

# Laboratorijske pretrage u bolestima jetre

## Laboratory Tests in Liver Diseases

MARINKO MARUŠIĆ<sup>1,2,3</sup>, MATEJ PAIĆ<sup>1</sup>, MIA KNOBLOCH<sup>1</sup>, KREŠIMIR LUETIĆ<sup>1</sup>, DRAGAN JURČIĆ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KB „Sveti Duh“; <sup>2</sup>Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku; <sup>3</sup>Fakultet zdravstvenih studija, Sveučilište u Rijeci

**SAŽETAK** \_\_\_\_\_ Rutinsko određivanje laboratorijskih nalaza koji uključuju pokazatelje jetrene funkcije dovelo je do velikog broja pacijenata kod kojih se bilježi povišena razina jednog ili više jetrenih nalaza. Vrijednosti jetrenih enzima mogu nas uputiti radi li se o poremećaju i/ili oštećenju jetrenih stanica, kada govorimo o hepatocelularnom oštećenju, karakteriziranom porastom aminotransferaza (AST i ALT), o poremećaju na razini bilijarnih vodova i kanalića (GGT i ALP, uz vrijednosti ukupnog i direktnog bilirubina) ili se radi o poremećenoj sintetskoj funkciji jetre (albumini, poremećaj koagulacijskih parametara). Kako bismo olakšali daljnje postupanje s takvim pacijentima, donosimo pregled najčešćih karakteristika i uzroka jetrene lezije, preporuke za daljnju obradu i praćenje takvih bolesnika u domeni primarne i sekundarne zdravstvene zaštite.

**KLJUČNE RIJEČI:** jetrena lezija, aminotransferaze, bilirubin, jetreni nalazi

**SUMMARY** \_\_\_\_\_ Routine laboratory liver function tests have shown that a large number of patients have elevated levels of one or more liver function indicators. Liver enzyme values indicate whether a patient suffers from liver cell disease and/or injury, where we distinguish between hepatocellular injury, which is characterized by elevated AST and ALT, biliary injury (ALP and GGT, with total and direct bilirubin) or impaired hepatic synthetic function (albumin, abnormal coagulation parameters). In order to facilitate patient management, the paper outlines the most common features and causes of liver injury, and provides recommendations for workup and follow-up of such patients in primary and secondary healthcare.

**KEY WORDS:** liver injury, aminotransferases, bilirubin, liver function tests



### Uvod

Za testiranje bolesti jetre postoje brojni paneli laboratorijskih pretraga koji se rutinski koriste u kliničkoj praksi. Uobičajeno se određuju vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST), alkalne fosfataze (ALP), gama glutamil transferaze (GGT), vrijednosti ukupnog i konjugiranog bilirubina te vrijednosti kojima procjenjujemo sintetsku funkciju jetre, mjerenje albumina i koagulacijskih parametara. Ove pretrage ne koriste se samo kada postoji sumnja na bolest jetre, nego i kod mnogih asimptomatskih pacijenata kao dio standardnoga biokemijskog seta laboratorijskih pretraga koji se čine u druge svrhe (sistematski pregledi, rutinska kontrola krvne slike, preoperativna obrada i dr.). Prema studijama, abnormalnosti jetrenih nalaza mogu se naći u 1 – 4 % asimptomatskih (1, 2), sve do 21 % pacijenata s poremećenom vrijednosti barem jednog od pokazatelja jetrene funkcije (3). Kao posljedica, pacijenti s poremećenim nalazima jetrenih testova često se susreću u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, gastroenterološkim i hepatološkim ambulantom. Na kliničaru je da procijeni daljnji postupak s takvim pacijentom, uzevši u obzir detaljnu povijest

bolesti, simptome, klinički pregled i rizične čimbenike. Ovim radom želimo pomoći interpretirati nalaze naših pacijenata u svjetlu dijagnosticiranja, procjene težine i praćenja podležeće jetrene bolesti.

