PATOLOŠKE VRIJEDNOSTI BIOHEMIJSKIH TESTOVA U DEKOMPENZOVANOJ CIROZI JETRE

PATHOLOGICAL VALUES OF BIOCHEMICAL TESTS IN DECOMPENSATED LIVER CIRRHOSIS

Zoran Mavija

Sažetak. *Ciroza jetre je završna faza bolesti jetre, obilježena potpunim poremećajem njezine strukture i funkcije. Zbog niza važnih, za život neophodnih, funkcija koje obavlja, jetra se naziva i "glavnom laboratorijom" ljudskog organizma. Funkcionalno ispitivanje jetre sastoji se u ispitivanju njenih raznih uloga i u radu je praćena učestalost patoloških vrijednosti biohemijskih testova u dekompenzovanoj cirozi jetre.*

U ispitivanju ciroze jetre vrijednosti biohemijskih testova (bilirubin, aspartat aminotransaminaza, alanin aminotransaminaza, alkalna fosfataza, gama-glutamil transpeptidaza, albumini) su pokazale značajan poremećaj funkcija jetre. Ove promjenjene vrijednosti, ujedno, omogućavaju otkrivanje dekompenzovane ciroze jetre i utvrđivanje stepena težine bolesti. Hiperbilirubinemija, uopšte uzevši, odražava stepen težine hepatocelularnog oštećenja u dekompenzovanoj cirozi jetre i znak je aktivnosti bolesti i lošije prognoze.

Ključne riječi: *Jetra, Ciroza, Biohemijski testovi*

Uvod

Ciroza jetre, kao završna faza bolesti jetre, obilježena je potpunim poremećajem njezine strukture i funkcija. Kao posljedica nekroze tkiva jetre dolazi do regeneracije, ali i razvijanja fibroze, što pretvara normalnu građu jetre u nodule [1,2]. Etiološka klasifikacija daje uvid u brojne uzročne faktore ciroze: konzumacija alkohola, virusni hepatitis B, C i D, metabolički uzroci (hemohromatoza, Wilsonova bolest), autoimunske bolesti,olestaza (primarna i sekundarna bilijarna ciroza), primjena lijekova i toksina [3-8].

U većine bolesnika klinička simptomatologija i objektivni fizikalni znaci uz tipične vrijednosti laboratorijskih testova su dovoljno pouzdani za dijagnozu ciroze jetre [9]. Funkcionalno ispitivanje jetre sastoji se u ispitivanju raznih funkcija jetre biohemijskim testovima. Jedan dio svojih funkcija jetra vrši zajedno sa drugim organima i njihovo

ispitivanje može dovesti do pogrešnih zaključaka o postojanju insuficijencije jetre tamo gdje ona zapravo ne postoji. Zbog toga je potrebno da se u ispitivanju jetre primjene samo oni biohemijski testovi koji su specifični [10].

Testovi integracije hepatocita obuhvataju određivanje transaminaza: aspartat aminotransferaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT). AST je mitohondrijalni enzim zastupljen u jetri, srcu, skeletnim mišićima i bubrežima. Aktivnost ALT je najveća u hepatocitima, pa se može smatrati specifičnim parametrom hepatocelularnog oštećenja. Normalne vrijednosti AST su do 40 IU/L (muškarci), a do 45 IU/L (žene). Laktat dehidrogenaza (LDH) je široko rasprostranjen u organizmu i mjerenje aktivnosti LDH u serumu može imati značaj u diferencijalnoj dijagnozi ikterusa i kod razlikovanja funkcionalnih hiperbilirubinemija od hemolitičkog ikterusa. Normalne vrijednosti LDH su do 200 IU/L.

Testovi bilijarne ekskrecije podrazumijevaju određivanje bilirubina i njegovih metabolita u serumu. Normalne vrijednosti za ukupni bilirubin su 3,4 do 18,8 $\mu\text{mol/L}$, a za direktni bilirubin do 4,3 $\mu\text{mol/L}$.

Gama-glutamil transpeptidaza (gama-GT) je enzim pretežno lokalizovan u membranama žučnih kanalikula i aktivnost je naročito povećana kod oštećenja jetre izazvanog alkoholom. Normalne vrijednosti za gama-GT su kod muškarca 6 do 28 IU/L, a za žene 4 do 18 IU/L.

Povećanje aktivnosti alkalne fosfataze (AF) kod hepatobilijarnih oboljenja je posljedica povećane sinteze u hepatocitima. Normalne vrijednosti su 60 do 200 IU/L.

