

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MONIKA NIKOLIĆ

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2010

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MONIKA NIKOLIĆ

**POMEN IZRAČUNA FIBROZNEGA INDEKSA  
PRI RAZLIČNIH JETRNIH OBOLENJIH**

**IMPORTANCE OF CALCULATION OF FIBROSIS  
INDEX IN DIFFERENT LIVER DISEASES**

Ljubljana, 2010

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Joška Osredkarja in somentorstvom prof. dr. Boruta Štabuca. Podatki, ki so bili potrebni za izračun, so pridobljeni iz kartotek pacientov na Gastroenterološki kliniki v Ljubljani.

## **ZAHVALA**

Rada bi se zahvalila mentorju prof. dr. Jošku Osredkarju in somentorju prof. dr. Borutu Štabucu za strokovno svetovanje in potrpežljivost pri nastajanju diplomske naloge.

Iskrena hvala moji družini za vso podporo in finančno pomoč pri študiju.

Hvala tudi ostalim, ki ste mi vsa ta leta študija stali ob strani.

## **IZJAVA**

Izjavljam, da sem diplomsko delo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja prof. dr. Joška Osredkarja, mag. farm., spec. med. biokem. in somentorja prof. dr. Boruta Štabuca, dr. med..

Monika Nikolić

Ljubljana, december 2010

Predsednica diplomske komisije: prof. dr. Mirjana Gašperlin, mag. farm.

Član diplomske komisije: asist. dr. Matej Sova, mag. farm.

# VSEBINA

<b>1</b>	<b>UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>ANATOMIJA JETER.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	<b>HISTOLOGIJA JETER .....</b>	<b>2</b>
<b>1.3</b>	<b>FUNKCIJE JETER.....</b>	<b>3</b>
1.3.1	Metabolizem .....	3
1.3.2	Akumulacija .....	4
1.3.3	Inaktivacija tujih snovi .....	4
1.3.4	Izločanje .....	5
1.3.5	Imunološka funkcija .....	5
1.3.6	Hematopoeza .....	5
<b>1.4</b>	<b>OPIS BOLEZNI.....</b>	<b>6</b>
1.4.1	Ciroza jeter .....	6
1.4.2	Primarna biliarna ciroza.....	8
1.4.3	Holangitis .....	10
1.4.4	Alkoholna ciroza jeter in alkoholni hepatitis.....	14
1.4.5	Hepatitis B .....	16
1.4.6	Hepatitis C .....	19
<b>1.5</b>	<b>METODE DIAGNOSTICIRANJA JETRNIH BOLEZNI .....</b>	<b>22</b>
1.5.1	Biokemični testi.....	22
<b>1.6</b>	<b>POMEN IZRAČUNA FIBROZNEGA INDEKSA.....</b>	<b>25</b>
1.6.1	Fibroza jeter.....	25
1.6.2	Metode ocenjevanja jetrne fibroze .....	26
1.6.3	Biopsija jeter.....	27
1.6.4	Fibrozni indeksi .....	29
1.6.5	Slikovne preiskave.....	31
<b>2</b>	<b>NAMEN DELA .....</b>	<b>32</b>
<b>3</b>	<b>EKSPERIMENTALNI DEL .....</b>	<b>33</b>
<b>3.1</b>	<b>OPIS PACIENTOV .....</b>	<b>33</b>
<b>3.2</b>	<b>METODA .....</b>	<b>35</b>
3.2.1	Fibrozni indeks nealkoholne zamaščenosti jeter .....	35
<b>4</b>	<b>REZULTATI.....</b>	<b>41</b>
<b>4.1</b>	<b>IZRAČUN PARAMETROV V SKUPINAH .....</b>	<b>41</b>

<b>4.2</b>	<b>STATISTIČNA PRIMERJAVA INDEKSOV .....</b>	<b>49</b>
4.2.1	Opisna statistika.....	49
4.2.2	Anova .....	51
4.2.3	Post hoc test.....	53
<b>5</b>	<b>RAZPRAVA.....</b>	<b>55</b>
<b>6</b>	<b>SKLEP .....</b>	<b>59</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURA .....</b>	<b>60</b>

## POVZETEK

Jetrna fibroza se lahko določa z različnimi metodami. Najpogosteje se uporablja biopsija jeter, ki pa ima nekaj slabosti. Danes se študije usmerjajo v razvoj novih, za pacienta neinvazivnih pristopov ocenjevanja stopnje jetrne fibroze. V nalogi smo uporabili fibrozni indeks (angleško imenovan NAFLD fibrosis score), ki je bil pri pacientih z nealkoholno zamaščenostjo jeter razvit z namenom, da bi lahko razlikovali med tistimi, pri katerih je fibroza že napredovala in tistimi, pri katerih še ni. Indeks temelji na šestih parametrih, to so starost, indeks telesne mase, hiperglikemija, razmerje aspartat aminotransferaza/alanin aminotransferaza, število trombocitov in albumin.

Za izračun indeksa smo uporabili podatke 136 pacientov z jetrnimi boleznimi kot so neopredeljena ciroza, alkoholna ciroza, primarna biliarna ciroza, kronični hepatitis B, kronični hepatitis C, alkoholni hepatitis in holangitis. 133 pacientov smo nato vključili v nadaljnjo analizo, kjer smo statistično primerjali povprečne vrednosti fibroznega indeksa štirih skupin-neopredeljena ciroza, alkoholna ciroza, alkoholni hepatitis in holangitis. Vrednosti povprečnih indeksov so bile 0,81 za neopredeljeno cirozo; 1,94 za alkoholno cirozo; 2,73 za alkoholni hepatitis in -1,46 za holangitis. S statistično primerjavo povprečnih indeksov smo želeli ugotoviti, ali obstaja statistična razlika med njimi. Z dodatnim testom pa smo ugotavljali, pri katerih skupinah prihaja do značilnih razlik.

Analiza je pokazala, da obstaja statistična razlika v povprečnih indeksih med skupinami. Izmed skupin najbolj odstopa skupina s holangitisom, saj test potrjuje, da obstaja značilna razlika z neopredeljeno cirozo, z alkoholno cirozo in z alkoholnim hepatitisom. Značilne razlike med ostalimi tremi skupinami ni bilo.

## **ABSTRACT**

Different methods can be used to evaluate liver fibrosis. Liver biopsy is the most frequently used, but it has some drawbacks. Nowadays, researches are directed into development of noninvasive approaches in assessing stage of liver fibrosis in patients. We used the index-NAFLD fibrosis score, which was evaluated in patients with nonalcoholic fatty liver disease to distinguish between patients with and without advanced fibrosis. The index is based on six parameters: age, body mass index, hyperglycemia, aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio, platelet count and albumin.

The data of 136 patients with undefined cirrhosis, alcoholic cirrhosis, primary biliary cirrhosis, chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, alcoholic hepatitis and cholangitis were used to calculate the fibrosis index. 133 patients were then included in the analysis where we statistically compared average fibrosis indices of four groups-undefined cirrhosis, alcoholic cirrhosis, alcoholic hepatitis and cholangitis. The average fibrosis index for undefined cirrhosis was 0,81; 1,94 for alcoholic cirrhosis; 2,73 for alcoholic hepatitis and - 1,46 for cholangitis. The aim of the statistical comparison of the average indices of these four groups was to determine whether there is a statistical difference among the groups. We used an additional test to determine where the statistical difference occurs.

The results show that there was a statistical difference in the average fibrosis indices among the groups. The most withdrawal of all four groups was the group with cholangitis. This group was statistically different compared to the undefined cirrhosis, alcoholic cirrhosis and alcoholic hepatitis. The test showed no differences among other three groups.

## SEZNAM OKRAJŠAV

Oznaka:	Opis:
ALT	alanin aminotransferaza
AST	aspartat aminotransferaza
HDL	lipoprotein visoke gostote
IDL	lipoprotein srednje gostote
LDL	lipoprotein nizke gostote
NAFLD	nealkoholna zamaščenost jeter
VLDL	lipoprotein zelo nizke gostote



# 1 UVOD

## 1.1 ANATOMIJA JETER

Jetra so največja žleza v telesu. Tehtajo od 1500 do 2000 g. Ležijo desno zgoraj v trebušni votlini in imajo obliko tristrane piramide. Zgornja ploskev jeter je konveksna in se prilega trebušni preponi, medtem ko je spodnja ploskev konkavna in se dotika želodca, požiralnika, dvanajstnika, kolona, ledvic in nadledvične žleze. Spodnja stran ima **jetrno lino**-porta hepatis, skozi katero vstopajo in izstopajo žile, živci, mezgovnice in žolčna izvodila. Levi del jeter sega še preko sredine v levo proti žlički in deloma pokriva želodec. Desni jetrni reženj in levi jetrni reženj sta razdeljena s srpasto jetrno vezjo-ligamentum falciforme.

Jetra imajo dvojno oskrbo s krvjo: **portalna vena**-dovaja v jetra vensko kri iz želodca, črevesa in vranice; z njo prihajajo iz črevesa ogljikovi hidrati, aminokisljine in peptidi, nekatere maščobe, hormoni in druge snovi, s tem pa preskrbi jetrom 75% kisika; **hepatična arterija**-dovaja v jetra arterijsko kri in preskrbi preostalih 25% kisika.

Portalna vena in hepatična arterija vstopata v jetra skozi jetrno lino. Po vstopu v jetra se razdelita v veji za levi in desni jetrni reženj. Žilam se pridružita levi in desni hepatični žolčni vod, ki se nato v porti hepatis združita v skupni hepatični vod. Tri glavne hepatične vene (desna, srednja, leva) se izlivajo v spodnjo veno kavo. Lobus kavdatus pa ima s spodnjo veno kavo neposredno povezavo prek različnega števila kratkih hepatičnih ven.

Jetrne celice izločajo žolč, ki odteka iz jeter po žolčnih kapilarah, nato pa po večjih kanalčkih, ki se združijo v jetrni vod. Desni jetrni vod in levi jetrni vod se po izstopu iz jetrne line združita v skupni jetrni vod (ductus hepaticus communis). Skupnemu vodu se pridruži žolčnikovo izvodilo, ki vodi iz žolčnika, z njuno združitvijo nastane **žolčevod** (ductus choledochus). Žolčnik je shramba za žolč. Je hruškaste oblike in je pritrjen na spodnjo stran jeter. Gradijo ga sluznica, mišična plast in peritonealna prevleka. Žolčevod se izliva v dvanajstnik in ga na tem mestu obdaja močan sfinkter. Ob izlivu se mu pridruži še glavno izvodilo trebušne slinavke (1, 2).

## 1.2 HISTOLOGIJA JETER

Funkcionalno anatomsko razdelimo jetra na osem segmentov. Vsak ima ustrezen portalni pedikel, ki ga sestavljajo segmentna veja hepatične arterije, portalne vene in žolčni vod.

Osnovna morfološka enota organa je **jetrni lobus=režnjič**. To je šesterokotni del jetrnega parenhima, ki obdaja centralno veno. Na obrobju režnjiča ležijo portalna polja=portalne triade, sestavljene iz portalne vene, hepatične arterije in žolčnega voda. V jetrnem lobusu so hepatociti (jetrne celice) razporejeni v gredice okrog centralne vene, med gredicami celic pa so sinusoidi. Kri iz portalne vene in hepatične arterije teče skozi sinusoidne v zbiralne centralne vene. Takšna morfološka ureditev režnjiča omogoča opis patoloških sprememb kot centrolobularne in periportalne. To dovoljuje mikroskopske opise jetrnih bolezni, a ne ustreza funkciji posameznih delov jeter.

Zato funkcionalno mikrocirkulacijsko enoto jeter (imenoval jo je Rappaport) imenujemo **jetrni acinus**. Delimo ga v tri funkcionalne cone: *cona I*-jetrne celice okoli portalne triade, *cona III*-del parenhimskih celic, ki obkrožajo centralno veno in *cona II*-hepatociti med cono I in cono III. Celice v coni I so prve preskrbljene s krvjo, ki je bogata s kisikom in hranljivimi snovmi, zato so odpornejše proti strupom, zadnje podležejo nekrozi in prve regenerirajo. Celice con II in III so bolj oddaljene od aferentnih žil, dobijo kri z manj hranljivimi snovmi in kisika, so bolj občutljive za strupe, prve podležejo nekrozi in se zadnje regenerirajo.

90% jetrnih celic sestavljajo hepatociti. Vsaka parenhimska jetrna celica ima tri funkcionalno različne površine: sinusoidno-v neposrednem stiku s krvjo in pomembna za privzem snovi iz krvi ter sekrecijo krvnih sestavin, ki jih tvorijo jetra, kanalikularno-omejuje žolčni kanalikul in je pomembna pri izločanju žolča in lateralno-omogoča tesen stik med hepatociti. Prek teh površin potekajo medsebojne informacije.