### Aminotransferaze

Porast aminotransferaza najčešće je prvi pokazatelj bolesti jetre. Enzimi AST i ALT su enzimi koji se dominantno nalaze u jetrenim stanicama i pokazatelji su hepatocelularnog oštećenja. Za razliku od ALT-a koji se u najvećoj koncentraciji nalazi u hepatocitima (4 – 6), AST je prisutan i u stanicama skeletne i srčane muskulature, bubrezima, gušterači, eritrocitima i leukocitima te je manje specifičan za jetreno oštećenje. Referentne vrijednosti ALT-a i AST-a variraju ovisno o laboratoriju, dobi i spolu pacijenta. Diferencijalnu dijagnozu porasta aminotransferaza čini široka paleta jetrenih, ali i ne-jetrenih bolesti. S obzirom na stupanj porasta enzima razlikujemo blago i umjereno povišene jetrene aminotransferaze (5 – 15x) te izrazito povišene vrijednosti (> 15x) što nas može usmjeriti u daljnjoj dijagnostici. U Tablici 1. i 2. prikazani su mogući uzroci navedenih povišenja.

**TABLICA 1.** Mogući uzroci blago do umjereno povišenih vrijednosti transaminaza

BLAGO DO UMJERENO POVIŠENJE		
HEPATALNO	ALT predominantni	kronični virusni hepatitis
		akutni virusni hepatitis (A – E, EBV, CMV)
		NAFLD
		hemokromatoza
		ozljeda jetre uzrokovana lijekovima (DILI)
		autoimuni hepatitis
		Wilsonova bolest
		celijakija
		glikogena hepatopatija
		sepsa
		maligna infiltracija
	AST predominantni	alkoholna bolest jetre
		ciroza
NEHEPATALNO		vježbanje
		hemoliza
		miopatija
		bolesti štitnjače
		celijakija

**TABLICA 2.** Mogući uzroci izrazito povišenih vrijednosti transaminaza

IZRAZITO POVIŠENJE (> 15x)
akutni virusni hepatitis
ozljeda jetre uzrokovana lijekovima (DILI)
ishemijska ozljeda jetre
Wilsonova bolest
akutna opstrukcija
akutni Budd Chiarijev sindrom
autoimuni hepatitis

Najčešći uzroci koji dovode do hepatocelularnog oštećenja su nealkoholna bolest jetre (engl. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) i alkoholna bolest jetre, zatim virusi hepatitisa, toksična jetrena lezija, autoimuni hepatitis, hemokromatoza, Wilsonova bolest, ali i drugi ne-hepatalni uzroci (celijakija, bolesti štitnjače i drugi). Treba napomenuti da stupanj porasta ne korelira nužno sa stupnjem staničnog oštećenja i nekrozom jetrenog tkiva. Ponekad oporavak vrijednosti aminotransferaza može ukazivati na masivnu nekrozu hepatocita, primjerice kod akutnog jetrenog zataji-

vanja. Blaži porast aminotransferaza najčešće je uzrokovan nealkoholnom bolesti jetre (1, 7, 8), a tu dijagnozu dodatno će potkrijepiti pretilost, povećan opseg struka, dislipidemija, inzulinska rezistencija, dijabetes i hipertenzija (9, 10). Vrijednosti aminotransferaza kod NAFLD-a rijetko su četiri puta iznad referentnih vrijednosti (11), a odnos AST:ALT je 1:1 ili manji (12). U većini jetrenih uzroka porasta aminotransferaza dominira porast vrijednosti ALT-a u odnosu na AST, osim kod bolesti jetre uzrokovanih alkoholom gdje je karakterističan odnos AST i ALT > 2:1 (7). Navedeno se objašnjava činjenicom da je za sintezu ALT-a potreban vitamin B6, vitamin deficitaran u pacijenata s alkoholnom bolesti jetre, stoga se katkad može u teškoj alkoholnoj bolesti jetre naći u potpunosti uredna vrijednost ALT-a. Studije u kojima je učinjena biopsija jetre pokazale su da je više od 70 % posto pacijenata s 2:1 omjerom aminotransferaza u korist AST-a imalo alkoholnu bolest jetre (7), a postotak je bio i do 96 % ukoliko je omjer iznosio više od 3:1. Ipak valja imati na umu da se porast AST-a više od osam puta i ALT-a za više od pet puta rijetko može objasniti alkoholnim oštećenjem (13) te treba tragati za drugim uzrocima. Jako visoke vrijednosti aminotransferaza nalaze se kod ishemijske ozljede jetre, akutnih virusnih uzroka i toksične ozljede jetre (paracetamol, otrovanja gljivama i dr.).

