

# Pristup bolesniku sa sumnjom na jetrenu bolest

## Approach to the patient with suspected liver disease

Sandra Milić<sup>1\*</sup>, Ivana Mikolašević<sup>1</sup>, Blažen Marijić<sup>2</sup>, Ivana Jurinčić<sup>2</sup>, Davor Štimac<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zavod za gastroenterologiju,  
Klinika za internu medicinu,  
Klinički bolnički centar Rijeka

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Primljeno: 15. 12. 2009.  
Prihvaćeno: 26. 3. 2010.

**Sažetak.** Kliničke manifestacije jetrene bolesti širokog su spektra, počevši od asimptomatskog povišenja jetrenih enzima do mogućeg dramatičnog zatajenja jetre. Bolesnici su dugo vremena bez simptoma, a otkrivaju se u kasnijim fazama bolesti. Loša prognoza i visoki troškovi liječenja uznapredovale jetrene bolesti zahtijevaju rano dijagnosticiranje bolesti i pravovremeno liječenje. U pristupu bolesniku s povišenim jetrenim enzimima nužna je iscrpna anamneza i detaljan fizikalni pregled. Pravovremena rana dijagnoza jetrene bolesti može spriječiti razvoj ireverzibilnog oštećenja jetre.

**Ključne riječi:** jetreni enzimi, kliničke manifestacije jetrene bolesti, rana dijagnoza

**Abstract.** Clinical manifestations of liver disease are of wide spectra, from asymptomatic elevation of liver enzymes to possible dramatic and progressive liver failure. The liver disease develops subclinically for a long time and the disease is being diagnosed in its later stages. Bad prognosis and high costs of treatment demand early diagnosis and adequate treatment. In the approach to the patient with elevated liver enzymes the most important are detailed medical history and physical exam. Early diagnosis of the liver disease can prevent the development of irreversible liver damage.

**Key words:** clinical manifestation of liver disease, early diagnosis, liver enzymes

Adresa za dopisivanje:

**\*Doc. dr. sc. Sandra Milić, dr. med.**

Zavod za gastroenterologiju,  
Klinika za internu medicinu,  
Klinički bolnički centar Rijeka,  
Krešimirova 42, 51 000 Rijeka  
e-mail: smilic05@gmail.com

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

## UVOD

Kliničke manifestacije oštećenja jetre širokog su spektra, počevši od asimptomatskog povišenja jetrenih enzima do mogućeg dramatičnog i progresivnog zatajenja jetre. Zahvaljujući velikoj djelatnoj pričuvi te sposobnosti kompenzacijskog povećanja funkcije i regeneracije tkiva, učinci oštećenja i patogenetski procesi dugo vremena se odvijaju subklinički, te se bolesnici otkrivaju u kasnijim fazama bolesti. Ustanovljeno je da oko 40 % bolesnika s cirozom jetre nema subjektivnih tegoba<sup>1</sup>. Jednom kada se simptomi razviju, prognoza je loša, a cijena bolesti jetre je visoka, kako u ljudskim potencijalima, tako i u ekonomskom smislu. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), 2002. je od posljedica ciroze jetre umrlo 382.000 ljudi diljem svijeta<sup>1</sup>. Loša prognoza i visoka cijena liječenja uznapredovale jetrene bolesti navode na potrebu za ranom dijagnozom i liječenjem. Ključna je uloga anamneze i kliničkog pregleda, nakon čega slijedi odabir laboratorijskih i ostalih dijagnostičkih pretraga<sup>1</sup>. Tumačenje povišenja jetrenih enzima izuzetno je važno u daljnjem praćenju eventualne bolesti jetre. Važno je, međutim, istaknuti da rezultati u okviru referentnih vrijednosti ponekad ne isključuju oštećenje jetre. No, prvi korak u evaluaciji laboratorijskih testova je ponavljanje nalaza i potvrda povišenih vrijednosti. Blago povišenje jetrenih enzima ne znači i bolest, no i dalje je biopsija *zlatni standard* za ustanovljavanje bolesti jetre. Ona nam pruža informacije o stupnju oštećenja parenhima te napredovanju bolesti, posebno korisne u razlikovanju benignih od malignih promjena jetre. Vrlo su važne i dijagnostičke pretrage kao što je ultrazvuk (UTZ) abdomena koji je postao svakodnevna dijagnostička pretraga u modernom pristupu analize patomorfoloških promjena jetre. Nadopunjuje se s ostalim slikovnim metodama kao što su kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MR), a u novije vrijeme i ultrazvučna elastografija (npr. FibroScan®), no primjena jedne metode ne isključuje drugu<sup>2</sup>.

## ANAMNEZA I FIZIKALNI PREGLED

Detaljna i pažljivo uzeta anamneza bitan je dio pristupa svakom bolesniku sa suspektnom bolesti jetre. Nužno je dobiti podatke o glavnim tegoba-

ma, o početku i tijeku bolesti te redoslijedu pojavljivanja pojedinih simptoma. Podaci o ranijim bolestima, obiteljska anamneza (autoimune i nasljedne metaboličke bolesti jetre) i izloženost rizničnim čimbenicima (promiskuitet, intravenski ovisnici, tetovaže, transfuzije krvi) također mogu pomoći u evaluaciji uzroka oštećenja. Kliničke manifestacije bolesti jetre pojavljuju se onda kada postoji povećan gubitak mase jetrenih stanica, opstrukcije žučnih kanala ili razvoja portalne hipertenzije. Nužno je izvršiti pregled, ne samo

## Pristup bolesniku s povišenim jetrenim enzimima

- dobra anamneza i fizikalni pregled često mogu dati dijagnozu te se tako mogu izbjeći dodatne pretrage;
- kod izoliranog povišenja gama-glutamilttransferaze, uzrok se možda neće pronaći;
- ako su prisutni višestruko povišeni jetreni enzimi, vjerojatnije je da postoji značajna bolest jetre.

trbuha, nego i drugih organa, uključujući i neurološki pregled<sup>1</sup> (tablica 1). Na temelju dobivenih podataka možemo planirati daljnje racionalno laboratorijsko ispitivanje bolesnika u cilju utvrđivanja dijagnoze i procjene stupnja oštećenja jetre.

## TESTOVI JETRENE FUNKCIJE

Laboratorijska analiza nužna je za utvrđivanje dijagnoze, za procjenu stupnja oštećenja jetre ili za isključivanje bolesti kada postoji klinička sumnja. Testovi omogućuju praćenje tijeka bolesti i procjenu učinkovitosti terapije. Pored toga neki od njih ukazuju na hepatotoksično djelovanje pojedinih lijekova. Temeljne laboratorijske pretrage za procjenu funkcije jetre navedene su u tablici 2.