Steno sinusoida sestavlja porozna mreža endotelijskih in **Kupfferjevih celic**. Med temi in hepatocitom leži **Dissejev prostor**. Sinusoidna stena nima bazalne membrane, kar omogoča neposreden stik sinusoidne površine hepatocita s krvjo.

V Dissejevih prostorih so še jetrne zvezdaste celice=**Itove celice**, ki tvorijo majhen del parenhima, vendar so poglavito mesto shranjevanja vitamina A v jetrih. Krčijo in širijo se pod vplivom vazoaktivnih spojin in so ključne pri uravnavi sinusoidnega krvnega pretoka, pri nastanku portalne hipertenzije in v procesu fibrogeze (2).

## **1.3 FUNKCIJE JETER**

### **1.3.1 Metabolizem**

#### **1.3.1.1 Hormoni**

Jetra so lahko tarčni organ za številne hormone. Prav tako v jetrih poteka razgradnja nekaterih hormonov kot so paratiroidni hormon, glukokortikoidi, rastni hormon, estrogeni, glukagon in inzulin (3).

#### **1.3.1.2 Ogljikovi hidrati**

Pomembni funkciji jeter sta glukozna homeostaza in vzdrževanje krvnega sladkorja (3). Po zaužitju hrane, bogate z ogljikovimi hidrati, se glukoza pretvori v glikogen v procesu glikogeneze in se shrani v jetrih (1). Jetra shranjujejo približno 80 g glikogena.

V stanju na tešče se glukoza v krvi vzdržuje bodisi s sprostitvijo glukoze ob razpadu glikogena (glikogenoliza), bodisi z novo sintezo glukoze (glukoneogeneza).

Viri glukoneogeneze so laktat, piruvat, aminokislina iz mišic (alanin in glutamin) in glicerol (nastane v lipolizi maščobnih zalog). Pri daljšem stradanju se kot alternativni vir energije izkoriščajo ketonska telesca in maščobne kisline (3).

#### **1.3.1.3 Lipidi**

V jetrih poteka  $\beta$ -oksidacija maščobnih kislin, sinteza holesterola, fosfolipidov, ketonskih teles ter sinteza maščob iz proteinov in ogljikovih hidratov. Večina holesterola se pretvori v žolčne soli, preostali del pa se vgradi v lipoproteine. Jetra razgrajujejo hilomikronske ostanke in s holesterolom zasičene HDL ter sintetizirajo lipoproteine VLDL, ki se pretvarjajo naprej v LDL, IDL in HDL. Lipoproteini prenašajo holesterol, fosfolipide in trigliceride v druga tkiva (4).

#### **1.3.1.4 Aminokisliline in proteini**

Aminokisliline prihajajo v jetra po krvi, kamor se sprostijo po razgradnji prehranskih beljakovin v prebavilih in po razpadu določenih tkiv. Nato te aminokisliline vstopajo v katabolne procese transaminacije in oksidativne deaminacije, kjer se od njih odcepi amino skupina v obliki amoniaka, aminokisliline pa se spremenijo v ketokisliline. Te ketokisliline se nato metabolizirajo po različnih poteh, v katerih nastaja tudi glukoza. Nastali amoniak, ki je še posebej toksičen za živčne celice, vstopi v cikel sečnine v jetrih, kjer nastaja manj toksična sečnina. Ta se preko ledvic izloči z urinom iz telesa. Dvig krvnega amoniaka namreč vodi v odpoved cikla sečnine in to je povezano s hepatično encefalopatijo (1, 3, 5).

V jetrih se tvorijo naslednji proteini:

- Albumin in globulini (razen nekaterih  $\gamma$ -globulinov);
- Prenašalni proteini-transferin in ceruloplazmin;
- Proteini akutne faze;
- Drugi proteini- $\alpha_1$ -antitripsin in  $\alpha$ -fetoprotein;
- Faktorji koagulacije-faktorji V, VII, IX, X in XIII, fibrinogen, protrombin, proteina C in S, antitrombin;
- Komponente komplementnega sistema.

#### **1.3.2 Akumulacija**

Jetra shranjujejo velike količine vitaminov, še posebej vitaminov A, D in B<sub>12</sub>. Prav tako shranjujejo manjše količine ostalih vitaminov, kot sta vitamin K in folat, ter tudi minerale-železo v feritinu in hemosiderinu ter baker (3).

#### **1.3.3 Inaktivacija tujih snovi**

Presnovo učinkovin (biotransformacija) v jetrnih celicah katalizira sistem oksidativnih encimov citokroma P450. Po presnovi v jetrih se veliko število zdravilnih učinkovin inaktivira (detoksicira), nekatere šele po biotransformaciji pridobijo zdravilne učinke (aktivacija) ali se pretvorijo v strupene presnovke (aktivacija toksičnih metabolitov). V nadaljnji metabolni pretvorbi poteče konjugacija z glutationom ali s sulfatom in izločanje v žolč ali v plazmo s pomočjo transportnih beljakovin hepatocitne membrane. Jetra so tudi mesto interakcij med zdravilnimi učinkovinami (2).

### **1.3.4 Izločanje**

#### **1.3.4.1 Žolč**

Jetra izločajo žolč neprekinjeno. Shranjuje se v žolčniku, od tod pa med prebavo odteka v dvanajstnik. Dnevno se izloči 0,5 do 0,75 l žolča. Žolč je alkalna, rumeno-zelenkasta tekočina. Poleg vode in anorganskih soli vsebuje soli žolčnih kislin, žolčno barvilo bilirubin, holesterol, lecitin, maščobne kisline in sluz. V žolču ni prebavnih encimov. Soli žolčnih kislin pospešujejo delovanje prebavnih encimov v črevesju. Žolč je emulgator, potreben pri prebavi in absorpciji maščob. Sekrecijo žolča in praznjenje žolčnika uravnavajo avtonomno živčevje, črevesni hormoni in številne kemične snovi, ki delujejo na jetrne celice po tem, ko so se vsrkale v kri (1).

#### **1.3.4.2 Bilirubin**

Bilirubin nastaja pretežno z razpadom zrelih rdečih krvničk v Kupfferjevih celicah jeter in v retikuloendoteltnem sistemu; 15% bilirubina nastane pri katabolizmu drugih proteinov, ki vsebujejo hem, kot so mioglobin, citokromi in katalaze. Normalno nastane 250-300 mg bilirubina dnevno.

### **1.3.5 Imunološka funkcija**

Retikuloendotelni sistem jeter vsebuje veliko imunološko aktivnih celic. Jetra delujejo kot sito za bakterijske in ostale antigene, ki pridejo vanje preko portalnega trakta iz gastrointestinalnega trakta. Te antigene fagocitirajo in razgradijo Kupfferjeve celice, ki so kot makrofagi pritrjene na endotelij. Retikuloendotelni sistem ima vlogo v obnovi tkiva, T in B limfocitnih interakcijah in v citotoksični aktivnosti v bolezenskih procesih (3).

### **1.3.6 Hematopoeza**

Jetra v otroštvu ali pri določenih patoloških pojavih delujejo tudi kot krvotvorni organ. Pri tem gre za ekstramedularno hematopoezo, kar pomeni, da ne poteka v kostnem mozgu.

## **1.4 OPIS BOLEZNI**

### **1.4.1 Ciroza jeter**

Ciroza jeter je bolezen, ki jo povzroča kronična okvara jetrnega tkiva. Trakovi vezivnega tkiva porušijo normalno zgradbo jeter. Preostale jetrne celice se množijo in ustvarjajo regenerativne vozličke=otočki jetrnih celic, ki jih ločuje brazgotinsko tkivo. Ti niso dovolj oskrbljeni s krvjo, zato funkcija jeter postopoma slabi-jetra na primer ne morejo več učinkovito odstranjevati škodljivih snovi iz krvi. Zgrbančenje in zabrazgotinjenje prav tako povzročata portalno hipertenzijo-zvišanje krvnega tlaka v venah, ki grede iz črevesja in vranice v jetra (6). Ne glede na vzrok je večina ciroz posledica trajnih ali ponavljajočih se jetrnih bolezni.

Pri cirozi jeter je prisoten trias sprememb: nekroza, regeneracija celic in brazgotinjenje. Ciroze se delijo glede na morfologijo ali pa glede na vzrok.

Za klasifikacijo jetrne ciroze je pomembna anatomska enota vozliček=*nodulus* parenhima, ki nima centralne vene in je obdan z vezivom. Ta sprememba zajame celotna jetra. Če meri enota v premeru 3 mm in manj, govorimo o mikronodulusu, ki zajame majhen del acinusa, če pa več kot 3 mm, pa o makronodulusu, ki zajame ves acinus. Obliki lahko tekom bolezni prehajata druga v drugo. Tako se morfološko delijo ciroze na mikro-, makro- in mikstonodularne z majhni in velikimi nodusi.

Etiološko ciroze delimo na posthepatično, alkoholno, metabolno, holestatično, cirozo zaradi motenj v jetrnem obtoku, z zdravili povzročeno cirozo, cirozo indijskih otrok in kriptogeno cirozo.

#### **1.4.1.1 Klinična slika**

Prvi znaki bolezni so lahko slabo počutje, utrujenost, anoreksija, dispepsija, hujšanje, zlatenica. Vodilni znak je hitra utrudljivost po najmanjši telesni dejavnosti. Pojavijo se tudi spremembe barve blata in urina.

Pri jetrni cirozi praktično ni organa, ki ne bi bil prizadet:

- *Koža* (pajkasti nevusi, slaba poraščenost, rumenkasta ob zlatenici, podkožne krvavitve, edemi gležnjev, ascites, povečani obušesni žlezi);

- *Trebuh* (žabje oblike, povečana vranica, krvavitve varic=razširjene vene požiralnika, peptična razjeda dvanajstnika, krvavitve hemoroidalnih ven, itd.);
- *Nevrološka simptomatika* (motnje gibanja, prizadetost osrednjega živčevja, itd.);
- *Endokrine motnje* (feminizacija moških, nerodnost, izguba prsi, izguba libida pri ženskah, diabetes, itd.);
- *Hemodinamične spremembe*;
- *Pljuča* (pljučna hipertenzija, hepatopulmonalni sindrom, itd.);
- *Ledvice*;
- *Kosti* (hepatična osteodistrofija, osteopenija, osteoporoza, osteomalacija);
- *Okužbe*;
- *Primarni jetrnocelični rak* (2).

#### 1.4.1.2 Diagnoza

Bolezen odkrijemo z anamnezo, s telesnim pregledom, z biokemičnimi in serološkimi testi in dopolnimo s histološkim pregledom, ker je nekaj sprememb značilnih za posamezne jetrne bolezni, prav tako pa z njim lahko določimo tudi stopnjo vnetja in stopnjo razrasti veziva.

Za jetrno cirozo značilne, vendar nespecifične posebnosti biokemičnih parametrov so:

- dvig vseh *jetrnih encimov*;
- znižanje *albumina*;
- dvig *globulinov gama*;
- podaljšan *protrombinski čas*;
- znižanje *sečnine*;
- lahko pojav *sladkorne bolezni* ali *hipoglikemije*;
- sprememba *elektrolitnega* in *acidobaznega ravnotežja*;
- *trombocitopenija, levkopenija*;
- zvišan *amoniak* v krvi.

Klinične preiskave danes začnemo z neagresivnim ultrazvokom. Za potrditev obstoja varic v požiralniku je potrebna endoskopija (2).

### **1.4.1.3 Zdravljenje**

Proces je mogoče zdraviti z upočasnitvijo poteka okvare jetrnih celic. Stanje se izboljša, če se bolnik vzdrži alkohola. Ob ascitesu (nabiranje tekočine v trebušni votlini) bolniki dobivajo diuretike in neslano dieto. Z ustreznimi postopki lahko zdravimo krvaveče varice požiralnika.

Potrebni so ukrepi za znižanje ravni škodljivih odpadnih in drugih strupenih snovi v krvi. Med take ukrepe sodita zmanjšano uživanje beljakovin in jemanje antibiotikov za zmanjšanje števila bakterij v črevesju. Edina možnost za dolgotrajnejšo ozdravitev je jetrna presaditev.

### **1.4.2 Primarna biliarna ciroza**

Primarna biliarna ciroza (PBC) je redka oblika jetrne ciroze, ki je posledica bolezni ali okvare žolčnih izvodil. Žolčna izvodila v jetrih se vnamejo in ne delujejo več. Vzrok ni znan, a verjetno je bolezen povezana z motnjami delovanja imunskega sistema. Najpogosteje so prizadete ženske srednjih let (6). Bolniki umirajo zaradi jetrne odpovedi.