U određenim stanjima AST i ALT koriste se kao pokazatelj odgovora na medikamentoznu terapiju. Obrada povišenih aminotransferaza trebala bi uključivati UZV abdomena, serološke pretrage na viruse hepatitisa (HBsAg, anti-HBc IgG i IgM, anti-HCV), određivanje profila željeza (Fe u serumu, TIBC, UIBC, feritin, zasićenost transferina) s ciljem isključivanja hemokromatoze, obradu na autoimuni hepatitis (karakteristična protutijela, razina gama-globulina, IgG, IgM), određivanje bakra, ceruloplazmina za isključenje Wilsonove bolesti, vrijednost  $\alpha$ -1 antitripsina, serologiju za celijakiju (anti-tTG IgA) i vrijednosti hormona štitnjače. Ako su vrijednosti aminotransferaza do dva puta iznad referentnih, preporučuje se kontrola za 3 – 6 mjeseci, a ako povišenje perzistira ili je više od dva puta od referentnog intervala, preporučuje se pristupiti spomenutoj obradi. Ako se isključe virusni, metabolički i autoimuni uzroci, a vrijednosti su i dalje do dva puta iznad referentnih, preporučuje se daljnje praćenje i periodično kontroliranje (14). Ako je porast > 2x iznad referentnih vrijednosti, a učinjenom obradom nije se mogao objasniti niti naći uzrok porasta enzima, može se učiniti biopsija jetre.

## Markeri kolestaze

### Alkalna fosfataza (ALP)

Alkalna fosfataza je enzim koji je najzastupljeniji u jetri i kostima, ali se nalazi i u bubrezima, probavnom traktu te posteljici (15, 16). Vrijeme poluraspada je 7 dana, a odstra-

njivanje iz seruma je neovisno o funkciji jetre i stanju žučnih puteva (17). Kolestaza može nastati zbog ekstrahepatalne ili intrahepatalne opstrukcije i u tim slučajevima je vrijednost ALP-a  $> 4x$ , no samo na temelju vrijednosti ALP-a ne može se procijeniti mjesto opstrukcije. Povišenje ALP-a  $< 4x$  je nespecifično i moguće je u brojnim drugim bolestima jetre (npr. virusni hepatitis, infiltrativne bolesti jetre i dr.) (18 – 21). U slučaju izoliranog povišenja ALP-a određivanje gama glutamil transferaze (GGT), ili rjeđe, 5'-nukleotidaze, pomoći će nam utvrditi je li riječ o jetrenom porastu ALP-a. Ako su drugi parametri uredni uz izolirani porast ALP-a, valja razmišljati o drugoj etiologiji povišenja (npr. Pagetova bolest, koštane metastaze, trudnoća, periodi ekstenzivnog rasta u djece i adolescenata i dr.) (22). Ako se potvrdi da je izolirano povišenje ALP jetrenog podrijetla, i povišenje je duže od 6 mjeseci diferencijalno dijagnostički, u obzir dolaze kronična kolestatska ili infiltrativna bolest jetre (npr. primarni bilijarni kolangitis – PBC, primarni sklerozirajući kolangitis, sarkoidoza, granulomatoza, amiloidoza, metastatska bolest i dr.) (23).

### Gama glutamiltransferaza (GGT)

Gama glutamiltransferaza je enzim koji se nalazi u hepatocitima i bilijarnim epitelnim stanicama, ali i u bubregu, gušterači, prostati, slezeni, srcu i mozgu (24). Iz tog razloga povišene vrijednosti GGT-a ne upućuju isključivo na bolest hepatobilijarnog sustava, već mogu biti povišene u bolesti gušterače, uključujući šećernu bolest, infarktu miokarda, bubrežnom zatajenju, kronično opstruktivnoj bolesti pluća. Dakle, GGT je senzitivniji za otkrivanje hepatobilijarne bolesti, ali nije specifičan. Ako su drugi biokemijski jetreni testovi uredni, ne treba proširivati obradu u smjeru jetrene bolesti. Izolirani porast GGT-a ili porast koji nije u skladu s ostalim enzimima (AST, ALT, ALP) mogući je indikator recentnog prekomjernog konzumiranja alkohola (25) ili uzimanja nekih lijekova, npr. antikonvulziva, oralne kontracepcije (26). Za alkoholnu cirozu karakteristično je povećanje koncentracije GGT-a deset i više puta (27).