## HEPATOCELULARNO OŠTEĆENJE

### AMINOTRANSFERAZE

Aspartat-aminotransferaza (AST) i alanin-aminotransferaza (ALT) enzimi su jetrenih stanica uključeni u prijenos aminogrupa, iz aspartata i alanina u  $\alpha$ -ketoglutarat, pri čemu stvaraju oksaloctenu odnosno pirogroždanu kiselinu. Alanin-aminotransferaza najviše je zastupljena u jetrenim stanicama, i to u staničnoj citoplazmi, pa je vrlo specifičan pokazatelj oštećenja jetre. Aspartat-aminotransfera-

**Tablica 1.** Znakovi jetrene bolesti i pripadajuća stanja  
**Table 1.** Signs of liver disease and related conditions

Fizikalni nalaz	Moguće stanje
Žutica, paukoliki angiomi	Ciroza Trudnoća Hipertireoidizam
Hiperpigmentacija	Hemokromatoza, primarna bilijarna ciroza
Kožne ekskoriacije	Kolestaza
Dupuytrenove kontrakture	Alkoholizam
Hepatosplenomegalija, znakovi ascitesa periferni edemi, <i>caput medusae</i> , ginekomastija, atrofija testisa, bijeli nokti	Ciroza
Ksantomi, ksantelazme	Primarna bilijarna ciroza
Pretilost, povećan obujam struka	Nealkoholna masna bolest jetre
Kayser-Fleischerov prsten u rožnici	Wilsonova bolest
Povećanje parotidnih žlijezda	Alkoholna bolest jetre
Znakovi kongestivnog srčanog zatajenja: proširene jugularne vene, desni pleuralni izljev, S3 galop	Kardijalna ciroza
Čujno arterijsko strujanje iznad jetre	Hepatocelularni karcinom, alkoholni hepatitis, arteriovenska malformacija (rijetko)

**Tablica 2.** Jetreni testovi**Table 2.** Liver tests

	Testovi
Hepatocelularno oštećenje	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alaninaminotransferaza (ALT)</li> <li>Aspartataminotransferaza (AST)</li> </ul>
Kolestaza	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alkalna fosfataza</li> <li>Gamaglutamiltransferaza (gGT)</li> <li>5-nukleotidaza</li> <li>Bilirubin</li> </ul>
Sintetska funkcija jetre	<ul style="list-style-type: none"> <li>Albumin</li> <li>Protrombinsko vrijeme (PV)</li> </ul>
Metabolička funkcija jetre	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amonijak (<math>\text{NH}_3</math>)</li> </ul>

za je manje specifičan pokazatelj oštećenja jetre jer je značajnije prisutan i u srcu, skeletnim mišićima, gušterači, mozgu, bubrezima, plućima, leukocitima i eritrocitima<sup>3</sup>. Aktivnost aminotransferaza raste kao posljedica oštećenja jetrenih stanica. Stupanj porasta aminotransferaza može pomoći u pronalaženju uzroka oštećenja jetre. Najviše vrijednosti nalazimo u akutnom oštećenju jetre, kao što je ono uzrokovano lijekovima ili u akutnom virusnom hepatitisu. Kolestaza ili kronično jetreno oštećenje rijetko su povezani s visokim vrijednostima ovih enzima<sup>4</sup>. Za diferencijalnu dijagnozu uzroka porasta vrijednosti aminotransferaza osim veličine njihove aktivnosti pomoći može i vrijeme potrebno da se njihove vrijednosti normaliziraju, vrijednosti laktat dehidrogenaze (LDH) te omjer AST : ALT (*de Ritisov omjer*). Kod većine jetrenih

bolesti vrijednosti ALT su više od vrijednosti AST-a. Izuzetak čine bolesnici s alkoholnim oštećenjem jetre, kod kojih je omjer AST : ALT > 1. Normalne vrijednosti aminotransferaza ne isključuju oštećenje jetre. Bitno je naglasiti da vrijednosti aminotransferaza ne koreliraju sa stupnjem oštećenja jetrenih stanica i nisu prognostički pokazatelj bolesti<sup>5</sup>. Glavni je problem definirati što je normalno. Još prije 40 godina određene su gornje granice normale za ALT i predstavljaju sredinu ALT vrijednosti skupine ispitanika za koje se smatralo da imaju zdravu jetru<sup>5</sup>. Za određeni laboratorij gornje granice normale također se temelje na ALT vrijednostima naoko zdravih pojedinaca u tom području. Nedavno su te granice postale upitne te se pokazalo da mnoge osobe s pretpostavljenim normalnim ALT vrijednostima imaju biokemijski dokazan metabolički sindrom<sup>5</sup>. Potrebna je redefinicija ALT graničnih vrijednosti da se poboljša dijagnostička i terapijska distribucija bolesnika.

## OŠTEĆENJE ŽUČNIH KANALIĆA I KOLESTAZA

### ALKALNA FOSFATAZA

Prisutna je u mnogim tkivima, a posebno na staničnim membranama stanica posteljice, crijevnog epitela, bubrežnih kanalića, kostiju i jetre. U fiziološkom smislu najviše vrijednosti nalaze se u djece i adolescenata, te u trudnica u trećem tromestru trudnoće, u kojih povišena aktivnost ovog enzima ukazuje na koštani rast i rast posteljice<sup>6</sup>. U

kliničkoj praksi, u odsustvu bolesti kostiju povećana aktivnost alkalne fosfataze (AF) najčešće je znak smanjenog otjecanja žuči (kolestaze) ili oštećenja jetre. Najviše vrijednosti nalazimo kod kolestaze, a u manjoj mjeri u oštećenju jetrenih stanica. Naime, kolestaza stimulira sintezu alkalne fosfataze u jetrenim stanicama koje se nalaze u blizini žučnih kanalića, pa aktivnost enzima u serumu raste<sup>3,7</sup>. Ponekad se porast AF može pojaviti izolirano, uz uredne nalaze ostalih jetrenih testova, i tada je teško razlučiti je li u pitanju hepatobilijarno oštećenje ili koštana bolest. U ovom slučaju pomaže nam mjerenje aktivnosti enzima 5-nukleotidaze. Procjena aktivnosti 5-nukleotidaze, jetreno specifičnog izoenzima AF, ukazuje na hepatobilijarno podrijetlo AF. 5-nukleotidaza je osobito korisna u dijagnozi oštećenja jetre u djetinjstvu, adolescenciji i trudnoći, s obzirom na to da je u ovim slučajevima aktivnost AF fiziološki pojačana<sup>4,8</sup>.