Vzrok je verjetno avtoimunske narave, kar potrjuje ugotovitev, da ima mnogo bolnikov motnje humoralne in celične imunosti in sočasno znake drugih avtoimunskih bolezni.

Pri bolnikih pogosto ugotovimo kožno alergijo, v krvi krožeče imunske skupke, znake kronične aktivacije komplemента, znižano število in oslABLJena funkcija limfocitov T-celic zaviralk.

Nepoznan imunski sprožilec okvari celice žolčnih vodov, ki začno propadati. Pojavi se tudi vnetje s citotoksičnimi limfociti T. Propad žolčnih vodov se razvija naprej, vnetju sledi fibroza, ta pa napreduje v cirozo.

Teorij o nastanku je veliko-celice žolčevodov imajo ekspresijo antigenov HLA (humani levkocitni antigeni) razreda II in tako so tarče citotoksičnih limfocitov T. Skoraj vsi bolniki imajo antimitohondrijska protitelesa, anti-PDH.

Bolezen se razvija v štirih histoloških stadijih (2).



### 1.4.2.1 Klinična slika

Prvi simptom je srbečica, sledijo zlatenica, povečana jetra, tudi bolečine v trebuhu, mastna driska in ksantomatoza (nabiranje maščobnih vložkov pod kožo). Pojavi se lahko tudi osteoporoza (6). Pogosti so žolčni kamni in spremljajoče težave.

### 1.4.2.2 Diagnoza

Na začetku bolezni so lahko spremembe naslednje:

- povečana *alkalna fosfataza*;
- povečana *gama-glutamiltransferaza*;
- povečan *bilirubin* (redko);
- *aminotransferazi* v mejah normale ali malo zvišani;
- *proteinogram* normalen;
- dvig *IgM* ob normalni koncentraciji  $\gamma$ -globulinov;
- zvišan *holesterol* v lipidogramu;
- blag dvig *LDL* in *VLDL*;
- močno zvečan *HDL*.

V nadaljnjem razvoju bolezni se pojavijo parametri, ki značilno nakažejo razvoj ciroze:

- nesorazmerna rast vrednosti *alkalne fosfataze*, *gama-glutamiltransferaze* in *bilirubina*;
- *hipoprotrombinemija*;
- znaki *hipersplenizma* (povečana vranica);
- *hipoalbuminemija*;
- *hipergamaglobulinemija*.

Pozni (cirotični) stadij kaže:

- močan dvig *LDL*;
- znižanje *HDL*;
- lahko znižan *vitamin A* v serumu;
- lahko znižani od vitamina K odvisni *koagulacijski faktorji*;
- močno zvečane *žolčne kisline* v krvi.

Bolniki lahko imajo v krvi številna nespecifična avtoprotitelesa. Za PBC so značilna protitelesa proti piruvatni dehidrogenazi mitohondrijev- anti-PDH. Raven protiteles anti-PDH ustreza histološki stopnji bolezni in sovпада s prognostičnimi znaki (2).

### 1.4.2.3 Zdravljenje

Cilj zdravljenja z zdravili je omilitev srbečice in izognitev zapletom. Proti kožnemu srbežu se uporabljajo holestiramin ali kolestipol v kombinaciji z antagonisti H<sub>1</sub>. Uveljavljeni imunosupresivi so se izkazali za neučinkovite, prav tako študije niso pokazale uspeha z nekaterimi drugimi učinkovinami.

Za zmanjšanje klinične simptomatike, izboljšanje laboratorijskih izvidov in histoloških sprememb ter odložitev časa jetrne presaditve, se za zdravljenje uporablja ursodeoksiholna kislina. Edino dolgoročno ozdravitev predstavlja presaditev jeter (2,6).

### 1.4.3 Holangitis

Holangitis je vnetje skupnega žolčevoda. Obstajata dve vrsti vnetja: akutni bakterijski holangitis in sklerozantni holangitis (6).

#### 1.4.3.1 Akutni bakterijski holangitis

To vnetje povzroča bakterijska okužba žolčevoda in žolča. V splošnem je okužba posledica zapore žolčevoda zaradi žolčnega kamna, tumorja, drenažnih katetrov, operacije, ali ponekod po svetu, zaradi metljaja, ki pride v žolčevod. Infekcijo povzroča tudi naselitev bakterij pri široko odprtih povezavah žolčnih izvodil s črevesom. Okužba lahko napreduje in prizadene jetra (2, 6).

Tujki v žolčevodu omogočijo razmnoževanje bakterij in povzročijo zaporo žolčevoda. To dvigne pritisk v žolčevodu. Ko tlak preseže jetrni sekrecijski tlak, potisne bakterije v kri-holangiovenski refluks. To povzroči pokanje tesnih stikov med hepatociti. Bakterije prehajajo v kri prek jetrnih celic transcelularno in mimo njih paracelularno.

Najpogostejši povzročitelji holangitisa so: *E.coli*, nekatere *klebsiele*, *anaerobi* iz vrst *Bacteroides* in *Clostridiae*, *Streptococcus faecalis*; pri aidsu pa *citomegalovirus*, *kriptosporidiji* in *Candida albicans* (2).

- ***Klinična slika***

Glavni simptomi so zlatenica, bolečine v trebuhu, mrzlica in vročina. Napadi se pojavljajo bodisi kot blaga oblika bodisi kot huda, življenje ogrožajoča bolezen s septikemijo, to je širjenje razmnoževanja bakterij v krvnem obtoku in ledvično odpovedjo zaradi toksinov v krvi (6). Ob pojavu zmedenosti in hipotenzije posumimo na akutni gnojni holangitis, ki je smrten, če ga ne zdravimo (2).

- ***Diagnoza***

Diagnoza akutnega vnetja žolčevodov je predvsem klinična, podkrepimo pa jo z laboratorijskimi in slikovnimi preiskavami (7).

Krvni izvidi so lahko naslednji:

- zvišana *sedimentacija*;
- *levkocitoza*;
- zvišana *alkalna fosfataza*;
- zvišana *gama-glutamiltransferaza*;
- *hiperbilirubinemija* direktnega tipa;
- *svetlo blato*;
- *bilirubin v seču* (2).

Povišana alkalna fosfataza se pojavlja običajno pri bolnikih z maligno zaporo, medtem ko so pri bolnikih z benigno zaporo običajno povišane transaminaze. Pri težko potekajočih okužbah se lahko pojavijo *trombocitopenija*, podaljšan *protrombinski čas* (7).

Ultrazvočni pregled pokaže:

- *razširjena intrahepatalna žolčna izvodila*;
- *kamne*;
- *tumor* v žolčevodu.

Endoskopska retrogradna holangiografija lokalizira *višino prepreke*.

Za bakteriološke in citološke preiskave lahko posrkamo žolč (2).

- **Zdravljenje**

Cilj zdravljenja je vzpostavitev normalnega odtoka žolča, znižanje tlaka v žolčevodu in odprava okužbe. Zdravljenje zato zajema neoperativno ali operativno sprostitev žolčevodov, antibiotike in podporno zdravljenje. Ker ponavadi okužbo povzroči več bakterij hkrati, jo zdravimo s kombinacijo antibiotikov. Operativno zdravljenje pa odložimo do umiritve vnetja (2, 7).

#### **1.4.3.2 Primarni sklerozantni holangitis**

Žolčni vodi se na poškodbo odzovejo z razširitvijo-dilatacijo ali z zožitvijo-stenozo. Spremembi sta lahko lokalizirani (omejen del žolčevoda) ali difuzni (celotno izvodilo) (2). Pri tej redki bolezni se žolčna izvodila znotraj in zunaj jeter zožijo. To vodi do holestaze (zastoj žolča v jetrih), kronične zlatenice in srbenja kože kot posledica prevelikih količin bilirubina v krvi in koži (6). Skupna značilnost je zoževanje žolčevodov s fibrozo, ki preide v sekundarno biliarno cirozo in funkcionalno odpoved organa (2). Zvečana je tudi verjetnost nastanka holangiokarcinoma.

Običajno se pojavi pred 40. letom, vendar so znani primeri iz otroštva in poznih starostnih obdobj. Bolezen se najpogosteje pojavlja skupaj z ulceroznim kolitisom-kronično vnetje z razjedami na sluznici debelega črevesa in danke (8).

Vzrok ni znan, danes pa menijo, da je bolezen avtoimunske narave. Vnetni proces se umika fibrozi žolčnih izvodil in odprtina žolčevodov se oži. Epitelij drobnih žolčnih vodov atrofira in počasi popolnoma izgine. Na mestu žolčevodov se kolagen nabira v okrogle skupke, okoli jetrnih celic se nabira baker. Končna stopnja bolezni je ciroza.

- **Klinična slika**

Potek bolezni je v obliki kronične holestaze z utrujenostjo, srbežem kože in počasnim pojavom zlatenice. Pogosta je še bakterijska okužba z dvigom temperature. Bolezen lahko poteka tudi asimptomatsko in se pokaže šele kot jetrna ciroza z zapleti, kjer otipamo povečana jetra in vranico, lahko se pojavi tudi ascites (2).

## ▪ **Diagnoza**

Med laboratorijskimi izvidi lahko opazimo naslednje spremembe, ki so nespecifične:

- zvišana *alkalna fosfataza*;
- zvišan *bilirubin*;
- zvišani *aminotransferazi* (predvsem *AST*);
- zvišana koncentracija *γ-globulinov* pri 1/3 bolnikov;
- dvig *IgM* pri več kot 1/2 bolnikov;
- *hipoprotrombinemija*;
- v krvi prisotna *avtoprotitelesa proti nevtrofilnim levkocitom*;
- v serumu povišana koncentracija *bakra* in *ceruloplazmina*;
- zvišane koncentracije *holesterola* in *trigliceridov*.

Pogosto so zmanjšane zaloge vitaminov A, D in E.

Diagnoza je postavljena z endoskopsko holangiografijo, ki odkrije ogrlično sliko žolčevodov. Sistem žolčevodov kaže zožitve, ki se izmenjujejo z razširitvami. Prav tako so značilne histološke spremembe žolčnih vodov, in sicer koncentrična fibroza okoli žolčevodov (2, 8).

## ▪ **Zdravljenje**

Na začetku bolezni je cilj odstranjevanje simptomov, predvsem srbeža kože. Ob bakterijskem holangitisu je potrebno zdravljenje z antibiotiki. Kadar se pojavijo stenoze žolčevoda poskušajo endoskopsko z balonsko dilatacijo razširiti zožena mesta ali pa uvedejo opornico. Ugodno deluje ursodeoksiholna kislina. Edino uspešno zdravljenje je presaditev jeter.

#### **1.4.4 Alkoholna ciroza jeter in alkoholni hepatitis**

Posledica dolgotrajnega čezmernega pitja alkohola je alkoholna jetrna bolezen, ki se lahko pokaže kot maščobna infiltracija jeter-steatoza, alkoholni hepatitis in alkoholna ciroza. Prvi dve boleznici sta med abstinenco običajno reverzibilni, ciroza pa je ireverzibilna in vodi v jetrno dekompenzacijo in smrt.

Razvoj alkoholne okvare jeter je vezan na količino popitega alkohola in ne na vrsto alkoholnih pijač. Alkohol ima neposredni toksični učinek na jetra, na nastanek in razvoj bolezni pa vplivajo tudi dedni dejavniki in druge okoliščine (ženski spol, prehranjenost, presnova alkohola, itd.).

Ženske so bolj dovzetne za alkoholno okvaro jeter, saj so ugotovili, da imajo znatno nižje delovanje encima alkoholne dehidrogenaze v želodčni sluznici.

##### **1.4.4.1 Metabolizem alkohola**

Alkohol se oksidira do acetaldehida. Jetra presnavljajo večino alkohola, oksidacija pa se dogaja tudi v drugih organih, ki imajo alkoholno dehidrogenazo. Presnova poteka po dveh encimskih poteh: citosolni encim *alkoholna dehidrogenaza* in *mikrosomski etanol oksidirajoč sistem* (MEOS). Tretji mehanizem presnove vpleta katalazo v peroksisomih.

Glavna pot presnove pri nealkoholikih poteka preko alkoholne dehidrogenaze, ki katalizira oksidacijo etanola do acetaldehida, pri alkoholikih pa preko MEOS, ki oksidira etanol v acetaldehid, NADP (nikotinamid adenin dinukleotid fosfat) in vodo. Acetaldehid se nato v hepatocitih pretvori v očetno kislino, ki gre v kri. Periferna tkiva jo oksidirajo do ogljikovega dioksida, vode in maščobne kisline.

