni, rak, paraziti | Gilbertov sindrom |
| virusni hepatitis | Crigler-Najjarov sindrom |
| toksični hepatitis | hemoliza (znotraj- in zunajžilna) |
| z zdravili povzročena jetrna okvara | neučinkovita eritropoeza |
| akutni alkoholni hepatitis | resorpcija velikih hematomov |
| ishemični hepatitis | poporodna zlatenica |
| ciroza | hipertiroidizem |
| holestatske jetrne bolezni: PBC, PSC | zdravila |
| infiltrativne jetrne bolezni: sarkoidoza, granulomatozni hepatitis, tuberkuloza, difuzna rakava bolezen, limfom jeter | stanje po transfuziji |
| hepatocelični karcinom | |
| Wilsonova bolezen | |
| avtoimunski hepatitis | |
| zastojna bolezen jeter | |
| sepsa | |
| popolna parenteralna prehrana | |
| znotrajjetrna holestaza v nosečnosti | |
| benigna pooperativna zlatenica | |
| sindrom izginjajočih žolčnih vodov, duktopenija | |
| Dublin-Johnsonov sindrom, Rotorjev sindrom | |

V primeru, da pri zvišanju bilirubina prevladuje nekonjugiran (indirektni) bilirubin, najprej izključimo hemolizo – preverimo laktat dehidrogenazo (LDH), število retikulocitov, razmaz krvi – in Gilbertov sindrom (UDP-glukoroniltransferaza 1, polipeptid A1 (UGT1A1) genotip). Pomisliti moramo na možnost z zdravili povzročene

motnje v presnovi bilirubina. Izključimo druge, manj pogoste vzroke. V primeru vztrajno povišanih vrednosti bilirubina, simptomov in povišanih aminotransaminaz je treba razmisliti o biopsiji jeter. Postopek obravnave patoloških jetrnih testov, značilnih za holestatski tip okvare, je predstavljen na sliki 1.



Slika 1. Diagnostični postopek obravnave zvišane alkalne fosfataze in bilirubina. AF – alkalna fosfataza, γ -GT – γ -glutamil transferaza, LDH – laktat dehidrogenaza, AMA – protimitohondrijska protitelesa (angl. *anti-mitochondrial antibody*), EUZ – endoskopski ultrazvok, MRCP – magnetnoresonančna holangiopancreatografija (angl. *magnetic resonance cholangiopancreatography*), ERCP – endoskopska retrogradna holangiopancreatografija (angl. *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*), PBC – primarna biliarna ciroza, PSC – primarni sklerozirajoči holangitis, CA19-9 – karbohidratni antigen 19-9, FNA – aspiracijska biopsija s tanko iglo (angl. *primary sclerosing cholangitis*).

ALBUMINI IN PROTROMBINSKI ČAS

Z določanjem vrednosti albuminov in PČ opredelimo sintetsko funkcijo jeter. V zdravem organizmu jetra običajno izgradijo 12 g albumina dnevno. Albumini zaradi dolge razpolovne dobe (17–20 dni) niso primerni za oceno akutne jetrne okvare. Nižje vrednost pri kronični jetrni bolezni pomenijo slab prognostični znak. Nižje vrednosti so lahko tudi posledica slabe prehranjenosti, sistemskih bolezni s povečanim katabolizmom beljakovin, bolezni ledvic, malabsorpcije ali bolezni črevesa.

PČ je podaljšan, kadar je znižan protrombin ali sočasno še fibrinogen in dejavniki

V, VII, X. Vrednosti PČ so lahko povsem normalne pri kompenzirani cirozi, dokler ne pride do pomembno zmanjšane sintetske sposobnosti jeter. PČ ni zanesljiv kazalec tveganja za krvavitev pri bolnikih z jetrno cirozo. PČ se lahko podaljša pri holestazi zaradi motenega privzema v maščobah topnega vitamina K, pri parenhimski jetrni okvari pa zaradi zmanjšane izgradnje koagulacijskih dejavnikov, ki sestavljajo protrombinski kompleks. Ločitev razkrije K-vitaminski test. Bolnikom vbrizgamo vitamin K. Pri holestazi z vitaminom K se protrombinski čas popravi na normalno vrednost, pri parenhimski jetrni okvari ostane nespremenjen.

LITERATURA

1. Štabuc B, Markovič S. Bolezni jeter. In: Košnik M, Štajer D, eds. Interna medicina. Ljubljana: Buča; 2018. p. 624–30.
2. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG clinical guideline: Evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112 (1): 18–35.
3. Štabuc B, Turk Jerovšek M. Pristop k bolniku s patološkimi jetrnimi testi. In: Košnik M, Štajer D, eds. Interna medicina. Ljubljana: Buča; 2018. p. 631–4.
4. Altamirano J, Orman ES, Bataller R. Alcoholic liver disease. In: Podolsky DK, Camilleri M, Fitz JG, et al., eds. *Yamada's textbook of gastroenterology.* Chichester: Wiley-Blackwell; 2016. p. 879–905.
5. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO. Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64 (6): 1388–402.
6. Ahmad J, Friedman SL, Dancygier H, eds. *Mount Sinai expert guides: Hepatology.* Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2014.