### 5'-nukleotidaza

5'-nukleotidaza je enzim koji se nalazi u jetri, crijevima, mozgu, srcu, krvnim žilama i endokrinom dijelu gušterače (22), ali fiziološka funkcija tog enzima nije poznata. Od kliničkog značaja spominjemo da je 5'-nukleotidaza povišena u istim hepatobilijarnim bolestima kao i ALP, a dijagnostički gledano ima prednost pred ALP-om jer nije povišena u koštanim bolestima (23) te je vrijedna zbog svoje specifičnosti za hepatobilijarne bolesti.

### Bilirubin

Bilirubin je razgradni produkt hemoglobina koji se vezan

na albumine transportira u jetru gdje se pomoću enzima UDP-glukuronil-transferaze konjugira, postaje topiv i izlučuje putem žuči. U crijevima se konjugirani bilirubin hidrolizira u nekonjugirani koji se razgrađuje do urobilinogena koji se izlučuje urinom i urobilnoida koji se enterohepatičkom cirkulacijom vraća u sistemsku cirkulaciju (28).

Konjugirani bilirubin fiziološki se ne nalazi u urinu. Ukupni bilirubin u serumu čine tri frakcije: nekonjugirani ili indirektni (96 %), konjugirani ili direktni i delta bilirubin. Klinički manifestna žutica vidljiva je tek pri povišenju bilirubina iznad  $34 \mu\text{mol/L}$  (29). S obzirom na vrstu bilirubina koji je povišen, hiperbilirubinemija se može podijeliti u nekonjugiranu i konjugiranu. Nekonjugirana hiperbilirubinemija nastaje zbog povećanja proizvodnje bilirubina (ekstravaskularna ili intravaskularna hemoliza, razgradnja velikog hematoma), poremećene apsorpcije putem jetre ili poremećaja u konjugaciji (Tablica 3.) (30).

**TABLICA 3.** Mogući uzroci nekonjugirane hiperbilirubinemije

NEKONJUGIRANA HIPERBILIRUBINEMIJA
<ul style="list-style-type: none"> <li><i>povećana proizvodnja bilirubina</i></li> </ul>
ekstravaskularna hemoliza
ekstravazacija krvi u tkiva
intravaskularna hemoliza
diseritropoeza
Wilsonova bolest
<ul style="list-style-type: none"> <li><i>poremećaj jetrene apsorpcije bilirubina</i></li> </ul>
zatajivanje srca
portosistemski shunt
<ul style="list-style-type: none"> <li><i>poremećaj u konjugaciji bilirubina</i></li> </ul>
Crigler-Najjarov sindrom tip 1 i 2
Gilbertov sindrom
hipertireoidizam
kronični hepatitis, uznapredovala ciroza

Konjugirana hiperbilirubinemija nastaje zbog bilijarne opstrukcije (ekstrahepatalna kolestaza), intrahepatalne kolestaze i ozljede hepatocita (Tablica 4.). Hiperbilirubinemija je pokazatelj narušene ekskrecijske funkcije jetre, a ovisno o mehanizmu nastanka, može biti hemolitička, hepatocelularna i opstruktivna.

TABLICA 4. Mogući uzroci nekonjugirane hiperbilirubinemije

KONJUGIRANA HIPERBILIRUBINEMIJA
Dubin-Johnsonov sindrom
Rotorov sindrom
• <i>ekstrahepatalna kolestaza (bilijarna opstrukcija)</i>
koledoholitijaza
tumori – kolangiokarcinom, karcinom gušterače
primarni sklerozirajući kolangitis (PSC)
akutni i kronični pankreatitis
strikture nakon invazivnog zahvata
infekcije parazita
• <i>intrahepatalna kolestaza</i>
virusni hepatitis
alkoholni hepatitis
nealkoholni steatohepatitis
kronični hepatitis
primarni bilijarni kolangitis (PBC)
lijekovi i toksini
sepsa, stanja hipoperfuzije
infiltrativne bolesti (amiloidoza, sarkoidoza, limfom, tuberkuloza)
totalna parenteralna prehrana
postoperativna kolestaza
nakon transplantacije organa
trudnoća
završna faza jetrene bolesti

## Sintetska funkcija jetre

Jetra je glavno mjesto sinteze proteina, uključujući albumine i faktore koagulacije.