Alkohol je encimski induktor. Kratkotrajno pitje zavira encime MEOS, dolgotrajno pitje pa spodbuja. Kronično pitje tako zviša aktivnost MEOS, predvsem aktivnost citokroma P450. Povečana aktivnost povzroči presnovno toleranco za alkohol in prizadene presnovo zdravil.

#### 1.4.4.2 Histološke značilnosti

Značilnosti alkoholnega hepatitisa so degenerativne spremembe hepatocitov. Vnetni infiltrat obda propadajoče jetrne celice. Ob spremenjenih hepatocitih se razrašča fibroza. Z regeneracijo nastanejo psevdonoduli in ciroza.

Alkoholna ciroza je mikronodularna. Zaradi alkoholnega zaviranja obnavljanja jeter je tvorba regenerativnih nodusov upočasnjena. Cirozo lahko spremljata steatoza ali alkoholni hepatitis, sčasoma pa lahko preide iz mikro- v makronodularno obliko.

#### 1.4.4.3 Klinična slika

Pri alkoholnem hepatitisu hujšo obliko akutne bolezni spremljajo bruhanje, izguba apetita, driska, zlatenica, pljučnica, uroinfekt, nepojasnjena vročina. Sledi dekompenzacija bolezni in pojav ascitesa, zlatenice, encefalopatije, pogosto tudi krvavitve iz zgornjih prebavil. Jetra so povečana, gladka, čvrsta in občutljiva.

Alkoholna ciroza je lahko asimptomatska in se ugotovi pri naključnem kliničnem pregledu bolnika, lahko pa kaže znake dekompenzacije bolezni (ascites, edemi, encefalopatija, krvavitve iz ezofagealnih varic).

#### 1.4.4.4 Diagnoza

Pomembni so anamnestični podatki kot so količina popitega alkohola v enem dnevu oz. tednu, pogostost in trajanje uživanja alkohola, obdobja abstinence.

Spremembe jetrnih encimov so naslednje:

- povišane *aminotransferaze* (AST bolj kot ALT;  $AST/ALT > 2$  je značilno za alkoholno bolezen);
- povišana *gama-glutamiltransferaza*, ki je najbolj občutljiv, a nespecifičen test za alkoholizem;
- lahko močno povišana *alkalna fosfataza*.

Vzrok povišanja aminotransferaz je alkoholna okvara mitohondrijev in gladkih mišic, pri čemer se v kri sprošča AST. Do povišanja gama-glutamiltransferaze pride zaradi indukcije jetrnih encimov ob pitju alkohola, v manjši meri pa k temu prispevata tudi okvara jetrnih celic in holestaza. Alkalna fosfataza je v serumu zvišana zlasti pri bolnikih z alkoholnim hepatitisom in holestazo.

Nespecifični spremembi v serumu pri akutnem in kroničnem alkoholizmu sta zvišani *sečna kislina* in *hipertrigliceridemija*. V rdeči krvni sliki je pogosta *makrocitoza*, *levkocitoza* pa pri akutnem alkoholnem hepatitisu. V serumu je zvišan še *bilirubin*, podaljšan je *protrombinski čas*, proteinogram kaže *hipoalbuminemijo* in povišano vrednost imunoglobulinov *IgA*.

Za natančno opredelitev bolezni je potrebna biopsija jeter. Alkoholni hepatitis je potrebno ločiti od ostalih bolezni kot so metastatični karcinom, holangitis, jetrni absces, ker je zmeta za bolnika lahko usodna (2).

#### **1.4.4.5 Zdravljenje**

Osnovno zdravljenje je popolna in trajna abstinenca alkohola, ki je tudi podlaga za uspešno zdravljenje. Prehrana mora biti raznovrstna, s primerno količino beljakovin in približno 2000 kalorijami dnevno. Specifičnega zdravila ni. Akutni alkoholni hepatitis s hudim kliničnim potekom zdravimo s kortikosteroidi, ki zmanjšujejo vnetje in delujejo antifibrotično.

Vsem pacientom z alkoholno cirozo se doživljenjsko odsvetuje pitje alkohola (3). Pri razviti bolezni je potrebno zdravljenje zapletov kot so ascites, encefalopatija, portalna hipertenzija.

### **1.4.5 Hepatitis B**

Hepatitis B povzroča okužba z virusom hepatitisa B (HBV). Razširjenost in način prenosa okužbe se razlikujeta med zemljepisnimi področji. V področjih z visoko endemičnostjo okužbe (Afrika, Azija) je okužba predvsem perinatalna ali pa v zgodnjem otroštvu. V področjih z nizko stopnjo okužbe (SZ Evropa, S Amerika, Avstralija) se okužba prenaša najpogosteje s krvjo, z izmenjavo okuženih igel med uživalci prepovedanih drog in s spolnimi odnosi. V področjih s srednjo stopnjo okužbe (mediteranske dežele, V Evropa) se je okužba prenašala perinatalno med družinskimi člani, s spolnimi odnosi in v bolnišnicah, danes pa je incidenca okužb zmanjšana zaradi večje ozaveščenosti in izboljšanih higienskih razmer.



Bolezen povzroča okužba z virusom hepatitisa B, ki je majhen, okrogel DNA virus iz družine Hepadna virusov. Razmnožuje se v hepatocitih. V citoplazmi se tvori antigen s-HBsAg. V jedru nastaja HBcAg antigen in ga v serumu ne najdemo, kroži pa njegovo protitelo anti-HBc. V jedru so še HBV DNA in HBV DNA polimeraza ter HBe antigen, ki se po sintezi v jedru izloči v serum gostitelja. V serumu so poleg celotnega viriona tudi manjši delci nepopolnega virusa, ki nastajajo v prebitku. Ne vsebujejo DNA, zato niso kužni, so pa močno imunogeni in spodbujajo tvorbo nevtralizirajočih protiteles v gostitelju. Virus hepatitisa B ni neposredno citopatogen virus. Jetrna okvara je posledica celičnega imunskega odgovora proti virusnim antigenom, ki so prisotni v okuženih hepatocitih. Močnejši kot je imunski odziv in več celic kot je okuženih, hujša je klinična slika hepatitisa. Pri akutni okužbi, ki se konča z ozdravitvijo in izkoreninjenjem virusa, je imunski odgovor blag ali srednje izražen, a uniči vse okužene celice. Ko je imunski odgovor čezmeren, je lahko napad na okužene celice tako silovit, da povzroči nekrozo celotnega organa.

Ob nezadostnem imunskem odgovoru se razvije kronični virusni hepatitis. Zaradi slabega imunskega odgovora je večina bolnikov s kroničnim hepatitisom B brez simptomov. Oslabljen imunski odgovor pomeni, da ni odgovora na okužbo in ti bolniki so asimptomatski nosilci virusa.

V redkih primerih je HBV neposredno citopatogen. To je pri bolnikih po transplantaciji organov, ko je zaradi imunosupresivnega zdravljenja zavrt imunski odgovor, koncentracija virusa pa visoka. Nastane huda oblika posttransplantacijskega hepatitisa, ki se ponavadi konča z uničenjem presadka jeter. Hudo okvaro jeter povzroči tudi nenadna sprostitev prej zavrtega imunskega odgovora pri bolnikih, ki ob okužbi prejemajo kortikosteroide. Imunski odgovor je tako zavrt, da se virus nemoteno razmnožuje. Ob ukinitvi zdravila se sprosti imunski odgovor, limfociti silovito napadejo veliko število okuženih hepatocitov in lahko pride do akutne nekroze jeter.

#### **1.4.5.1 Kronični hepatitis B**

Gre za kronično napredujočo jetrno bolezen, ki jo povzroča okužba s HBV, ki traja več kot šest mesecev. Serološko ga označuje prisotnost HBsAg in zvišanje aminotferaz, histološko pa različna stopnja nekroze in vnetnih sprememb v jetrih.

- ***Klinična slika***

Bolnik je lahko brez težav ali pa toži o splošnem slabem počutju in utrujenosti. Bolezen pri tretjini bolnikov ugotovijo šele po pojavu znakov dekompenzirane jetrne ciroze. Nekateri imajo neznačilne simptome. Prvi znak je lahko nefrotični sindrom. Pri skoraj 70% bolnikov opazujejo občasna poslabšanja z asimptomatičnim zvišanjem aminotransferaz. Takšne reaktivacije opazujejo pri 10 do 20% bolnikov, ki so navidezno v remisiji ali pri bolnikih po končanem imunosupresivnem zdravljenju, predvsem po ukinitvi kortikosteroidov. Reaktivacije so še posebej pogoste pri okužbi z mutiranim virusom. Telesni pregled lahko kaže znake kronične jetrne bolezni ali pa sprememb ne najdemo, lahko pa otipamo povečana jetra. Pri akutnem zagonu hepatitisa je slika podobna akutnemu hepatitisu in bolniki so močno zlatenični. Pri nekaterih se v nekaj dneh razvijejo motnje zavesti in drugi simptomi in znaki, značilni za fulminantno jetrno odpoved.

- ***Diagnoza***

Opazimo lahko naslednje spremembe:

- povečani aktivnosti *ALT* in *AST* v krvi, ki sta lahko edina znaka bolezni;
- zvišan *bilirubin*;
- podaljšana *protrombinski čas* in *INR*;
- zmerna *hipergamaglobulinemija*;
- prisotnost *HBsAg*, *HBeAg* ali *anti-HBe* v serumu;
- skoraj vedno je pozitiven *IgM anti-HBc*;
- *HBV DNA* v serumu.

Za natančnejšo opredelitev bolezni je nujna biopsija organa. Z imunokemičnimi reakcijami določimo v tkivu prisotnost HBs antigena in ocenimo stopnjo vnetja in nekroze ter stopnjo fibroze (2).

## ▪ **Zdravljenje**

Zdravljenje je indicirano pri bolnikih s histološko dokazanim kroničnim hepatitisom hude vnetne aktivnosti, ki so HBeAg in HBV DNA pozitivni.

Najučinkovitejše zdravljenje je interferon v kombinaciji s protivirusnim zdravilom. Dober odziv na zdravljenje z interferonom se pričakuje pri bolnikih, ki imajo nizko začetno raven HBV DNA in visoko začetno aktivnost aminotferaz v serumu. Zdravljenje je boljše pri bolnikih s kratkotrajnim kroničnim hepatitisom, ki je nastal iz akutnega hepatitisa. Interferonsko zdravljenje ni indicirano, kadar je prisotna jetrna ciroza.

Cilj takšnega zdravljenja je serokonverzija HBeAg v anti-HBe in izginotje HBV DNA iz seruma. To povzroči zmanjšanje aktivnosti vnetja v jetrih, znižanje ali normalizacijo aminotferaz in zmanjšanje simptomov bolezni (2). Uporabljata se lahko interferon  $\alpha 2$  in pegiliran interferon.

Kot protivirusna zdravila se lahko uporabljajo zdravila kot so lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir, telbivudin (3, 9). Lamivudin kot zaviralec HBV DNA polimeraze nima stranskih učinkov, med zdravljenjem pa se razvije rezistenca nanj. V tem primeru se je dobro izkazala zamenjava lamivudina z drugim protivirusnim zdravilom-adefovir dipivoxil. Učinek zdravljenja se spremlja z ugotavljanjem biokemičnega, virološkega in histološkega odgovora (2).

### **1.4.6 Hepatitis C**

Bolezen povzroča okužba z virusom hepatitisa C (HCV), ki je RNA virus iz družine flavi virusov. Danes poznamo šest glavnih genotipov HCV in vsaj še 74 podtipov. Genotipi virusa so različno geografsko razporejeni. Genotip 1 je povezan z resnejšo jetrno boleznijo in večjim rizikom za nastanek primarnega jetrnoceličnega raka. Genotipi se različno odzivajo na interferonsko zdravljenje.

Mnoga poročila kažejo, da je okužba pogostejša pri moških. Bolezen je povezana tudi s starostjo in je minimalna v otroški dobi ter z leti narašča.

Virus se največkrat prenaša s krvjo in krvnimi produkti. Intravenski uživalci drog so stalen rezervoar okužbe. Razširjenost okužbe pri hemodializnih bolnikih je 10-20%.

Preko poškodbe z okuženimi iglami so izpostavljeni okužbi tudi zdravstveni delavci, ki so v stiku s krvjo in krvnimi pripravki. Virus se lahko prenaša tudi s tetovažo ali akupunkturo. Redek način okužbe so spolni odnosi. Prenos okužbe iz matere na plod je majhen.