#### GAMA-GLUTAMILTRANSFERAZA

Prisutna je u mnogim tkivima, ali aktivnost gama-glutamyltransferaze (gamaGT) u serumu prvenstveno potječe iz jetre. Tkiva s visokim sadržajem gamaGT-a su: proksimalni bubrežni tubuli, jetra, gušterača i crijevo. Aktivnost joj višestruko raste u slučaju intrahepatičkog ili ekstrahepatičkog zastoja žuči, ali i u različitim vrstama hepatocelularnog oštećenja, zbog čega su vrijednosti gamaGT-a ograničene u diferencijalnoj dijagnozi uzroka jetrenog oštećenja. Stoga određivanje gamaGT-a pomaže kod izoliranog porasta AF, kada porast njene aktivnosti upućuje na hepatobilijarno oštećenje kao uzrok porasta alkalne fosfataze. Uz to ovaj enzim može poslužiti kao biljeg dugotrajne upotrebe nekih lijekova (npr. antikonvulzijskih lijekova, paracetamola, statina) te kao biljeg alkoholom induciranog oštećenja jetre<sup>9,10</sup>.

#### BILIRUBIN

Bilirubin je tetrapirolski pigment koji nastaje u stanicama retikuloendotelnog sustava razgradnjom hema, starih, nedozrelih ili patološki promijenjenih eritrocita. U krvi se nekonjugirani bilirubin veže s albuminom i prenosi krvnim optokom do jetrenih stanica. U jetrenim stanicama odvija se proces konjugacije, kojim nekonjugirani, lipo-

solubilni bilirubin postaje konjugirani bilirubin, topljiv u vodi. Iz organizma se izlučuje putem žuči. Kada konjugirani bilirubin putem žuči dospije u crijevo, bakterije ga razgrađuju u urobilino-gen koji se jednim dijelom izlučuje stolicom (sterkobilin) ili se reapsorbira i dopijeva u jetru te ponovno izlučuje (enterohepatično kruženje), a dijelom se izlučuje mokraćom. Povišenje koncentracije bilirubina u plazmi nazivamo hiperbilirubinemijom, a posljedično žutilo kože i vidljivih sluznica ikterusom ili žuticom. Razlikujemo tri tipa žutice, ovisno o mehanizmu nastanka:

- 1) hemolitička, koja je posljedica nagle i prekomjerne hemolize;
- 2) hepatocelularna, koja je posljedica funkcionalne nesposobnosti oštećenih jetrenih stanica da obave svoju ulogu u metabolizmu bilirubina;
- 3) opstruktivna, koja nastaje zbog zastoja žuči odnosno kolestaze.

U odnosu na topljivost bilirubina u vodi, razlikujemo konjugiranu i nekonjugiranu hiperbilirubinemiju. Za konjugiranu je hiperbilirubinemiju karakteristično da više od 50 % ukupnog bilirubina čini konjugirani, ali se smatra da svaka žutica s više od 20 % konjugiranog bilirubina odražava oštećenje parenhima jetre ili bolest bilijarnog stabla. Za nekonjugirane hiperbilirubinemije je karakteristično da 80 – 85 % ukupnog bilirubina čini nekonjugirani bilirubin<sup>11,12</sup>. Dvije temeljne razlike ovih dvaju tipova imaju i dijagnostičko i terapijsko značenje. Tako je svojstvo konjugiranog bilirubina topljivost u vodi, pa se može izlučivati mokraćom, što je važan prilog u diferencijalnoj dijagnozi žutice. S druge strane nekonjugirani bilirubin je slabo topljiv u vodi, ne prolazi kroz glomerularnu membranu, te se u hemolitičkoj žutici ne nalazi bilirubin u mokraći<sup>13</sup>. U tablici 3 sažeto je prikazana diferencijalna dijagnoza tri tipa žutice.

Osim povećane koncentracije bilirubina zbog hemolize, hepatocelularnog oštećenja ili zapreke protoka žuči, mogući su nalazi i izoliranog povećanja bilirubina, kada se u većini slučajeva radi o poremećajima metabolizma bilirubina, nasljednim hiperbilirubinemijama koje također možemo podijeliti u konjugirane i nekonjugirane hiperbilirubinemije. Najblaži i najčešći oblik nasljedne nekonjugirane hiperbilirubinemije je Gilbertov sindrom.

**Tablica 3.** Diferencijalna dijagnoza žutice  
**Table 3.** Differential diagnose of jaundice

Hemolitička žutica	Opstruktivna žutica	Hepatocelularna žutica
Bilirubin ↑ (prvenstveno nekonjugirani) Retikulociti ↑↑↑	AST, ALT ALF ↑↑↑ Bilirubin ↑↑↑ (prvenstveno konjugirani) PV produženo, dobar odgovor na vitamin K	AST, ALT ↑↑↑ Kasniji porast bilirubina i ALF PV produženo, slab odgovor na vitamin K
Bilirubin u mokraći – negativan Urobilinogen u mokraći ↑↑↑	Urobilinogen u mokraći –negativan Bilirubin u mokraći – pozitivan Stolica – akolična	Bilirubin u mokraći – pozitivan

AST – aspartat-aminotransferaza, ALT – alanin-aminotransferaza, ALP – alkalna fosfataza, PV – protrombinsko vrijeme  
↑ – umjereno povišeno, ↑↑↑ – jako povišeno

Sindrom je karakteriziran blagom, intermitentnom, nekonjugiranom hiperbilirubinemijom. Razina bilirubina u serumu ne prelazi 150  $\mu\text{mol/L}$ , a najčešće je u rasponu od 30 – 100  $\mu\text{mol/L}$ , te pokazuje karakteristično povišenje vrijednosti nakon većeg fizičkog napora, duljeg gladovanja ili infekcije. Liječenje najčešće nije potrebno jer je bolest benignog tijeka<sup>14</sup>. Suprotno od benignog Gilbertova sindroma, Crigler-Najjarov sindrom tip 1, koji se nasljeđuje autosomno recesivno, rijetka je i teška bolest, karakterizirana potpunim izostankom aktivnosti enzima UDP-glukuronil-transferaze, vrijednostima bilirubina u serumu iznad 350  $\mu\text{mol/L}$ , te nastankom kernikerusa. Praćena je visokom smrtnošću, iako se razvojem fototerapije i transplantacijskih metoda postotak smrtnih slučajeva smanjio. Blaži oblik ovoga sindroma je Crigler-Najjar tip 2, koji se nasljeđuje autosomno dominantno i uzrokovan je djelomičnom deficijencijom enzima UDP-glukuronil-transferaze. Aktivnost bilirubina u serumu ne prelazi vrijednost od 350  $\mu\text{mol/L}$ <sup>15</sup>. Nadalje, razlikujemo i nasljedne konjugirane hiperbilirubinemije, kao što su Dublin-Johnsonov sindrom i Rotorov sindrom. Ove dvije bolesti nasljeđuju se autosomno recesivno, klinički ih obilježava blaga, intermitentna žutica, a metabolički defekt je u smanjenoj sposobnosti izlučivanja organskih aniona. Obično se otkriju u adolescenciji, a pojava žutice može biti provocirana alkoholom, trudnoćom ili kontraceptivnim preparatima. Bolesti su blage i liječenje nije potrebno<sup>16</sup>.