### Albumini

Albumin je najzastupljeniji protein plazme koji se sintetizira isključivo u jetri. 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), a služi

i kao izvor aminokiselina za proizvodnju ostalih proteina (26). Vrijeme poluživota albumina je dvadesetak dana te je on dobar pokazatelj jetrene funkcije u kroničnim bolestima, ali ne i akutnim. Hipoalbuminemija nije isključivo pokazatelj bolesti jetre jer se može naći i u, primjerice, sistemskoj upalnoj bolesti, nefrotskom sindromu, malapsorpciji, enteropatijama te kod pothranjenosti. Hiperalbuminemija je rezervirana za stanja volumne deplecije (31).

### Faktori koagulacije

Koagulacijski parametri odraz su jetrene funkcije, a njihovi poremećaji nalaze se u oko 85 % bolesnika s bolestima jetre (28). U parenhimskim stanicama jetre sintetiziraju se faktori koagulacije I (fibrinogen), II (protrombin), V, VII, IX, X, XI i XII. Sinteza koagulacijskih faktora II, VII, IX i X ovisna je o vitaminu K i odraz je sintetske funkcije jetre (26) (Tablica 5.).

- F VII ima najkraće vrijeme poluživota i na njega ne utječe upala ili potrošna koagulopatija pa je dobar pokazatelj jetrenog oštećenja u akutnim i kroničnim bolestima.
- F V uglavnom se sintetizira neovisno o vitaminu K te se koristi za razlučivanje stanja s nedostatkom vitamina K od jetrene disfunkcije.
- F VIII je povišen u akutnim i kroničnim bolestima, posebno fulminantnom hepatitisu i aktivnoj alkoholnoj cirozi.
- F I (fibrinogen) je protein akutne faze te je povišen u akutnom i kroničnom hepatitisu, opstruktivnom ikterusu, bilijarnoj cirozi i sekundarizmima jetre, a snižen u akutnom jetrenom zatajenju ili uznapredovaloj dekompenziranoj cirozi. U kroničnim bolestima vrijednosti cirkulirajućeg fibrinogena sadrže veliki udio ne-funkcionalnog fibrinogena što dovodi do produljenja protrombinskog vremena (PV) (28).

Protrombinsko vrijeme (PV) je vrijeme potrebno za razgradnju protrombina do trombina te služi za ispitivanje faktora koagulacije koji sudjeluju u vanjskom putu zgrušavanja: F II, F V, F VII, F X i fibrinogena (28). Sinteza ovih faktora odvija se u jetri i ovisna je o vitaminu K, tako da ovaj test pokazuje sintetsku funkciju jetre, ali produžen PV nije specifičan samo za jetrene bolesti već može nastati i u slučajevima manjka vitamina K te pri uzimanju antikoagulantne terapije. Vrijednosti PV-a normalne su sve dok se ne ošteti 80 % jetrene funkcije, a s obzirom na kratko vrijeme poluživota faktora koagulacije koji sudjeluju u vanjskom putu zgrušavanja, PV (odnosno njegov internacionalni standardizirani omjer-INR) je dobar pokazatelj jetrene funkcije u akutnim stanjima. Tako je u akutnom hepatitisu PV bolji prognostički čimbenik od vrijednosti transaminaza i albumina, a produljenje PV > 4 sekunde može biti rani pokazatelj fulminantnog hepatitisa (26). U kolestatskoj žutici PV je produžen zbog nedostatka vitamina K (26).

TABLICA 5. Osobitosti nekih faktora koagulacije u odnosu na jetrene bolesti

Faktori koagulacije	Bolesti jetre
F I (fibrinogen)	↓ akutno jetreno zatajenje, dekompenzirana jetrena ciroza
	↑ opstruktivni ikterus, bilijarna ciroza
F II, V, VII, IX, X, XI	↓ kronične bolesti jetre
F VII	↓ jetreno oštećenje u akutnim i kroničnim bolestima
F VIII	↑ akutne i kronične bolesti jetre (fulminantni hepatitis, aktivna alkoholna ciroza ...)
	N/↑ ciroza jetre
protein C, S antitrombin	↓ kronične bolesti jetre