Riziko za prenos okužbe s spolnimi odnosi in z matere na otroka je povečan ob koinfekciji s HIV-1. Za prenos okužbe običajni stiki med člani družine in stiki s slino okuženih niso nevarni. Tudi dojenje ne poveča rizika za prenos z matere na otroka. Izvor okužbe je v približno 10% neznan.

Cilj virusa hepatitisa C so hepatociti in verjetno limfociti B. Izločitev virusa omogoči razvoj močnega, za virus specifičnega odgovora citotoksičnih limfocitov T in T celic pomagalk. Virus ima sposobnost hitre mutacije antigenske sestave svojih beljakovin ovojnice in se tako lahko izogne učinku protiteles. Pri večini bolnikov viremija vztraja, spremlja pa jo različna stopnja vnetja in fibroze jeter. Virus poškoduje hepatocite z neposrednim citopatičnim učinkom in prek imunskega mehanizma, ki vključuje reakcije citotoksičnih limfocitov T in vnetnih citokinov.

#### **1.4.6.1 Kronični hepatitis C**

Za to okužbo je znana stalna ali občasno dokazljiva viremija z normalno ali stalno povišano ALT, ki traja več kot šest mesecev.

- ***Klinična slika***

Simptomatskih je tretjina bolnikov. Glavni simptom je utrujenost, ostali kot so izguba apetita in telesne teže, tiščanje v trebuhu so redki v začetni fazi, a so prisotni pozneje, ko bolezen že napreduje. Lahko se pojavijo bolečine v sklepih in mišicah ter srbenje. Pri bolnikih se lahko ugotovijo povečana jetra, lahko tudi splenomegalijo (povečana vranica).

- ***Diagnoza***

Pri bolnikih so lahko prisotne naslednje spremembe:

- povišana *ALT*;
- običajno povišana *gama-glutamiltransferaza*;
- normalni ali blago zvišani *gamaglobulini*;
- prisotna *anti-HCV protitelesa*.

Vsem bolnikom je potrebno določiti HCV RNA in HCV genotip. Biopsija jeter je potrebna pri vseh bolnikih, ki imajo dokazano viremijo in povišane aminotransferaze.

## ▪ *Zdravljenje*

Uspešnost zdravljenja poveča kombinacija imunomodulatornega in protivirusnega zdravljenja z interferonom alfa in ribavirinom. Boljši rezultat ima zdravljenje s pegiliranim interferonom v kombinaciji z ribavirinom. Dejavniki kot so starost pod 40 let, nižja telesna teža, odsotnost ciroze, predvsem pa genotip virusa in nizka viremija pred zdravljenjem vplivajo na večjo uspešnost zdravljenja.

Zdravljenje je indicirano pri bolnikih s stalno povišano ALT, pozitivno HCV RNA, pri histološkem pregledu jetrne biopsije pa mora biti dokazana portalna ali premostitvena fibroza in vsaj zmerna stopnja vnetja in nekroze jetrnih celic. Bolniki z manj izrazitimi histološkimi spremembami jeter ne potrebujejo nujnega zdravljenja, saj je napredovanje proti cirozi počasno. Ti bolniki potrebujejo šestmesečno redno kontrolo aminotransferaz in ponovitev biopsije na tri do pet let.

Rutinsko ne zdravimo bolnikov z normalno ALT, a s prisotno HCV RNA, saj imajo le blage spremembe v jetrih. Izjema so mladi z genotipom 2 ali 3, kjer izberemo zdravljenje ne glede na histološke spremembe pri jetrni biopsiji, če le ni kontraindikacij.

Na uspešnost zdravljenja najbolj vpliva genotip povzročitelja okužbe, zato se priporočata dve različici zdravljenja, ena za genotipa 1 in 4 ter druga za genotipa 2 in 3. Zdravljenje okužbe z virusom genotipov 1 in 4 traja 48 tednov, ker je ta okužba težje ozdravljiva. Vmes je potrebna kontrola. Pri okužbi z virusom genotipa 2 ali 3, ki je lažje ozdravljiva, traja zdravljenje 24 tednov. Vmesna kontrola učinka zdravljenja ni potrebna.

Ciroza, avtoimunski hepatitis, hipertireoza, koronarna bolezen, nosečnost, epilepsija, diabetična retinopatija, depresija hujše stopnje, alkoholizem in jemanje intravenskih drog so kontraindikacije za zdravljenje. Med laboratorijskimi izvidi pa so kontraindikacije huda trombocitopenija, levkopenija, anemija in visok titer protiteles.

Veliko bolnikov ima stranske učinke interferonskega zdravljenja kot so bolečine v mišicah, sklepih, glavoboli in utrujenost. Kasneje lahko pride tudi do izgube apetita in telesne teže ter izpadanja las. Zdravljenje se prekine le zaradi resnejših stranskih učinkov kot so psihiatrične motnje, hujša trombocitopenija in levkopenija. Stranski učinek ribavirina je hemolitična anemija. Med zdravljenjem je potrebno bolnika kontrolirati vsaj enkrat mesečno (2).

## **1.5 METODE DIAGNOSTICIRANJA JETRNIH BOLEZNI**

Diagram (Slika 1) prikazuje osnovno razdelitev metod, s katerimi se lahko postavlja diagnoza jetrnih bolezni.



**Slika 1: Diagram predstavlja preiskovalne metode, ki se uporabljajo za diagnosticiranje jetrnih bolezni**

### **1.5.1 Biokemični testi**

Jetra izvajajo različne funkcije, pri čemer snovi prehajajo v krvni obtok in v žolč. Različne jetrne motnje spremenijo nivo teh snovi v krvi. Nekatere od teh snovi se lahko merijo v vzorcu krvi. Nekateri testi, ki se lahko izvajajo na vzorcu krvi, se imenujejo jetrni funkcijski testi.

Biokemične preiskave pomagajo v diagnosticiranju jetrne bolezni. Rezultati lahko pomagajo določiti, katera motnja povzroča problem. Omogočajo tudi spremljanje aktivnosti in resnosti jetrnih bolezni. Prav tako pa se lahko z njimi po uvedbi določenih zdravil ugotovi, da le-ta kot stranski učinek ne povzročajo poškodbe jeter (10).

Vsak test da številčni rezultat. Laboratorij poda normalno vrednost ali referenčno vrednost testa, ki pokaže zdravniku, medicinski sestri ali specialistu, če je test posameznika znotraj normalnih meja. Nenormalne funkcije pa nakazujejo, koliko so vrednosti pod ali nad normalnimi.

### 1.5.1.1 Pogosti testi

*ALT* in *AST* nakazujeta stopnjo vnetja. Aminotransferaze so encimi, ki so prisotni v jetrnih celicah. V kri prehajajo, ko so jetrne celice poškodovane (11). Koncentracije so ponavadi visoke pri virusnem hepatitisu, jetrni okvari povzročeni s strupi in šoku. Encima sta lahko poleg jetrnih bolezni zvišana tudi pri hudih fizičnih naporih, pri hemolizi in mišičnih poškodbah, vendar je v teh primerih močnejše zvišana *AST* (2). *ALT* je namreč bolj specifična za jetra kot *AST*, saj se ta nahaja tudi v drugih mišicah. Razmerje *AST/ALT* je pomembno pri nealkoholnem steatohepatitisu in z alkoholom povezanih boleznih. *ALT* je najboljša za dokazovanje hepatitisa.

*Alkalna fosfataza* je encim, ki ga pretežno najdemo v žolčnih vodih jeter. Povišanje tega encima in drugega jetrnega encima *gama-glutamyltransferaza* lahko nakazuje obstrukcijo ali holestatično jetrno bolezen, kjer žolč ne izhaja iz jeter normalno zaradi zaprtja žolčnih vodov. *Gama-glutamyltransferaza* se testira skupaj z alkalno fosfatazo, da se zagotovi, da povišanje alkalne fosfataze izhaja iz jeter. *Gama-glutamyltransferaza* je tudi potencialni pokazatelj uživanja alkohola (11). Lahko je zvišana tudi pri bolnikih, ki dlje časa uživajo nekatera zdravila, prav tako je pogosto zvišana pri nekaterih drugih boleznih.

*Bilirubin* v serumu je pretežno indirektnega tipa, le manjši del je neposredno določljivi serumski bilirubin (2). Vrednost bilirubina v krvi je povišana, kadar je njegova sinteza prekomerna, kadar se ga premalo izloča, kadar so prisotne obstrukcije žolčnih vodov ali pri nekaterih drugih težavah (12). Povišanje bilirubina povzroča zlatenico.

*Albumin* je zelo pomemben protein, ki uravnava tlak v telesnih tekočinah in prenaša številne snovi po telesu. Koncentracija lahko pade pri kroničnih jetrnih boleznih, še posebej, če bolezen napreduje; koncentracija pa lahko pade tudi zaradi drugih razlogov kot je pomanjkanje proteina pri podhranjenosti. Ocenjuje sintetsko sposobnost jeter.

Jetra imajo veliko vlogo v normalnem strjevanju krvi. Ko so jetra poškodovana, se kri počasneje strjuje. Preiskave strjevanja krvi lahko kažejo na jetrno bolezen, še posebej kronično jetrno bolezen, če je *protrombinski čas* podaljšan (11). *Protrombinski čas* je podaljšan, kadar so znižani nekateri koagulacijski faktorji, tudi pri holestazi zaradi motene absorpcije vitamina K ter pri jetrnih boleznih (2, 12).

Določajo se tudi *celokupni proteini*-albumin in ostali proteini v krvi, vključno s protitelesi, ki nastanejo z namenom zaščite pred okužbami (11, 12).

### **1.5.1.2 Pomen biokemičnih testov**

Diagnoza jetrnih bolezni je zapleten proces, saj obstaja le malo kliničnih znakov in laboratorijskih preiskav, značilnih za njihove posamezne oblike.

Ultrazvočna preiskava, računalniška tomografija (CT) in magnetno resonančne preiskave (MR) omogočajo neagresivno ugotavljanje bolezenskih sprememb na jetrih. Morfološke spremembe jeter dokažemo s histološkim ali citološkim pregledom bioptičnega vzorca, ki ga dobimo z biopsijo. Angiografske preiskave se uporabljajo predvsem za prikaz portalnega venskega pleteža, so invazivne in včasih tvegane. Z vedno večjo zanesljivostjo jih nadomešča dopplerska ultrazvočna preiskava in magnetna resonančna angiografija (2). Biokemični testi so pomembno dopolnilo tem metodam.

Jetrni testi se uporabljajo pri pregledu oseb za ugotavljanje prisotnosti jetrne bolezni, kažejo osnovni vzrok, ocenjujejo resnost, določajo prognozo in spremljajo učinkovitost terapije. Nenormalni jetrni testi so lahko prvi pokazatelj jetrne bolezni in lahko vodijo v nadaljnje diagnostične preiskave. Zaporedna izvajanja jetrnih testov so lahko uporabna v ocenjevanju odgovora na terapijo (13).

Obstajajo določene omejitve v uporabi jetrnih testov za diagnosticiranje. Omejitve so v občutljivosti-to je verjetnost nenormalnih rezultatov pri pacientih, pri katerih je bolezen poznana. Omejitve so tudi v specifičnosti-to je verjetnost normalnih rezultatov pri pacientih brez bolezni (13).

Noben jetrni test ni specifičen le za eno jetrno bolezen - vrednost enega testa nam namreč še ne določa diagnoze bolezni. Količine nekaterih snovi, ki jih merimo, so lahko spremenjene tudi zaradi patoloških dogajanj izven jeter torej testi niso specifični samo za jetrno bolezen. Pomembno je torej, da jetrne teste uporabljamo v kombinacijah, saj tako povečamo njihovo specifičnost in občutljivost (4).

Normalne vrednosti jetrnih testov lahko variirajo med moškimi in ženskami, ob različnih časih tekom dneva in s starostjo (11).



## **1.6 POMEN IZRAČUNA FIBROZNEGA INDEKSA**

### **1.6.1 Fibroza jeter**

Fibroza je vodilni vzrok obolevnosti in smrtnosti zaradi jetrne bolezni. Proces je nespecifičen, saj so celični in molekularni dogodki, ki so odgovorni za proces fibroze, podobni pri večini jetrnih bolezni. Proces predstavlja kopičenje presežnega zunajceličnega matriksa in lahko poteka z ali brez spremljajočega vnetja ter je lahko lokaliziran ali razpršen. Fibrozni zunajcelični matriks ima pomembne biološke učinke na jetrne celice, kot tudi učinke na krvni pretok (13). Ta matriks predstavlja skupina makromolekul kot so kolagenski in nekolagenski glikoproteini, tkivni rastni faktorji, glikozaminoglikani, proteoglikani in tkivni proteini (14). Hepatične zvezdaste celice so glavni vir zunajceličnega matriksa v normalnih in fibrotičnih jetrih.