### SINTETSKA FUNKCIJA JETRE

U zdravoj jetri prosječno se stvori deset grama albumina na dan. Određivanje vrijednosti serumskog albumina pokazatelj je oštećenja jetre, ali i njezine sintetske funkcije. Smanjenje vrijednosti serumskih albumina (hipoalbuminemija) je prvenstveno indikator kroničnog oštećenja jetre. Naime, albumin ima dug poluživot i jetrene stanice imaju sposobnost pojačanog stvaranja albumina kao odgovor na bilo koji proces koji remeti njenu funkcionalnu sposobnost, stoga je potrebno određeno vrijeme da bi se utjecaj oštećenja jetre odrazio na koncentraciju albumina u serumu. Isto tako, vrijednosti albumina nisu korisne u slučaju akutnog oštećenja, osim u slučaju fulminantnog zatajenja jetre<sup>17</sup>. Postoje i druga stanja koja su udružena s hipoalbuminemijom kao npr. nefrotski sindrom, malnutricija, enteropatije s gubitkom proteina, opekline, kongestivno srčano zatajenje, gladovanje. U procjeni funkcionalne sposobnosti jetre koristimo još jedan test, mjerenje protrombinskog vremena (PV). Protrombinsko vrijeme reflektira funkciju vanjskog puta zgrušavanja, a čimbenici koagulacije (II, V, VII i X) koji su odgovorni za vrijednosti PV-a sintetiziraju se u jetri<sup>4</sup>. Ono ostaje normalno sve dok se ne uništi više od 80 % sintetske funkcije jetre. U usporedbi s vrijednostima serumskih albumina, određivanje PV-a korisniji je pokazatelj sintetske funkcije u bolesnika s akutnim oštećenjem jetre. U slučaju kroničnog oštećenja jetre, PV je dobar pokazatelj

stupnja oštećenja jer se PV produžuje s progresijom bolesti<sup>1,18</sup>.

### KRONIČNO OŠTEĆENJE JETRE

Kod sumnje na kronično oštećenje jetre, inicijalni testovi trebaju uključivati serološke testove za hepatitis B i C. Isto tako, treba isključiti alkohol i lijekove kao uzrok kronične bolesti jetre. U slučaju negativnih rezultata ovih pretraga treba misliti na neuobičajene uzroke kroničnog oštećenja jetre, kao što su to metaboličke i autoimune bolesti jetre.

Kronični hepatitis obuhvaća skupinu bolesti obilježenih upalnim oštećenjem jetre koje traje dulje od šest mjeseci. Etiološki se kronični hepatitis klasificira u nekoliko temeljnih skupina (tablica 4). Dijagnoza kroničnog hepatitisa postavlja se na temelju kliničke slike, rezultata biokemijskih i seroloških pretraga te biopsije jetre.

#### KRONIČNI VIRUSNI HEPATITIS

Virusni hepatitisi, od kojih su najčešći virusni hepatitis B i C, predstavljaju jedan od najčešćih uzroka kroničnog oštećenja jetre.

#### KRONIČNI HEPATITIS B

Infekcija virusom hepatitis B (HBV) predstavlja velik javnozdravstveni problem i jedan od najvećih uzroka smrtnosti od zaraznih bolesti širom svijeta. Uzročnik je DNK hepatotropni virus koji pripada obitelji *Hepadna-virusa*. Oko 350 milijuna ljudi diljem svijeta trajni su nosioci ovoga virusa, od kojih će njih 15 – 40 % umrijeti od posljedica ciroze jetre ili raka jetrenih stanica. U europskim

**Tablica 4.** Etiologija kroničnih bolesti jetre

**Table 4.** Etiology of chronic liver diseases

Virusni	Hepatitis B Hepatitis C
Autoimuni hepatitis	Tip 1 Tip 2 Tip 3
Autoimune kolestatske bolesti jetre	Primarna bilijarna ciroza Primarni sklerozirajući kolangitis "Overlap" sindrom
Toksični hepatitis	Alkohol, lijekovi
Metaboličke bolesti jetre	Wilsonova bolest Hemokromatoza Deficit alfa-1-antitripsina

zemljama seksualni put prijenosa HBV infekcije i parenteralna ekspozicija predstavljaju najvažnije puteve zaraze<sup>19</sup>. Akutni hepatitis B sustavna je virusna bolest koja uglavnom zahvaća jetru, a u 5 – 10 % bolesnika nakon akutne infekcije razvija se kronični replikativni ili kronični nereplikativni hepatitis. Dijagnoza kroničnog hepatitisa B postavlja se u bolesnika u kojih HBsAg perzistira dulje od šest mjeseci. Klinički znakovi kronične infekcije su nespecifični, a biokemijske abnormalnosti su vrlo različite, od minimalnog povišenja aktivnosti aminotransferaza do izmijenjenih vrijednosti svih testova koji odražavaju oštećenje većine funkcija jetre. Stoga je prvi korak u dijagnostici kroničnog hepatitisa B serološka dijagnostika (serološki profil hepatitisa B infekcije prikazan je u tablici 5), a potom, ako se utvrdi dijagnoza, slijedi biopsija jetre koja je danas prihvaćena kao osnovna metoda za potvrđivanje dijagnoze i klasifikacije kroničnog hepatitisa<sup>20</sup>.