N – normalna vrijednost

## Metabolička funkcija jetre

### Amonijak

Amonijak je razgradni produkt metabolizma aminokiselina, a iz organizma se uklanja u obliku ureje koja se stvara u jetri. Kada dođe do oštećenja određenog broja hepatocita, amonijak se više ne može katabolizirati te dolazi do njegova nakupljanja. Poremećaj portalnoga krvotoka, kao što je slučaj u portalnoj hipertenziji uz razvijene kolateralne krvne žile, dodatno će doprinijeti povišenju vrijednosti amonijaka u serumu. Poremećaj u sintezi ureje dovodi do povišenih vrijednosti amonijaka u plazmi što je znak jetrenog oštećenja i dovodi do encefalopatije. U kroničnom hepatitisu i jetrenoj cirozi koncentracija amonijaka obično je umjereno povišena, ovisno o opsegu jetrenog oštećenja (26), ali studije nisu jednoznačno dokazale korelaciju porasta vrijednosti amonijaka i stupanja encefalopatije.

## Drugi jetreni enzimi

### Laktat dehidrogenaza (LDH)

Laktat dehidrogenaza je citoplazmatski enzim koji se nalazi u mnogim tkivima te može biti povišen u brojnim stanjima. Postoji pet izoenzima koji se razdvajaju raznim elektroforetskim tehnikama, a najsporije migrirajući je izoenzim koji dominira u jetri. Nekoć se LDH koristio kao marker infarkta miokarda, a danas kao marker hemolize. U bolesnika s akutnom hepatocelularnom ozljedom na temelju značajno povišenog LDH možemo razlikovati ishemijski hepatitis (ALT:LDH < 1,5) od virusnog hepatitisa (ALT:LDH ≥ 1,5). Isto tako povišen LDH može biti prvi znak metastatske jetrene bolesti (30).

### Glutamat dehidrogenaza

Glutamat dehidrogenaza je mitohondrijski enzim koji se primarno nalazi u jetri, srcu, mišićima i bubrezima. U jetri je najbrojniji u centrilobularnim hepatocitima te je zbog toga specifičan marker jetrenih poremećaja kao npr. alkoholnog hepatitisa (30).

### Izocitrat dehidrogenaza

Izocitrat dehidrogenaza je citoplazmatski enzim koji se nalazi u jetri, srcu, bubrezima i skeletnim mišićima. Aktivnost u serumu je jednaka aktivnosti aminotransferaza u slučaju akutnog i kroničnog hepatitisa, no manje je senzitivna. Iako je povišenje vrijednosti izocitrat dehidrogenaze relativno specifično za jetrene poremećaje, zabilježen je porast vrijednosti u diseminiranoj malignoj bolesti bez zahvaćanja jetre (30).

### Sorbitol dehidrogenaza

Sorbitol dehidrogenaza je citoplazmatski enzim koji se prvenstveno nalazi u jetri, a manje koncentracije u prostati i bubrezima. Aktivnost u serumu jednaka je aktivnosti transaminaza u hepatobilijarnim bolestima, no s puno manjom osjetljivošću (30).

## Zaključak

Ovim kratkim preglednim člankom htjeli smo istaknuti najčešće testove jetrene funkcije, a upravo su laboratorijske pretrage najčešće prvi korak u dijagnostici jetrenih bolesti. Pravilan odabir i interpretacija nalaza omogućava pravovremeno otkrivanje poremećaja i usmjeravanje prema daljnjim dijagnostičkim i terapijskim metodama.