Testovi sintetske funkcije jetre obuhvataju određivanje ukupne koncentracije proteina u serumu sa razdvajanjem pojedinih frakcija. Do izražene hipoproteinemije dolazi, prije svega, kod uznapredovalih ciroza jetre. Normalne vrijednosti ukupnih proteina iznose 66 do 83 g/L. Određivanje ukupnih proteina u serumu u cirozi jetre ima puni smisao, tek uz elektroforetsko razdvajanje pojedinih frakcija. Normalne vrijednosti dobijene ovom metodom su slijedeće: albumini 35,2 do 50,4 g/L, alfa-1-globulini 1,3 do 3,9 g/L, alfa-2-globulini 5,4 do 9,3 g/L, beta-globulini 5,9 do 11,4 g/L i gama-globulini 5,8 do 15,2 g/L.

Većina faktora i inhibitora koagulacije se sintetiše isključivo u jetri. Za ispitivanje ove funkcije jetre najčešće se koristi određivanje protrombinskog vremena (PV) po Quicku. Normalna vrijednost ovog testa je 80 do 120%.

Cilj rada je bio da se sagledaju patološke vrijednosti biohemijских testova u dekompenzovanoj cirozi jetre i uporede u bolesnika sa alkoholnom i virusnom cirozom.

Materijal i metode

Ispitivani su bolesnici koji su hospitalizovani zbog ciroze jetre u dvogodišnjem periodu, od novembra 2000. do decembra 2002. godine). Ispitivanje predstavlja retrospektivnu studiju u kojoj su podaci prikupljeni iz obrazaca za praćenje ciroze jetre. Dijagnoza ciroze jetre je utvrđena na osnovu kliničkog pregleda, vrijednosti biohemijских testova krvi i specifičnih dijagnostičkih metoda (ultrazvuk, kompjuterizovana tomografija, gastroskopija, Doppler ultrazvuk jetre, slezine i portnog sistema, magnetna rezonanca). Analizirani su slijedeći biohemijски nalazi: ukupni bilirubin, AST, ALT,

gama-GT, AF i proteinogram. Biohemijски testovi su izvođeni standardnim tehnikama, dok se za dijagnozu virusnih ciroza koristio enzim imunosej. U zavisnosti od etilogije ciroze, ispitanici su podijeljeni u dvije grupe: bolesnici sa alkoholnom i oni sa virusnom cirozom jetre.

Svi dobijeni podaci su statistički obrađeni korišćenjem programskog paketa SPSS (Version 10.0). Rezultati su prikazani tabelarno.

Rezultati

Ispitivanu grupu činila su 64 bolesnika koji su liječeni u dvogodišnjem periodu zbog dekompenzovane ciroze jetre. U ispitivanoj grupi bilo je više osoba muškog (52 ili 81%) nego ženskog pola (12 ili 19%), što je visoko statistički značajno ($p < 0,001$). Prosječna starost muškaraca je iznosila $55,5 \pm 10,4$ godina, a žena $59,3 \pm 11,8$ godina, što nije statistički značajno ($p > 0,05$). Grupi sa alkoholnom cirozom činilo je 55 bolesnika (45 muškaraca i 10 žena), a grupu sa virusnom 9 bolesnika (7 muškaraca i 2 žene). Za patološke vrijednosti biohemijских testova smatrane su slijedeće: ukupni bilirubin viši od 20 $\mu\text{mol/L}$, vrijednosti AST više od 50 IU/L, ALT više od 50 IU/L, gama-GT više od 61 IU/L, AF više od 129 IU/L, albumina niže od 35 g/L.

Ukupni bilirubin je bio povišen kod 36 od 64 (56%) bolesnika, transaminaze su bile povišene kod 48 (75%), a gama-GT u 55 (86%) ispitanika. AF je bila povišena u 17 od 64 (27%) bolesnika, dok je hipoalbuminemija bila prisutna kod 45 (70%) bolesnika uz statistički značajnu razliku.

Poređenjem patoloških vrijednosti biohemijских testova u grupi bolesnika sa alkoholnom i virusnom cirozom nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti između ove dvije grupe (tabela 1).

S obzirom na činjenicu da je više od polovine bolesnika bilo ikterično, obrađeni su posebno alkoholna i virusna ciroza u odnosu na slijedeće vrijednosti bilirubina: do 50 $\mu\text{mol/L}$, 50 do 100 $\mu\text{mol/L}$ i vrijednosti više od 100 $\mu\text{mol/L}$. Nije bilo statistički značajne razlike između ove dvije grupe bolesnika (tabela 2).

Poređeni su bolesnici sa alkoholnom i virusnom cirozom jetre koji su imali povišene transaminaze sa odnosom AST/ALT veći od 2. U grupi sa alkoholnom cirozom kod 17 od 41 (41%) ispitanika je verifikovan odnos AST/ALT veći od 2, dok je u grupi sa virusnom cirozom 1 od 7 (14%) bolesnika imalo ovaj odnos veći od 2. Nije zapažena statistički

značajna razlika između dve grupe bolesnika ($p > 0,05$). Porast transaminaza je bio uglavnom blag do umjeren i vrijednosti su se kretale do 100 IU/L.