**Tablica 5.** Serološki profil hepatitisa B infekcije

**Table 5.** Serological profile of hepatitis B infection

	Akutni hepatitis (rana faza)	Hepatitis "serološki prozor"	Kronični hepatitis (replikativni)	Kronični hepatitis (nereplikativni)	Imunizacija	Vrijeme pojave od početka infekcije
HBsAg	Da	Ne	Da	Da	Ne	12 tjedana
HBV DNA	Da	Ne	Da	Ne	Ne	-
HBeAg	Da	Ne	Da	Ne	Ne	6 tjedana
HBcAg	Da	Ne	Da	Ne	Ne	-
Anti-HBs	Ne	Ne	Ne	Ne	Da	4 – 10 mjeseci
Anti-HBc	Ne	Da	Da	Da	Ne	6 – 14 tjedana
Anti-HBe	Ne	Da	Ne	Da	Ne	8 – 16 tjedana

Hepatitis B površinski antigen (HBsAg), Hepatitis E antigen (HBeAg), Hepatitis B core antigen (HBcAg), Hepatitis B virusna DNA (HBV DNA), Antitijela na Hepatitis B core antigen (anti – HBc), Antitijela na hepatitis B površinski antigen (Anti – HBs)

## KRONIČNI HEPATITIS C

Većina bolesnika s akutnim hepatitisom C nema simptoma i bolest je blaga. Kao posljedica toga, zbog kasnog prepoznavanja bolesti, infekcija virusom hepatitisa C (HCV) vodeći je uzrok kronične bolesti jetre, ciroze jetre i raka jetrenih stanica, kao i vodeća indikacija za transplantaciju jetre. Naime, većina autora smatra da će 70 – 80 % akutno oboljelih osoba razviti kronični oblik, 20 % oboljelih imat će znakove ciroze jetre u razdoblju

### Algoritam pretraga pri sumnji na jetrenu bolest

- serološke pretrage na viruse hepatitisa;
- isključivanje alkoholnog i lijekovima inducirano oštećenja jetre;
- antitijela ANA, AMA, AGLM i p-ANCA – autoimune bolesti;
- razina željeza i feritina – metabolički deficit;
- razina serumskog bakra, ceruloplazmina i  $\alpha$ 1-antitripsina – isključivanje rjeđih uzroka oštećenja jetre.

od 20 – 25 godina, uz moguću razvoj raka jetrenih stanica u 1 – 2 % oboljelih godišnje<sup>21</sup>.

Virus hepatitisa C je hepatotropni RNK virus koji pripada obitelji *Flaviviridae*. Postoji šest glavnih genotipova i više od 50 podtipova. U Hrvatskoj su, kao i u svijetu, najčešći genotipovi genotip 1 (58,8 %) i genotip 3 (35,6 %)<sup>22</sup>. Temeljni koraci u dijagnostici kronične hepatitisa C infekcije slični su kao i kod kronične hepatitisa B infekcije, a uključuju serološku i molekularnu dijagnostiku, a potom biopsiju jetre. Kronična HCV infekcija povezuje se s brojnim ekstrahepatičkim manifestacijama. Najjaču udruženost pokazuje s miješanom krioglobulinemijom tipa II i III, bolesti koju karakteriziraju cirkulirajući krioglobulini, te kliničke manifestacije kao što su slabost, atralgija, purpura, sustavni vaskulitis i glomerulonefritis. Nadalje se povezuje i s nastankom autoimunih bolesti štitnjače, membranoproliferativnim glomerulonefritom, autoimnom trombocitopeničnom purpurom, te različitim kožnim (*pruritus*, *erythema nodosum*, *granuloma annulare*) i neurološkim oboljenjima<sup>23</sup>.

## ALKOHOLNA BOLEST JETRE

Alkoholna bolest jetre može se prezentirati jednim od četiri klinička oblika: reverzibilna stanja

(masna jetra i alkoholni hepatitis) i ireverzibilna stanja (ciroza jetre i rak jetrenih stanica). Jetra je odgovorna za 90 % metabolizma alkohola<sup>24</sup>. Prema većini autora dugogodišnja konzumacija 20 – 30 grama etanola na dan u žena, te 70 – 80 grama etanola u muškaraca predstavlja visoki rizik razvoja alkoholnog oštećenja jetre. Većina bolesnika klinički je neprepoznata sve dok se ne razviju znakovi ireverzibilnog oštećenja jetre. U steatozi jetre aminotransferaze mogu biti blago povišene, ali su češće unutar referentnih vrijednosti, dok gamaGT obično pokazuje povećanu aktivnost. Alkoholni hepatitis je po život opasno stanje koje može voditi prema akutnom zatajenju jetre<sup>25</sup>. Bolesnici se obično prezentiraju s povišenom temperaturom, umjerenim bolovima u gornjem desnom kvadrantu trbuha, anoreksijom, hepatomegalijom i žuticom. U laboratorijskim nalazima nalaze se povišene vrijednosti leukocita, bilirubina i aminotransferaza, s karakterističnim omjerom AST/ALT > 2, s time da su vrijednosti AST rijetko > 300 IU/l. Nerijetko nalazimo makrocitnu anemiju kao posljedicu nedostatka folne kiseline, trombocitopeniju, povišene vrijednosti feritina, te poremećenu sintetsku funkciju jetre. U bolesnika s alkoholnim oštećenjem jetre u predviđanju ishoda bolesti danas se često upotrebljava Maddreyjev indeks. Izračunava se prema sljedećoj formuli: Maddreyjev indeks = 4.6 x (PV – kontrola) + bilirubin (mg/dl). Vrijednosti > 32 ukazuju na značajan mortalitet unutar mjesec dana. U 20 – 40 % bolesnika u kojih jetrene stanice nisu uspjele kompenzirati nastalo oštećenje razvit će se ciroza jetre sa svim komplikacijama koje prate ovo stanje<sup>26</sup>.

Ciroza jetre anatomski je karakterizirana nekrozom jetrenih stanica, proliferacijom vezivnog tkiva i regeneracijom parenhima u obliku čvorića. Sindrom ciroze jetre klinički se ispoljava znakovima portalne hipertenzije i poremećenom funkcijom jetre. Uz adekvatnu terapiju i apsolutnu alkoholnu apstinenciju, ciroza jetre dugo vremena može biti kompenzirana, no kada se razviju ascites i periferni edemi, te poremećaj neuroloških funkcija (encefalopatija) govorimo o dekompenziranoj cirozi. Konačni ishod ciroze jetre je najčešće loš, velik dio bolesnika umire uslijed zatajenja jetre, a kod dijela bolesnika razvija se rak jetrenih

stanica (u 1.4 % bolesnika s kompenziranom cirozom, te u 4 % bolesnika s dekompenziranom cirozom)<sup>27</sup>. Visoka smrtnost i visoka cijena liječenja alkoholne bolesti jetre odaju potrebu za ranim prepoznavanjem i liječenjem rizičnih skupina bolesnika.