Jetrna fibroza se pojavi kot odgovor na kronično jetrno poškodbo, ne glede na vzrok. Najprej se pojavi v predelih, kjer je poškodba najmočnejša, še posebej v kroničnih vnetnih jetrnih boleznih, ki so povzročene z alkoholom ali virusno infekcijo. Veljalo je prepričanje, da je proces nepovraten, a obstajajo klinični in eksperimentalni dokazi, ki kažejo, da je proces dinamičen in dvosmeren, kjer je možno izboljšanje (15).

Proces se začne z aktivacijo zvezdastih celic. Verjetno so udeležene tudi Kupfferjeve celice, poškodovani hepatociti in aktivirani trombociti. Zvezdaste celice aktivirajo številni citokini in njihovi receptorji, reaktivni kisikovi intermedii ter ostali parakrini in avtokrini signali. Vnetne celice pripomorejo k fibrozi preko sekrecije citokinov (3).

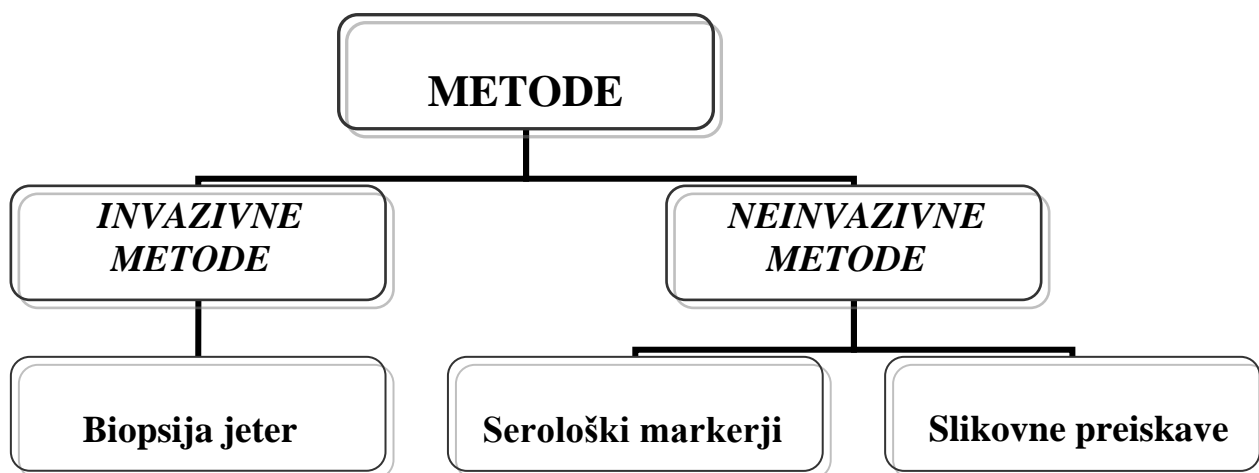
Zvezdaste celice prehajajo iz z vitaminom A polnih celic v proliferativne, fibrinogenične in kontraktilne miofibroblaste (15). V Dissejevem prostoru normalno tkivo nadomestita kolagen (prevladujeta tip I in III) in fibronektin. Kolagenaze (tkivne metaloproteinaze) lahko razgradijo ta kolagen, a so inhibirane s tkivnimi inhibitorji metaloproteinaz, ki so pri fibrozi jeter povišani (3).

Ko jetra postanejo fibrotična, celotna vsebnost kolagena v zunajceličnem matriksu naraste do vrednosti, ki so prisotne pri celjenju ran. Fibrotična jetra označuje stanje, ko prevladuje fibrilarni kolagen nad nefibrilarnimi komponentami zunajceličnega matriksa. Posledice, ki sledijo, so vidne v funkciji hepatocitov, zvezdastih celic in endotelijskih celic. To delno pojasnjuje sintetične in presnovne motnje pri bolnikih z napredovalo fibrozo. Gosto tkivo z aktivacijo zvezdastih celic vodi v izgubo hepatocitnih mikrovilijev in izginotja endotelijskih fenestracij, kar slabi prenos topljencev iz sinusoidov v hepatocite, kar še dodatno prispeva k motnjam (15).

Z napredovanjem bolezni nastajajo povezovalni tkivni mostički med portalnimi in centralnimi področji. Razširjenje tega procesa s tvorbo gostih pasov, ki obdajajo nodule hepatocitov, vodi v cirozo, ki pa je nepovratna (13).

### 1.6.2 Metode ocenjevanja jetrne fibroze

Spodnji diagram (Slika 2) prikazuje metode za določevanje fibroze v jetrih. Razdeljene so na invazivne in neinvazivne metode.



Slika 2: Diagram metod, s katerimi se določa prisotnost fibroze v jetrih

### **1.6.3 Biopsija jeter**

Proces predstavlja odstranitev majhnega vzorca jetrnega tkiva (16). Biopsija je odločilna pri opredelitvi in klasifikaciji vrste in stopnje jetrne okvare-gradusa nekroinflamatornih sprememb, stadija fibroze z določitvijo tipa in razširitve in pri kliničnem spremljanju bolnika, saj omogoča napoved nadaljnjega poteka bolezni po histomorfološki spremenljivosti jetrne okvare. Usmerja tudi izbiro ustreznega zdravljenja (2).

Lahko se izvede perkutano-z iglo skozi kožo, transvensko-preko krvnih žil ali direktno med abdominalno operacijo. Vzorec se pregleda pod mikroskopom in se lahko nadaljnje obdela z imunohistokemijo (16). Stebričast punkcijski vzorec jetrnega tkiva, ki omogoča zanesljivo diagnozo, je velik 10 do 20 mm in tako zajema le 1/50 000 jetrnega parenhima.

S histomorfološkim pregledom jetrnega tkiva odkrivamo zgradbo jeter in lokalizacijo ter obsežnost bolezenskega dogajanja v jetrih. Glede na potek bolezni opredelimo spremembe v akutne oziroma kronične okvare jeter, glede na neposredni morfološki izvor pa na hepatocelične in biliarne lezije. Predeli jetrnega tkiva, ki jih histomorfološko podrobno preiskujemo, so jetrni režnjiči in portalna polja (2).

#### **1.6.3.1 Slabosti biopsije jeter kot invazivne metode**

Jetrna biopsija je trenutno prva izbira za določevanje stopnje jetrne bolezni. Proces biopsije ima veliko omejitev kot so cena, obolevnost in umrljivost pacientov, različna histopatološka orodja za določevanje stopenj. Zaradi invazivnosti proces ni dobro sprejet s strani pacientov. Vzorec predstavlja le majhen del jeter in zato obstaja večja dovzetnost za vzorčne spremembe ter napake ocenjevalca, še posebej pri kroničnih jetrnih boleznih, kjer so patološke lezije neenakomerno razporejene v parenhimu (15). Na diagnostično natančnost lahko vpliva tudi vrsta igle, ki se uporablja v biopsiji. Obstaja visoka stopnja subjektivnosti v patološkem ocenjevanju vzorcev biopsije. Razviti so bili številni ocenjevalni sistemi določanja stopnje z namenom zmanjšati variabilnost med ocenjevalci (17).

Pogosteje uporabljeni sistemi so METAVIR, Ishak, Knodell. Ishak sistem je modificiran Knodell sistem, ki podaja fibrozo v stopnjah od 0 do 6. Knodell sistem ocenjuje količino brazgotinjenja od 0-ni fibroze do 4-ciroza (18).

METAVIR sistem je bil izdelan posebej za paciente s hepatitisom C. Ocenjuje aktivnost vnetja in stopnjo fibroze: 0-ni brazgotinjenja, 1-minimalno brazgotinjenje, 2-brazgotinjenje se razširja izven področij jeter, kjer so krvne žile, 3-mostična fibroza se razširja in povezuje z ostalimi fibrotičnimi predeli, 4-ciroza ali že razvito brazgotinjenje jeter (19).

Zaradi razvoja antifibrotičnih zdravil se zahteva natančnejše, ponovljivo in neagresivno ocenjevanje jetrne fibroze za spremljanje razvoja bolezni, odgovora na zdravljenje in kliničnih rezultatov (15).

Proces biopsije zagotavlja le statične informacije, medtem ko je jetrna fibroza dinamičen proces (20).

Zaradi omejitev biopsije je veliko zanimanje za razvoj manj invazivnih metod ocenjevanja jetrne fibroze na začetku procesa in pri spremljanju pacientov, ki se ne zdravijo oziroma se ne odzivajo na terapijo (21). Posebej pomembno je to za otroke, kjer biopsija v splošnem predstavlja večje tveganje in je manj sprejemljiva kot v odrasli dobi (22).

Neagresivni testi so vedno bolj natančni v identificiranju vzroka različnih jetrnih bolezni in razvitosti fibroze. Ti testi veliko obetajo in lahko zmanjšajo potrebo po biopsiji. Biopsija je še vedno potrebna, če laboratorijski testi in slikanje ne zadostujejo (23).

## 1.6.4 Fibrozni indeksi

Veliko število domnevnih serumskih markerjev se ocenjuje za določanje jetrne fibroze. Kljub dinamični naravi fibrogeneze so domnevni testi primerni za diagnosticiranje stopnje fibroze bolj kot za določevanje stopnje fibroznega napredka ali regresije (17). Idealni označevalci fibroze jeter bi morali biti jetrno specifični; neagresivni; enostavni za izvajanje; merljivi z občutljivimi, ponovljivimi in hitrimi metodami; serumski nivoji bi morali biti neodvisni od sprememb v jetrnih, renalnih in retikuloendotelnih funkcijah; sposobni odsevati proces fibroze, tkivnega nalaganja in odstranjevanja ter sposobni spremljanja napredovanja ali nazadovanja fibroze v naravnem poteku ali med zdravljenjem (14).

Serumske pokazatelje jetrne fibroze razdelimo v dve skupini: *indirektne*, ki odsevajo spremembe v jetrni funkciji, a ne odsevajo jetrnega metabolizma in *direktne*, ki merijo metabolizem zunajceličnega matriksa ter prispevajo k razumevanju molekularnega mehanizma, ki je udeležen v jetrni fibrogenezi. Direktni markerji niso komercialno dostopni in komponente niso takoj na voljo v vseh kliničnih laboratorijih (17, 23).

### 1.6.4.1 Indirektni markerji fibroze

Razviti so številni indeksi, ki imajo vključene kombinacije serumskih označevalcev. Ti indeksi so sestavljeni iz različnih markerjev, ki so vključeni v matematično formulo in za pacienta predstavljajo številčno oceno stopnje fibroze.

Nekateri indeksi so:

- *AST/ALT* razmerje (angl. AST/ALT ratio).
- *APRI* indeks, ki uporablja krvne vrednosti AST, število trombocitov in zgornjo mejo normalnega območja AST.
- *PGA index* za določanje alkoholne jetrne bolezni pri alkoholikih je kombinacija protrombinskega indeksa, gama-glutamiltransferaze in apolipoproteina A<sub>1</sub>.
- *Forns index* temelji na štirih spremenljivkah - starost, število trombocitov, nivo holesterola in gama-glutamiltransferaza.
- *FibroIndex* se izračuna iz števila trombocitov, AST in gama globulina.
- *FIB-4* vključuje starost, število trombocitov, AST in ALT.

- **NAFLD fibrosis score** je sestavljen iz šestih spremenljivk, to so starost, hiperglikemija, indeks telesne mase, število trombocitov, albumin in razmerje AST/ALT (17, 23).
- **FibroTest** in **FibroSure** predstavljata isto skupino biokemičnih označevalcev, le z različnimi imeni v Evropi in ZDA. Sem spadajo meritve  $\alpha_2$ -makroglobulina, haptoglobina, apolipoproteina A<sub>1</sub>, gama-glutamiltransferaze in celokupnega bilirubina. Te parametre kombinira s starostjo in s spolom pacienta. **ActiTest** je modifikacija FibroTest-a in vključuje še ALT, odseva pa hepatično fibrozo in nekroinflamatorno aktivnost.
- **FibroMAX** je kombinacija 5 testov: FibroTest, ActiTest, SteatoTest-določa jetrno steatozo, NashTest-določa nealkoholni steatohepatitis pri ljudeh, ki so predebeli, imajo inzulinsko rezistenco, diabetes ali hiperlipidemijo, AshTest-določa alkoholni steatohepatitis (17, 24).