Tabela 1. Vrijednosti biohemijskih testova u alkoholnoj i virusnoj cirozi

Ispitivani parametar	Alkoholna ciroza n = 55	Virusna ciroza n = 9
Ukupni bilirubin (>20 $\mu\text{mol/L}$)	33 (60%)	3 (33%)
AST i ALT (>50 IU/L)	41 (75%)	7 (77%)
Gama-GT (>61 IU/L))	49 (89%)	6 (66%)
AF (>129 IU/L)	13 (24%)	4 (44%)
Hipoalbuminemija	33 (60%)	9 (100)

Hipoalbuminemija je bila prisutna kod 33 od 55 (71%) bolesnika sa alkoholnom cirozom i kod 6 od 9 (66%) bolesnika sa virusnom cirozom.

Tabela 2. Hiperbilirubinemija u bolesnika sa alkoholnom i virusnom cirozom

Hiperbilirubinemija	Alkoholna ciroza n = 33	Virusna ciroza n = 3
20 do 50 $\mu\text{mol/L}$	9 (27%)	0 (0%)
51 do 100 $\mu\text{mol/L}$	14 (43%)	2 (67%)
>100 $\mu\text{mol/L}$	10 (30%)	1 (33%)

Rezultati ispitivanja učestalosti hipoalbuminemije u alkoholnoj i virusnoj cirozi jetre su bili bez statistički značajne razlike ($p > 0,05$). Prosječna vrijednost albumina u grupi sa alkoholnom cirozom bila je 27,4 g/L uz standardnu devijaciju od 4,2, a u grupi sa virusnom cirozom 29 g/L uz standardnu devijaciju od 3,10. Prosječne vrijednosti albumina u bolesnika sa alkoholnom i virusnom cirozom nisu pokazivale značajnu razliku.

Diskusija

Patogeneza ciroze jetre je vrlo složena, međutim nema sumnje da su sve, ili gotovo sve, promjene uzročno-posljedično povezane. Laboratorijski testovi pokazuju značajan poremećaj biohemijskih funkcija jetre. Zajedno sa kliničkim podacima omogućavaju otkrivanje oboljenja, stepena težine i toka ciroze jetre. Da bi dobili što više relevantnih informacija ove testove bi trebalo odabrati tako da

obuhvate što više različitih funkcija jetre, a zatim ih ponavljati kako bi se dinamički pratio tok oboljenja i najzad ih procjenjivati u korelaciji sa cjelokupnom kliničkom slikom.

Ukupni bilirubin je bio povišen kod 56% ispitanika u prvoj dekompenzaciji ciroze jetre, što je ujedno i potvrda klinički prisutne žutice. Nije zabilježena statistički značajna razlika u stepenu hiperbilirubinemije kod bolesnika sa alkoholnom i virusnom cirozom jetre. Iako nije nađena statistički značajna razlika, uočeno je da je najveći procenat bolesnika imao povišen ukupni bilirubin sa vrijednostima od 50 do 100 $\mu\text{mol/L}$. Visok procenat bolesnika sa hiperbilirubinemijom je i očekivan s obzirom na prisutnu dekompenzovanu cirozu jetre. Hiperbilirubinemija zavisi od poremećene ravnoteže između nekrotičnih i regenerativnih procesa uz prevagu prvih.

U uznapredovaloj fazi ciroze jetre uvijek se nalaze povišene vrijednosti serumskih transaminaza, jer AST i ALT prelaze u krv pri nekrozi hepatocita. Zbog toga je određivanje ovih enzima vrlo korisno za praćenje stepena ciroze jetre. Povišene transaminaze su bile zabilježene kod 75% bolesnika u dekompenzovanoj cirozi. U većini slučajeva, to je bio manji porast, do tri ili četiri puta viši od normalnih vrijednosti. Kod alkoholne ciroze jetre nalazio se karakterističan odnos AST/ALT veći od dva, budući da alkoholno oštećenje prvenstveno pogađa mitohondrije u hepatocitima, što dovodi do jačeg otpuštanja AST u cirkulaciju, dok s druge strane alkohol inhibira sintezu ALT. U grupi bolesnika sa alkoholnom cirozom jetre 41% bolesnika je imalo odnos AST/ALT veći od dva, dok je u grupi sa virusnom cirozom samo kod 14% bolesnika to bio slučaj. Ova razlika nije statistički značajna. Većina autora serumske transaminaze ne smatra dobrim vodičem za prognozu bolesti [11-13].