### OŠTEĆENJE JETRE UZROKOVANO LIJEKOVIMA

Jetra je prvo mjesto prolaska lijekova u organizmu i glavni organ njihove biotransformacije, pa ne iznenađuje broj neželjenih reakcija koje oni izazivaju na ovome organu. Mehanizmi koji dovode do oštećenja jetre su mnogobrojni, složeni, te često i nedovoljno poznati, a uključuju različite biokemijske i imunološke promjene na razini jetrenih stanica. Oštećenje jetre uzrokovano lijekovima može biti blago ili čak klinički nevidljivo. Može se manifestirati po tipu hepatotoksičnog ili po tipu kolestatskog ili pak miješanog oštećenja. 15 – 25 % fulminantnog zatajenja jetre povezuje se s hepatotoksičnim tvarima te sa smrtnim ishodom u 15 – 50 % slučajeva, ako se ne primijeni transplantacija jetre. Prvi korak pri sumnji na lijekovima inducirano oštećenje jetre je prekid uzimanja lijeka, ako je to dozvoljeno stanjem bolesnika, te nakon određenog vremena ponavljanje nalaza jetrenih enzima. Osim u slučaju paracetamola, kada se kao antidot koristi acetilcistein, ne postoji specifična terapija. U nekim slučajevima u kojima lijek ili njegov metabolit djeluju kao antigen, korisna može biti kortikosteroidna terapija<sup>28</sup>. Oštećenje jetre uzrokovano lijekovima može se javiti bez obzira na stanje jetre u trenutku primjene lijeka, ali postojanje oštećenja u trenutku primjene vrlo često dovodi do daljnjeg oštećenja jetre. Često je teško razlučiti radi li se o pogoršanju početnoga stanja ili reakciji na primijenjeni lijek. Neki od najpoznatijih hepatotoksičnih lijekova su: paracetamol, oralni hipoglikemici, antikonvulzivi, izoniazid, oralni kontraceptivi, statini i mnogi drugi lijekovi<sup>18,29</sup>.

### NEALKOHOLNI STEATOHEPATITIS

Nealkoholni steatohepatitis (NASH) je oblik oštećenja jetre koji patomorfološki odgovara alkoholnom oštećenju jetre, ali se pojavljuje u bolesnika koji ne konzumiraju alkohol. Smatra se da je NASH vodeći uzrok kriptogenih ciroza<sup>30</sup>. Najčešće

se javlja u žena srednje životne dobi koje su preuhranjene, imaju šećernu bolest tip II i povišene vrijednosti masnoća u krvi. Također se može pojaviti i u bolesnika koji su dugo vremena bili podvrgnuti kortikosteroidnoj terapiji ili terapiji estrogenima te u bolesnika s jejuno-ilealnim premoštenjem. Većina bolesnika je klinički bez tegoba i otkrivaju se slučajno, tijekom rutinskih sistematskih pregleda. Kod manjeg broja bolesnika javljaju se nespecifični simptomi kao što su umor, malaksalost i bol ispod desnog rebrenog luka. Fizikalnim pregledom često se pronađe hepatomegalija, rijetko splenomegalija. Laboratorijski se mogu pronaći povišene vrijednosti aminotransferaza, gdje se za razliku od alkoholnog oštećenja jetre nalazi omjer AST/ALT < 1, hiperglikemija, hiperkolesterolemija i hipertrigliceridemija. Slikovne metode kao što su UTZ, CT ili MR pokazuju steatotičnu ili cirotičnu jetru. Jedina metoda koja pruža definitivnu dijagnozu je biopsija jetre<sup>31</sup>.

### AUTOIMUNE BOLESTI JETRE

U autoimune bolesti jetre spadaju autoimuni hepatitis i autoimune kolestatske bolesti jetre (primarna bilijarna ciroza i primarni sklerozirajući kolangitis). Osnovna karakteristika autoimunih bolesti je postojanje cirkulirajućih serumskih protutijela. U bolesnika s autoimunim hepatitisom ciljane stanice je jetrena stanica, dok je kod primarne bilijarne ciroze i primarnog sklerozirajućeg kolangitisa ciljane stanice epitel žučnih vodova.

#### AUTOIMUNI HEPATITIS (AIH)

Autoimuni hepatitis je rijetka bolest, nepoznate etiologije, koja se pojavljuje u genski predisponiranih osoba. Pokazuje udruženost s drugim autoimunim bolestima. Bolest se češće javlja u žena. Dob pojavljivanja ima bimodalnu distribuciju s vrhom incidencije u drugom i petom desetljeću života. U većine bolesnika bolest počinje postepeno, nespecifičnim simptomima, a u manjeg broja slikom akutnog hepatitisa, izuzetno rijetko akutnim zatajenjem jetre. Laboratorijski je karakterizirana povišenim vrijednostima aminotransferaza, prisutnošću cirkulirajućih protutijela, te hipergamaglobulinemijom u 80 % slučajeva<sup>32</sup>. S obzirom na prisutna antitijela, razlikuju se tri tipa autoimunog hepatitisa:



1. Tip 1 javlja se u 80 % slučajeva i povezan je s nalazom antinuklearnih antitijela (ANA) i protutijelima na glatku muskulaturu (AGLM).

2. Tip 2 javlja se najranije, oko 10. godine života, a povezan je s nalazom antitijela na mikrosome jetre i bubrega (anti-LKM1).

3. Tip 3 je najrjeđi, a povezan je s protutijelima na topljive jetrene antigene (anti-SLA)<sup>33</sup>.

Za postavljanje dijagnoze autoimunog hepatitisa potrebna je biokemijska, serološka i histološka potvrda bolesti. Bolest dobro reagira na kortikosteroidnu terapiju koja dovodi do remisije u oko 80 % slučajeva, što se koristi i kao dijagnostički kriterij.

#### PRIMARNA BILIJARNA CIROZA

Primarna bilijarna ciroza (PBC) je progresivna bolest nepoznate etiologije od koje oboljevaju pretežno žene (u 90 % slučajeva) srednjih godina. U 84 % slučajeva udružena je s drugim autoimunim bolestima kao što su: *sicca* sindrom, autoimune bolesti štitnjače, glomerulonefritis, ulcerozni kolitis te bolesti vezivnoga tkiva. Osnovni patološki proces je razaranje žučnih vodova, retencija žuči i njezino toksično djelovanje na jetrene stanice, posljedica čega je kolestaza progresivnog tijeka koja završava cirozom i insuficijencijom jetre. U većini slučajeva bolest je dugo vremena asimptomatska ili monosimptomatska. Pruritus, kao dominantan i često jedini znak bolesti, vrlo je izražen, osobito noću, a kao posljedica tu su ekskrijacije i tamna pigmentacija kože. Javljaju se i kožne promjene u obliku ksantoma (žučkaste nakupine kolesterola često na ekstenzornim stranama velikih zglobova kao što su lakat, koljeno i drugi) i ksantelazmi (žučkaste nakupine kolesterola, najčešće na vjeđama, palmarnim dijelovima šake i glutealnom području). Kao rani znak bolesti u polovine oboljelih javlja se hepatomegalija, a pojava žutice ukazuje da je bolest progredirala<sup>34</sup>. Dijagnoza primarne bilijarne ciroze temelji se na nalazu specifičnih antimitohondrijskih antitijela (AMA), povišenih vrijednosti kolestatskih enzima i pozitivnom nalazu biopsije jetre.