#### 1.6.4.2 Direktni markerji fibroze

Ti zajemajo številne serumske in urinske označevalce, ki naj bi bili vključeni v kopičenje zunajceličnega matriksa. Nekateri markerji odsevajo napredovanje fibroze in nekateri nazadovanje fibroze, zato bi lahko bila možna dinamična ocena aktivnosti tkiva. Potencialni markerji fibroze vsebujejo produkte kolagenske sinteze ali razgradnje, encime, ki so vključeni v biosintezo ali razgradnjo tkiva, glikoproteine tkiva in proteoglikane/glikozaminoglikane. Noben ne ustreza popolnim kriterijem za idealni biomarker.

Med te označevalce spadajo hialuronska kislina, PIIINP (angleško procollagen type III amino-terminal peptide), kolagen tipa I in IV, laminin, metaloproteinaze in tkivni inhibitorji metaloproteinaz, YKL-40 glikoprotein, citokini (17).

#### 1.6.4.3 Kombinacije indirektnih in direktnih markerjev

Obstajajo tudi testi, ki kombinirajo direktne in indirektno markerje. Med njimi so tudi testi kot so FibroSpect (hialuronska kislina, tkivni inhibitor metaloproteinaz I in  $\alpha_2$ -makroglobulin), Hepascore (starost, spol, bilirubin, gama-glutamiltransferaza, hialuronska kislina in  $\alpha_2$ -makroglobulin), tudi SHASTA indeks (hialuronska kislina, AST in albumin) in drugi (25).

## 1.6.5 Slikovne preiskave

Radiološko določevanje jetrne fibroze z ultrazvokom, CT-jem ali magnetno resonanco je omejeno na paciente s cirozo in z njo povezanimi zapleti. Glavna naloga radiološkega slikanja je potrditev ciroze pri pacientih, kjer obstaja zanjo velik sum in se lahko dopolnjujejo v primerih, kjer so rezultati biopsije nedoločeni oziroma v nasprotju s kliničnim sumom.

### 1.6.5.1 Novejše metode

- *Prehodna elastografija*

Jetra, ki postajajo bolj fibrotična, so trša in manj elastična. Metoda se lahko uporablja v različnih jetrnih obolenjih, tudi pri hepatitisu B in C, alkoholni jetrni bolezni in nealkoholni zamaščenosti jeter (17).

Elastografija (metoda imenovana FibroScan) je neagresivna metoda ocenjevanja jetrne fibroze. Z merjenjem nizkofrekvenčnega zvočnega vala, ki potuje vzdolž jeter, ta test meri hitrost, s katero se zvočni valovi pomikajo in to je povezano s stopnjo jetrne fibroze. Gostejše kot je fibrozno tkivo, hitreje ti valovi potujejo.

Test je hiter in neboleč. Osnovni problem uporabe metode je, da se ne more izvajati pri pacientih, ki imajo ascites, prav tako tudi ne pri nosečnicah in pri pacientih pod osemnajstim letom starosti (26).

- *Magnetno resonančna elastografija (MRE)*

Ta oblika elastografije je prikazovalna metoda za merjenje togosti tkiva. Kombinira slikanje z magnetno resonanco z nizkofrekvenčnimi zvočnimi valovi, pri čemer se ustvarja vizualna slika ali elastogram elastičnosti organa. Metoda naj bi imela večjo občutljivost in natančnost pri diagnosticiranju jetrne fibroze na pacientih s kronično jetrno boleznijo v primerjavi s klasičnimi prikazovalnimi metodami (27).

## 2 NAMEN DELA

Pri različnih okvarah jeter prihaja do sprememb v koncentracijah biokemičnih parametrov. Te spremembe so lahko do določene mere specifične za posamezno obolenje. Diagnoze obolenj se lahko določajo na različne načine, a ker se v praksi uporabljajo predvsem invazivne metode, kot je biopsija jeter, so raziskovalci študije preusmerili v razvoj različnih neinvazivnih metod kot so slikovne preiskave in različni indeksi-izračuni.

V naši nalogi smo izmed neinvazivnih modelov določanja stopenj jetrne fibroze izbrali enega izmed izračunov-fibrozni indeks nealkoholne zamaščenosti jeter (angl. NAFLD fibrosis score), ki je sestavljen iz šestih spremenljivk. Te spremenljivke smo dobili iz kartotek pacientov, ki so bili razdeljeni v skupine glede na diagnosticirano bolezen, in jih vnesli v formulo.

Po izračunu indeksov vseh bolnikov in določitvi povprečnega indeksa za posamezno skupino smo skupine med seboj statistično primerjali. Z uvedbo tega fibroznega indeksa v skupine pacientov z jetrnimi obolenji smo želeli ugotoviti naslednje:

- *Ali se rezultati izračunanih fibroznih indeksov med različnimi skupinami pacientov značilno razlikujejo?*
  
- *Katere skupine se najbolj značilno razlikujejo?*



### 3 EKSPERIMENTALNI DEL

#### 3.1 OPIS PACIENTOV

V nalogo smo za izračun fibroznega indeksa vključili večje število pacientov, ki so bili leta 2009 hospitalizirani na Gastroenterološki kliniki v Ljubljani. Po pregledu kartotek pacientov, iz katerih smo dobili podatke za izračun indeksa, je bilo število pacientov, ki smo jim lahko izračunali fibrozni indeks, 136.

Vključili smo paciente s sedmimi različnimi jetrnimi boleznimi, in sicer z neopredeljeno cirozo, z alkoholno cirozo, s primarno biliarno cirozo, s kroničnim hepatitisom C, s kroničnim hepatitisom B, z alkoholnim hepatitisom in s holangitisom. Izključitvenih kriterijev za paciente nismo imeli, zato so bili vključeni v izračun tudi pacienti, ki so imeli encefalopatijo, edeme, krvavitve, hemokromatozo ali steatozo. Med njimi so bili tudi tisti, ki so jemali zdravila bodisi zaradi jetrne bolezni bodisi zaradi kakršne koli druge bolezni. Prav tako je bilo nekaj pacientov, ki so že bili obravnavani za transplantacijo jeter.

Število pacientov, pri katerih smo uspeli dobiti vse ustrezne podatke za izračun, je bilo bistveno manjše od začetnega števila pacientov, saj iz kartotek nismo uspeli pri vseh dobiti ustreznih podatkov.

Preglednica I predstavlja število pacientov v skupinah.

**Preglednica I: Število pacientov v skupinah**

Skupine pacientov	Število pacientov
<i>Neopredeljena ciroza</i>	<i>21</i>
<i>Alkoholna ciroza</i>	<i>89</i>
<i>Primarna biliarna ciroza</i>	<i>1</i>
<i>Kronični hepatitis C</i>	<i>1</i>
<i>Kronični hepatitis B</i>	<i>1</i>
<i>Alkoholni hepatitis</i>	<i>6</i>
<i>Holangitis</i>	<i>17</i>
<b>Skupaj</b>	<b>136</b>

Zaradi premajhnega števila pacientov pri primarni biliarni cirozi, kroničnem hepatitisu C in kroničnem hepatitisu B teh skupin po izračunu fibroznega indeksa nismo vključili v nadaljnjo analizo.

V Microsoft Excel dokumentu smo imeli tabele pacientov, ki so bili razdeljeni v sedem skupin, glede na diagnosticirano jetrno bolezen. Za vsakega pacienta posebej so bili podani število trombocitov v krvi, serumske koncentracije albumina, AST, ALT in letnica rojstva. Poleg teh podatkov je bilo potrebno dobiti tudi telesno višino, telesno težo in serumsko koncentracijo glukoze. Te vrednosti, nanašajo se na leto 2009, smo pridobili iz kartotek pacientov na Gastroenterološki kliniki.

Ko smo imeli v tabeli vse vrednosti, smo vnesli še enačbo za fibrozni indeks in ga izračunali za vsakega pacienta posebej. Od sedmih skupin so bile štiri skupine tako velike, da smo lahko izvedli nadaljnjo analizo. Tako smo izvedli primerjavo indeksov na 133 pacientih.

Analizirali smo vrednosti spremenljivk v posameznih skupinah, tako da smo v programu Excel izračunali maksimalno, minimalno in povprečno vrednost spremenljivke.

Nadaljnja analiza je temeljila na primerjavi povprečnih vrednosti fibroznih indeksov med skupinami. To smo izvedli v programu SPSS 17.0. Uporabili smo enostransko ANOVO, da smo lahko primerjali povprečne vrednosti indeksov. Izvedli smo še post hoc test Bonferroni, da bi ugotovili, pri katerih skupinah prihaja do značilnih razlik.

## 3.2 METODA

### 3.2.1 Fibrozni indeks nealkoholne zamaščenosti jeter

Raziskovalci pod vodstvom *Paula Angulo* so izdelali neinvaziven sistem (angl. NAFLD fibrosis score), ki določa že razvito jetrno fibrozo pri pacientih z nealkoholno zamaščenostjo jeter. Sestavljajo ga klinični in laboratorijski podatki, ki so pridobljeni rutinsko in so takoj na voljo. Omogoča razlikovanje med pacienti z že razvito oziroma napredovalo fibrozo in brez razvite fibroze, ki imajo nealkoholno zamaščenost jeter.

Študija je izvedena na 733 pacientih z diagnosticirano nealkoholno zamaščenostjo jeter med leti 2000 in 2003, na katerih je bila opravljena biopsija. Za vsakega pacienta so pridobljeni demografski, klinični in laboratorijski podatki. Za tvorbo modela, ki določa razvito jetrno fibrozo so uporabljeni podatki 480 pacientov. Model je testiran na podatkih preostalih 253 pacientov.

Ugotovljeno je, da so starost, hiperglikemija, indeks telesne mase, število trombocitov, albumin in AST/ALT razmerje neodvisni pokazatelji razvite fibroze jeter. Ti faktorji so vključeni v model, ki predstavlja fibrozni indeks nealkoholne zamaščenosti jeter.

Uvedeni sta mejni vrednosti za določitev prisotnosti in odsotnosti signifikantne fibroze:

- spodnja mejna vrednost  $-1,455$ , ki izključuje prisotnost že razvite fibroze in
- zgornja mejna vrednost  $0,676$ , ki napove prisotnost že razvite fibroze.

Obe mejni vrednosti sta po podatkih te študije imeli visoko natančnost v napovedovanju oziroma izključevanju prisotnosti že razvite fibroze.

Avtorji poročajo, da bi se biopsiji jeter lahko izognili pri 75% vseh pacientov te raziskave. Samo 25% pacientov, pri katerih z indeksom ni mogoče določiti resnosti fibroze, bi potrebovalo biopsijo jeter.

V zaključku navajajo, da lahko ta fibrozni indeks natančno napove prisotnost ali odsotnost že razvite fibroze pri nealkoholni zamaščenosti jeter, pri čemer bi se pri veliki večini pacientov izognili biopsiji. Potrebno bi bilo določiti, ali bi dodatek serumskih označevalcev fibroze oziroma slikovnih metod povečal diagnostično natančnost indeksa (28).

<sup>1</sup>Formula za fibrozni indeks, ki temelji na šestih spremenljivkah je:

$$\begin{aligned} \text{Fibrozni indeks nealkoholne zamaščenosti jeter} = & -1,675 + 0,037 \times \text{starost (leta)} \\ & + 0,094 \times \text{ITM (kg/m}^2\text{)} + 1,13 \times \text{MBG/Diabetes (ja=1, ne=0)} + 0,99 \times \text{AST/ALT} \\ & - 0,013 \times \text{trombociti (x10}^9\text{/l)} - 0,66 \times \text{albumin (g/dl)} \end{aligned}$$

- **Starost**

Starost vsakega pacienta je določena v letih. Podatke o letnici rojstva smo vzeli iz kartotek pacientov. Glede na letnico rojstva smo nato določili starost pacienta v letu 2009.

- **Indeks telesne mase**

Indeks telesne mase ocenjuje čezmerno telesno maso in debelost. Določa ga razmerje med telesno maso in kvadratom višine in ga izračunamo v kg/m<sup>2</sup>.

$$\text{ITM} = \text{telesna teža (kg)} / (\text{telesna višina (m)})^2$$

- **MBG/Diabetes**

Mejna bazalna glikemija (MBG) je pogosta glikemična motnja v splošni populaciji in se smatra kot prediabetes. Stanje je definirano kot nenormalna plazemska koncentracija glukoze na tešče, ki je  $\geq 6,1$  mmol/l in  $< 7,0$  mmol/l. Po številnih študijah se je ADA (American Diabetes Association) odločila znižati prag na  $\geq 5,6$  mmol/l in  $< 7,0$  mmol/l (29).