## LITERATURA

- Hultcrantz R, Glaumann H, Lindberg G, Nilsson LH. Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately elevated activities of serum aminotransferases. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:106–13. DOI: 10.3109/00365528609034632.
- Kundrotas LW, Clement DJ. Serum alanine aminotransferase (ALT) elevation in asymptomatic US Air Force basic trainee blood donors. *Dig Dis Sci* 1993;38:2145–50. DOI: 10.1007/bf01299887.
- Donnan PT, McLernon D, Dillon JF i sur. Development of a decision support tool for primary care management of patients with abnormal liver function tests without clinically apparent liver disease: a record-linkage population cohort study and decision analysis (ALFIE). *Health Technol Assess* 2009;13:iii-iv, ix-xi, 1–134. DOI: 10.3310/hta13250.
- Ellis G, Goldberg DM, Spooner RJ, Ward AM. Serum enzyme tests in diseases of the liver and biliary tree. *Am J Clin Pathol* 1978;70:248–58. DOI: 10.1093/ajcp/70.2.248.
- Wroblewski F. The clinical significance of transaminase activities of serum. *Am J Med* 1959;27:911–23. DOI: 10.1016/0002-9343(59)90175-5.
- Zimmerman HJ, West M. Serum enzyme levels in diagnosis of hepatic disease. *Am J Gastroenterol* 1963;40:387–404.
- Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol* 2001;35:195–9. DOI: 10.1016/s0168-8278(01)00094-0.
- Daniel S, Ben Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3010–4. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01451.x.
- Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 1999;19:221–9. DOI: 10.1055/s-2007-1007111.
- Powell EE, Cooksley WG, Hanson R i sur. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: A follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74–80. DOI: 10.1002/hep.1840110114.
- Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcoholic liver disease in nonalcoholics: a clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology* 1988;95:1056–62.
- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103–9. DOI: 10.1016/0016-5085(94)90235-6.
- Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio — an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979;24:835–8. DOI: 10.1007/bf01324898.
- Das A, Post AB. Should liver biopsy be done in asymptomatic patients with chronically elevated transaminases: a cost-utility analysis. *Gastroenterology* 1998;114:A9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(98\)80035-8](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(98)80035-8).
- Kaplan MM. Alkaline phosphatase. *Gastroenterology* 1972; 62:452–68. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(72\)80154-9](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(72)80154-9).
- Kaplan MM. Alkaline phosphatase. *N Engl J Med* 1972;286:200–2. DOI: 10.1056/NEJM197201272860407.
- Clubb JS, Neale FC, Posen S. The behavior of infused human placental alkaline phosphatase in human subjects. *J Lab Clin Med* 1965;66:493–507.
- Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017;112:18–35. DOI: 10.1038/ajg.2016.517.
- Posen S. Alkaline phosphatase. *Ann Intern Med* 1967;67:183–203.
- Gutman AB. Serum alkaline phosphatase activity in diseases of the skeletal and hepatobiliary systems. A consideration of the current status. *Am J Med* 1959;27:875–901. DOI: 10.1016/0002-9343(59)90173-1.
- Boyde TRC, Latner AL. Starch gel electrophoresis of transaminase in human tissue extracts and serum. *Biochem J* 1961;82:52–7.
- Clark LC Jr, Beck E. Plasma alkaline phosphatase activity; normative data for growing children. *J Pediatr* 1950; 36:335–41. DOI: 10.1016/s0022-3476(50)80103-8.
- Hunton DB, Bollman JL, Hoffman HN 2nd. The plasma removal on indocyanine green and sulfobromophthalein: effect of dosage and blocking agents. *J Clin Invest* 1961;40:1648–55. DOI: 10.1172/JCI04387.
- Goldberg DM. Structural, functional, and clinical aspects of gamma-glutamyltransferase. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1980;12:1–58.
- Kaplan MM, et al. Biochemical basis for serum enzyme abnormalities in alcoholic liver disease. U: Early identification of alcohol abuse, Research Monograph No. 17, Chang NC, Chan NM (ur), NIAAA, 1985. str.186.
- Balen S, Dvornik Š. Laboratorijska dijagnostika bolesti jetre. *Medicina fluminensis* 2011;47:246–59.
- Lothar T, Clinical Laboratory Diagnostics – Use and Assessment of Clinical Laboratory Results. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH. 1. izd. Frankfurt/Main, Germany, 1998.
- Filipec Kanižaj T, Jelić A, Mikolašević I. Laboratorijske pretrage u bolestima jetre. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/13848/Laboratorijske-pretrage-u-bolestima-jetre.html>. Datum pristupa: 12. 8. 2019.
- Roy-Chowdhury N, Roy-Chowdhury J. Classification and causes of jaundice or asymptomatic hyperbilirubinemia. *UpToDate*. 2011;1–1.
- Friedman L. Liver biochemical tests that detect injury to hepatocytes. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate. 2014.
- Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *Int J Gen Med* 2016;9:229–55. DOI: 10.2147/IJGM.S102819.



### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

prof. dr. sc. Marinko Marušić, dr. med.  
 Klinika za unutarnje bolesti  
 KB Sveti Duh, Sveti Duh 64, 10 000 Zagreb  
 e-mail: marinko.marusic1@zg.t-com.hr/  
 marusic1959@gmail.com

### PRIMLJENO/RECEIVED:

20. 8. 2019./August 20, 2019

### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

6. 10. 2019./October 6, 2019