#### PRIMARNI SKLEROZIRAJUĆI KOLANGITIS

Primarni sklerozirajući kolangitis (PSC) kronična je kolestatska bolest jetre, nepoznate etiologije, karakterizirana progresivnom upalom i fibrozom in-

trahepatalni te ekstrahepatalnih žučnih vodova. Češće se javlja u osoba muškog spola, u dobi između 25. i 40. godine, a često je udružena s upalnom bolesti crijeva, češće s ulceroznim kolitisom u odnosu na Crohnovu bolest. Bolesnici se mogu prezentirati simptomima kolangitisa (povišena tjelesna temperatura, bolovi ispod desnog rebrenog luka, žutica) ili simptomima bilijarne opstrukcije (tamna mokraća, svijetla stolica), no često se kao jedini simptomi nalaze umor i pruritus. Dijagnoza se postavlja na temelju povišenih vrijednosti kolestatskih enzima jetre, nalaza specifičnih antineutrofilnih citoplazmatskih antitijela (p-ANCA), specifičnog nalaza UTZ, MR kolangiografije te biopsije jetre. U većine bolesnika razvija se sekundarna bilijarna ciroza, a kao komplikacija se može razviti i kolangiokarcinom u do 15 % slučajeva<sup>35,36</sup>.

#### METABOLIČKE BOLESTI JETRE

Kao što je poznato, jetra ima značajnu ulogu u sintezi i razgrađivanju brojnih tvari i u kontroli metaboličkih funkcija organizma. Te brojne funkcije osiguravaju enzimski sustavi smješteni u jetrenim stanicama. Prirođeni deficit ili smanjena aktivnost pojedinih enzimskih sustava jetre dovode do bolesti metabolizma koje se ispoljavaju različitim kliničkom slikom. Najčešće nasljedne metaboličke bolesti jetre su: Wilsonova bolest, deficit alfa-1-antitripsina i hemokromatoza.

#### WILSONOVA BOLEST

Wilsonova bolest posljedica je urođenog poremećaja metabolizma bakra. Karakterizirana je nakupljanjem bakra u tkivu jetre, mozga, rožnice i bubrežnih tubula, uz nisku serumsku koncentraciju ceruloplazmina. Osnovni genski defekt nasljeđuje se autosomno recesivno s incidencijom od 30 : 100.000. Osnovni patofiziološki mehanizam je smanjeno izlučivanje bakra u žuč i smanjena sinteza ceruloplazmina. Zbog smanjenog izlučivanja u žuč i smanjene inkorporacije u ceruloplazmin, bakar se nakuplja u jetri. Kada su proteini jetre zasićeni bakrom, nastaju biokemijski i klinički znakovi bolesti te dolazi do njegovog taloženja u bazalne ganglije mozga, u bubrežne tubule i rožnicu, zbog čega klinička slika obuhvaća širok spektar simptoma. Znakovi oštećenja jetre koji se češće javljaju u djece mogu biti rangirani od

asimptomatskog povišenja aminotransferaza, hepatomegalije, masne jetre do akutnog hepatitisa s visokim vrijednostima aminotransferaza, pa sve do ciroze i zatajenja jetre<sup>37</sup>. Neurološke manifestacije koje se češće javljaju u odrasloj dobi uključuju simptome kao što su: dizartrija (usporen i otežan govor), poremećaj koordinacije voljnih pokreta, tremor, mišićna rigidnost, promjene ponašanja, oskudna mimika lica ("lice poput maske"). Nadalje, karakterističan znak Wilsonove bolesti je Kayser-Fleischerov prsten koji nastaje kao posljedica deponiranja bakra u rožnici. Poznate su i akutne hemolitičke krize u bolesnika s ovom bolesti koje ponekad mogu biti i prvi znak bolesti. Praćene su anemijom i žuticom. Klasični kriteriji za dijagnozu Wilsonove bolesti su: Kayser-Fleischerov prsten, niska koncentracija ceruloplazmina, povećano izlučivanje bakra urinom, a dijagnoza se potvrđuje biopsijom jetre i molekularno-genetičkom analizom<sup>38</sup>.

#### HEMOKROMATOZA

Osnovni genski defekt odgovoran za nasljednu hemokromatozu je mutacija HFE gena. Dvije mutacije su odgovorne za nastajanje bolesti tzv. "major" mutacija C282Y i "minor" mutacija H63D. Posljedica poremećene funkcije HFE proteina je veća crijevna apsorpcija željeza, njegovo deponiranje u organima, tkivno oštećenje i posljedična fibroza. I u ovih bolesnika je značajno povećana incidencija hepatocelularnog karcinoma i do osam puta<sup>39</sup>. Klinička slika je posljedica oštećenja jetre, šećerne bolesti, atrofije testisa, insuficijencije gonadotropnih hormona zbog toksičnog djelovanja željeza na hipofizu, promjena u zglobovima (atralgije osobito drugog i trećeg metakarpofalangealnog zgloba), te toksičnog djelovanja željeza na miokard. Također je karakteristična tamna, brončana obojenost kože. Dijagnoza se bazira na određivanju serumske koncentracije željeza, feritina, transferina, uz određivanje saturacije transferina. Potreba za biopsijom jetre danas je smanjena zbog mogućnosti genskog testiranja za nasljednu hemokromatozu.

#### DEFICIT $\alpha$ -1-ANTITRIPSINA

Deficit  $\alpha$ -1-antitripsina je autosomna recesivna nasljedna metabolička bolest. Osnovni patološki defekt je nedostatak alfa-1-antitripsina, glikoproteina

koji se sintetizira u jetri i čini oko 90 % alfa-1-globulina, a njegova je glavna uloga inhibicija proteaza u organizmu. Njegova koncentracija povećava se tijekom infekcija, za vrijeme uzimanja oralnih kontraceptiva te tijekom trudnoće. Klinički se ova bolest može manifestirati znakovima neonatalnog hepatitisa, ciroze jetre, opstruktivnog bronhitisa i emfizema pluća. Dijagnoza se postavlja na temelju snižene koncentracije alfa-1-antitripsina u plazmi, u elektroforezi proteina je snižena frakcija alfa-1-globulina, radiološke pretrage, biopsije jetre i genskog testiranja. Liječenje se sastoji u supstituciji alfa-1-antitripsina, prestanku pušenja i transplantaciji jetre<sup>41</sup>.