Izražena hipoalbuminemija se javlja u dekompenzovanoj cirozi jetre. Ona je dijelom posljedica povećanja volumena plazme (hidremija) i dilucije proteina. Hipoalbuminemija je bila prisutna kod 70% bolesnika u dekompenzaciji ciroze jetre. Nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima albumina kod bolesnika sa alkoholnom i virusnom cirozom jetre.

Gama-GT je bio povišen kod 86% bolesnika. Iako nije specifičan test, ipak s velikom vjerovatnoćom upućuje na alkoholnu bolest jetre. U ovdje prikazanom ispitivanju nije bilo značajne razlike učestalosti povišenih vrijednosti gama-GT u obe grupe bolesnika sa cirozom jetre.

Porast AF je bio prisutan kod 27% bolesnika, bez značajne razlike učestalosti među bolesnicima sa alkoholnom i virusnom cirozom jetre. U obe grupe bolesnika se radilo o manjem povišenju AF, što je ujedno i karakteristika ciroze jetre.

Zaključci

Laboratorijski testovi omogućavaju uvid u očuvanost ili gubitak funkcije jetre. Neke od njih imaju manju, a neke veću dijagnostičku i prognostičku vrijednost. U cirozi jetre ne moraju u isto vrijeme biti poremećene sve njene funkcije.

Iako je u ispitivanju zabilježen visok procenat patoloških vrijednosti biohemijskih testova, one su pretežno bile blago do umjereno povišene. Step en hiperbilirubinemije, uopšte uzevši odražava step en težine hepatocelularnog oštećenja u dekompenzovanoj cirozi jetre i znak je aktivnosti bolesti i lošije prognoze.

Literatura

1. Teodorović J. Gastroenterologija. Beograd: Dečje novine, 1991.
2. Hadžić N. Alkoholno oboljenje jetre. U: Gastroenterologija. Glišić Lj, Perišić V, Davčev P, urednici. Beograd: Naučna knjiga, 1990: 566-69.
3. Sherlock S. Clinical features of hepatitis. In: Viral hepatitis. Scientific basis and Clinical management. Zuckerman AJ, Thomas HC, editors. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993.
4. Lemon SM, Brown EA. Hepatitis C virus. In: Principles and Practice of infectious Diseases. Mendell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. New York: Church Livingstone, 1995: 1474-86.
5. Bassett ML, Halliday JW, Powell LW. Value of hepatic iron measurements in early hemochromatosis and determination of the critical iron levels associated with fibrosis. *Hepatology* 1986; 6: 24.
6. Fujii HJ, Nakayono H, Yamagati Y, et al. Clinical investigations of early diagnosis for the very young and presymptomatic patients with Wilson's disease. 7th International symposium on Wilson's and Menkes' disease. Viena, 1995; 477.
7. Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 21: 1570-80.
8. Koplowitz N, Simon F, Stolz A. Drug-Induced Hepatotoxicity. *Annals of Intern Med* 1986; 104: 826-39.
9. Schalm SW. The diagnosis of cirrhosis: clinical relevance and methodology. *J Hepatol* 1997; 27: 1118-9.
10. Chedid A, Mendenhall CL, Gartside P, French SW, Chen T, Rabin L. Prognostic factors in alcoholic liver disease. VA Cooperative Study Group. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 210-6.
11. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, Rodes J. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 30: 890-5.
12. Adler M, Verset D, Bouhdid H, Bourgeois N, Gulbis B, Le Moine O, Van de Stadt J, Gelin M, Thiry P. Prognostic evaluation of patients with parenchymal cirrhosis. Proposal of a new simple score. *J Hepatol* 1997; 26: 642-9.
13. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology* 1987; 7: 660-4.

Summary. Liver cirrhosis is a terminal stage of liver disease, characterised by total disorder of its structure and function. Due to numerous important, for life vital functions it performs, the liver is called the "main laboratory" of the human body. Functional examination of liver consists of examination of its various roles and this study analysis the frequency of pathological values in biochemical tests in decompensated liver cirrhosis.

In examining the liver cirrhosis, biochemical tests values (bilirubin, asparagine aminotransaminase, alanine aminotransaminase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase, albumines) showed significant disorder in liver functions. These changed values enable detection of decompensated liver cirrhosis and determine the degree of disease severity. Hyperbilirubinaemia, generally, shows the degree of hepatic-cellular damage in decompensated liver cirrhosis and it is a sign of the disease activity and poorer prognosis.

Key words: Liver, Cirrhosis, Biochemical tests

Zoran Maviša,

Odjeljenje za gastroenterologiju, Interna klinika, Klinički centar Banja Luka, Banja Luka