#### ZAKLJUČAK

Bolesti jetre predstavljaju velik javnozdravstveni problem. Zbog osobitosti bolesti, u velikog broja bolesnika bolest se dugo vremena odvija subklinički, te se bolesnici otkrivaju u kasnijim fazama bolesti, kada je prognoza najčešće loša. U pristupu bolesniku sa sumnjom na jetrenu bolest nužna je iscrpna anamneza, detaljan fizikalni pregled, a potom probir na najučestalije bolesti jetre, odnosno, nakon eliminacije alkoholom ili lijekovima inducirano oštećenje jetre, serologija na viruse hepatitisa B i C. Ako navedene pretrage ne daju pozitivne rezultate, nužno je isključiti autoimune bolesti jetre. Isto tako treba misliti i na neuobičajene uzroke oštećenja jetre kao što su to metaboličke bolesti jetre. Podjednako je važna edukacija o rizičnim čimbenicima, mogućnostima prevencije i važnosti ranog otkrivanja bolesti, a sve u svrhu prevencije i rane dijagnoze te time i uspješnijeg liječenja.

#### LITERATURA

1. Fitz JG. Approach to the patient with suspected liver disease. In: Friedman et al. (eds). Current diagnosis and treatment in gastroenterology. USA: McGraw-Hill 2003:322-8.
2. Sebastini G, Alberti A. Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. *World J Gastroenterol* 2006;12:3682-94. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002;123:1367-84.
3. Sturgill MG, Lambert GH. Xenobiotic-induced hepatotoxicity: mechanisms of liver injury and methods of monitoring hepatic function. *Clin Chem* 1997;43:1512-26.
4. Ivančević Ž. Laboratorijske pretrage u kliničkoj medicini. Testovi jetrene funkcije. Split: Placebo, 2003:611-707.

5. Gordon T. Factors associated with serum alkaline phosphatase level. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:187-90.
6. Kaplan MM. Serum alkaline phosphatase-another piece is added to the puzzle. *Hepatology* 1986;6:526-8.
7. Belfield A, Goldberg DM. Normal ranges and diagnostic value of serum 5'-nucleotidase and alkaline phosphatase activities in infancy. *Arch Dis Child* 1971;46:842-6.
8. Ahmed F. Evaluation of abnormal liver tests in an asymptomatic patient. *Med Today* 2007;5:16-24.
9. Keefe EB, Sutherland MC, Gabourel JD. Serum gamma-glutamyl transpeptidase activity in patients receiving chronic phenytoin therapy. *Dig Dis Sci* 1986;31:1056-61.
10. Wang X, Chowdhury JR, Chowdhury NR. Bilirubin metabolism: applied physiology. *Current Paediatrics* 2006;16:70-4.
11. Hansen TWR. Bilirubin oxidation in brain. *Mol Genet Metab* 2000;71:411-7.
12. Daniel SP, Marshall MK. Evaluation of the liver: laboratory tests. *Schiff' disease of the liver*, 8th edn. USA: JB Lippincott, 1999:205-39.
13. Jansen PLM. Genetic disease of bilirubin metabolism: the inherited unconjugated hyperbilirubinemias. *J Hepatol* 1996;25:398-404.
14. Bosma PJ. Inherited disorders of bilirubin metabolism. *J Hepatol* 2003;38:107-17.
15. Thapa BR, Walia A. Liver function tests and their interpretation. *Indian J Pediatr* 2007;74:663-71.
16. Rosen HR, Keefe EB. Laboratory evaluation of the patient with signs and symptoms of liver disease. *In: Brandt LJ (ed.) Clinical practice of gastroenterology. Volume 2.* Philadelphia: Churchill Livingstone, 1998:812-20.
17. Čepelak I, Štraus B, Dodig S, Labar B. Medicinsko-biochemijske smjernice. *Bolesti hepatobilijarnog trakta.* Zagreb: Medicinska naklada, 2004:19-47.
18. Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F et al. Prediction of liver histological lesion with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39:222-230.
19. Tran TT. Clinical update: hepatitis B. *Gastroenterology and Hepatology* 2007;3:538-45.
20. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-1171.
21. Vince A, Iščić-Beš J, Lepej ŽS, Vrakela IB, Bradarić N, Kurelac I et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Croatia – a 10 year retrospective study of four geographic regions. *Coll Antropol* 2006;30(2):139-143.
22. Milić S, Mikolašević I. Hepatitis C – klinička slika i komplikacije. *Medicina* 2007;43:118-22.
23. Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, Adams E, Cronin K, Goodman C et al. The burden of selective digestive disease in the United States. *Gastroenterology* 2002;122:1500-11.
24. Rasenack J. Alcoholic liver damage. Diagnostic and therapy of chronic liver and biliary disease. Freiburg: dr. Falk pharma GmbH 2003:32-3.
25. Elliot E, Douglas GA. Alcoholic hepatitis. *Hospital physician* 2006:55-60.
26. Dong MH, Saab S. Complications of cirrhosis. *Dis Mon* 2008;54:445-56.
27. Florkemeier V. Drug induced cholestasis. Cholestatic liver disease. Freiburg: dr. Falk pharma GmbH 2004:56-9.
28. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily. *JAMA* 2006;296:87-93.
29. Leaf DA. Nonalcoholic fatty liver disease: update on evaluation and treatment. *Consultant* 2008;48:1-5.
30. Florkemeier V. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Cholestatic liver disease. Freiburg: dr. Falk pharma GmbH 2004:49-51.
31. Lapierre P, Beland K, Alvarez F. Pathogenesis of autoimmune hepatitis: from break tolerance to immune-mediated hepatocyte apoptosis. *Transl Res* 2007;149:107-13.
32. Vergani D, Vergani MG. Autoimmune hepatitis. *Autoimmun Rev* 2003;2:241-7.
33. Selmi C, Zuin M, Gershwin ME. The unfinished business of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2008;49:451-60.
34. Bergquist A, Ekblom A, Olsson D, Kornfeldt D, Loof L, Danielsson A et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002;36:321-327.
35. Mahl T, Grady J. Autoimmune liver disease. *Fast facts: liver disorders.* Oxford: Health Press Limited 2006:41-8.
36. Medici V, Rossaro L, Sturniolo GC. Wilson disease – a practical approach to diagnosis, treatment and follow-up. *Digest Liver Dis* 2007;39:601-9.
37. Brewer GJ. Recognition, diagnosis and management of Wilson's disease. *PSEBM* 2000;223:39-46.
38. Waalen J, Felitti V, Gelbart T, Ho NJ, Beutler E. Prevalence of hemochromatosis-related symptoms among individuals with mutations in the HFE gene. *Mayo Clin Proc* 2002;77:522-530.
39. Britton RS, Fleming RE, Pakkila S, Waheed A, Sly WS, Bacon BR. Pathogenesis of hereditary hemochromatosis: genetics and beyond. *Semin Gastrointest Dis* 2002;2:68-79.
40. Eriksson S. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *J Hepatol* 1999;30:34-9.