---

<sup>1</sup> Originalna enačba je: NAFLD fibrosis score= -1,675 + 0,037 X age (years) + 0,094 X BMI (kg/m<sup>2</sup>) + 1,13 X IFG/Diabetes (yes=1, no=0) + 0,99 X AST/ALT ratio - 0,013 X platelet (x10<sup>9</sup>/l) - 0,66 X albumin (g/dl) (28); age=starost, BMI=ITM=indeks telesne mase, IFG=Impaired fasting glucose/glycemia=Mejna bazalna glikemija (MBG), platelet=trombociti.

Sladkorna bolezen oziroma diabetes je kronična presnovna motnja, za katero je značilna povečana koncentracija glukoze v krvi (30). Svetovna zdravstvena organizacija jo opredeljuje kot stanje kronične hiperglikemije. Po dogovoru ima sladkorno bolezen tisti, katerega krvni sladkor na tešče je stalno 7,0 mmol/l ali več oziroma prek 11,1 mmol/l dve uri po obroku ali po obremenitvi s 75 g glukoze v oralnem glukoznem tolerančnem testu (31).

Avtorji indeksa določajo hiperglikemijo kot koncentracijo glukoze na tešče  $\geq 110$  mg/dl ali predhodno diagnosticiran diabetes tipa 2. Prisotnost diabetesa je definirana kot koncentracija glukoze na tešče  $\geq 126$  mg/dl ali zdravljenje z antidiabetiki (28).

Iz kartotek pacientov smo dobili koncentracije glukoze v krvi v enotah mmol/l za določen datum v letu 2009. V enačbi za izračun indeksa se ne uporablja koncentracija glukoze. V kolikor je pacient imel koncentracijo glukoze enako ali več kot 6,1 mmol/l, smo MBG/Diabetes definirali kot vrednost 1, v kolikor pa je bila pacientova koncentracija glukoze v krvi pod 6,1 mmol/l pa je bila vrednost MBG/Diabetes 0.

- **AST/ALT**

Razmerje AST/ALT se izračuna tako, da se vrednost koncentracije AST deli z vrednostjo koncentracije ALT. Originalna enačba fibroznega indeksa uporablja mednarodne enote U/L (Units per liter) za koncentracije aminotransferaz, mi pa smo imeli enote  $\mu$ kat/l. Pretvarjanje enot ni bilo potrebno, saj je vrednost razmerja ne glede na enote enaka, zato smo računali kar z enotami  $\mu$ kat/l.

- **Trombociti in albumin**

V enačbi se uporabljajo vrednosti trombocitov (krvne ploščice), ki se podajajo kot število trombocitov  $\times 10^9$  v litru krvi.

Pri biokemičnih preiskavah se vrednosti albumina v serumu lahko podajajo v enotah g/l. V teh enotah smo imeli podane koncentracije albumina. Enačba uporablja enote g/dl, zato smo za pretvorbo koncentracij iz g/l v g/dl vrednosti koncentracij delili z 10.

Izvedenih je bilo tudi že nekaj raziskav na področju uporabe tega indeksa. Neka študija na 331 pacientih je imela namen določiti diagnostično uporabnost fibroznega indeksa patološko debelih pacientov s povišano in normalno koncentracijo ALT. Lastnosti pacientov te raziskave se razlikujejo v številnih demografskih in kliničnih značilnostih od populacije, na kateri je bil indeks razvit. Postavili so sklep, ki omenja, da bi lahko bil fibrozni indeks nealkoholne zamaščenosti jeter uporaben neinvaziven pristop v izključevanju signifikantne in že razvite fibroze pri patološko debelih pacientih (32).

Izvedena je bila tudi raziskava na 158 patološko debelih pacientih, ki so prestali operacijo zmanjševanja telesne teže. Velja, da indeksi  $>0,676$  kažejo razvito fibrozo, indeksi  $<-1,455$  pa njeno odsotnost. 16% pacientov je imelo indeks med mejnima vrednostima in pri teh ni možno ugotoviti, ali imajo oziroma nimajo razvite fibroze. Namen študije je bil oceniti fibrozni indeks v skupini patološko debelih pacientov, ki so prestali omenjeno operacijo. Rezultati kažejo, da je prisotnost razvite fibroze diagnosticirana z dobro natančnostjo, medtem ko je izključitev prisotnosti razvite fibroze določena z visoko natančnostjo. V zaključku navajajo, da lahko ta fibrozni indeks natančno napove prisotnost oziroma odsotnost razvite fibroze v skupini pacientov, ki so prešli prej omenjeno operacijo (33).

Neka druga raziskava na 88 pacientih, ki so prešli operacijo zmanjševanja telesne teže ugotavlja, da ta sistem dovoljuje identifikacijo pacientov brez razvite fibroze, a ne more napovedati, kdo ima prisotno razvito fibrozo. V zaključku navajajo, da so potrebne nadaljnje študije za validacijo tega indeksa v različnih populacijah debelih pacientov in mogoče bi bilo potrebno spremeniti tudi nekatere parametre v formuli glede na različnost populacij, z namenom izboljšanja uporabnosti tega indeksa (34).

## Nealkoholna zamaščenosť jeter

Bolezen je vedno pogostejši vzrok kroničnih jetrnih bolezní po svetu. Obsega spekter bolezní, od benigne jetrne steatoze do nealkoholnega steatohepatitisa z vnetjem in jetrno cirozo. Benigna steatoza brez vnetja predstavlja majhno verjetnost za napredovanje bolezní, medtem ko je prisotnost vnetja napoved za napredovanje do razvite fibroze. Nealkoholni steatohepatitis lahko napreduje v cirozo in z njo povezanimi zapleti, tudi jetrnocelični rak.

Izraz 'nealkoholna' pomeni, da se bolezen pojavlja pri ljudeh, ki ne uživajo velikih količin alkohola. Pri steatozi gre za nalaganje maščob-trigliceridov v majhne žepke znotraj jetrnih celic. To nalaganje maščob ni enako kot pri maščobnih celicah-adipocitih, ki sestavljajo telesno maščevje. Vnetne celice pri steatohepatitisu lahko uničijo jetrne celice.

Vzroki za razvoj bolezní so lahko primarni (oslabljena toleranca za glukozo, debelost, hipertenzija, hipertrigliceridemija, nizek HDL) ali sekundarni (toksini, učinkovine, hitra izguba telesne teže, hipotiroidizem, parenteralna prehrana in drugi).

Obstaja veliko dokazov, da naj bi bila bolezen povezana s stanjem, ki se imenuje inzulinska rezistenca. Pri tem stanju so motene signalne poti, ki vzdržujejo sporočila med inzulinom in njegovimi tarčnimi celicami. Posledica je, da je telo odporno na učinke inzulina. Stanje vodi do sprememb v metabolizmu glukoze in maščob v jetrih, mišicah in maščobnih celicah. Posledica je povečano nalaganje trigliceridov v jetrne celice.

Raziskave so pokazale, da se bolezen pojavlja pri obeh spolih, v vseh etničnih in starostnih skupinah, vključno pri otrocih. Večina bolnikov je asimptomatičnih. Simptomi so nezanesljivi, nespecifični in niso povezani s histološko resnostjo bolezní. Najpogostejši simptom je utrujenost.

Klinična diagnoza bolezní temelji na prisotnosti transaminitisa in maščobnih spremembah jeter na ultrazvoku. Za diagnozo primarne bolezní je potrebno izključiti ostale jetrne bolezní, še posebej tiste, ki so povezane z alkoholom. Bolezen je lahko prisotna skupaj z ostalimi jetrnimi boleznimi, kot sta kronični hepatitis C in hepatitis B.

Pri večini bolnikov sta zvišana encima AST in ALT (ALT je višja kot AST). Bilirubin in alkalna fosfataza sta normalna, gama-glutamiltanspeptidaza je zmerno povišana, serumski feritin je lahko močno povečan. Nenormalni biokemijski testi, ki so povezani z inzulinsko rezistenco, vključujejo povečane LDL, trigliceride in krvni sladkor ter znižan HDL.

Za diagnozo se preučujejo tudi neinvazivne metode-fibrozni indeksi, elastografija. Prisotnost maščob v jetrih se določa ultrazvočno, računalniškotomografsko in magnetnoresonančno.

Pri postavljanju diagnoze so pomembni sledeči kriteriji: klinični ali biokemijski znaki inzulinske rezistence, kronično zvišana ALT, znaki zamaščenosti jeter na ultrazvoku in izključitev ostalih vzrokov povišane ALT in zamaščenosti jeter. Samo biopsija jeter lahko postavi končno diagnozo in določi resnost stanja.

Možnosti zdravljenja so lahko nefarmakološke-sprememba življenjskega stila (dieta, telovadba ali kombinacija obeh), operacija (tudi presaditev jeter), ali farmakološke-zdravila za zmanjševanje telesne teže, zdravila za zdravljenje inzulinske rezistence, hepatoprotektivna zdravila (antioksidanti, ursodeoksiholična kislina in drugi) (35, 36).



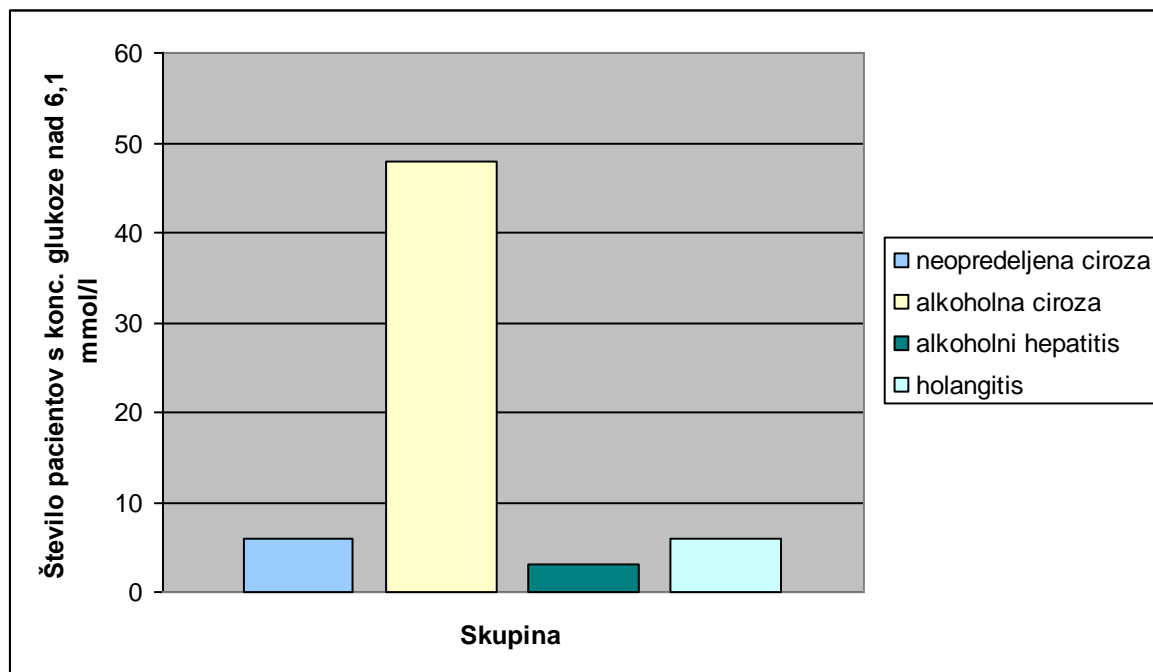
## 4 REZULTATI

### 4.1 IZRAČUN PARAMETROV V SKUPINAH

Za prikaz lastnosti in vrednosti parametrov, ki smo jih potrebovali za izračuna indeksa smo uporabili program Excel. Določili smo najnižje, najvišje in povprečne vrednosti teh parametrov. Povprečne vrednosti smo nato grafično prikazali. Pri opisovanju smo podali tudi število pacientov znotraj skupin, ki so imeli povišano koncentracijo glukoze.

#### ▪ *MBG/Diabetes*

Število pacientov, ki so imeli koncentracijo glukoze večjo ali enako 6,1 mmol/l, je bilo najvišje v skupini alkoholne ciroze, in sicer 48. Ta skupina je bila tudi najštevilčnejša. Pri neopredeljeni cirozi je bilo teh pacientov le 6 od 21. Podobno je bilo pri holangitisu, saj je bilo število pacientov s povišano koncentracijo glukoze 6 od 17. Najmanj je bilo pacientov s povišano koncentracijo glukoze v najmanjši skupini, in sicer pri alkoholnem hepatitisu, bili so samo 3 od 6. Slika 3 prikazuje število pacientov s koncentracijo glukoze enako ali večje od 6,1 mmol/l znotraj skupin.



Slika 3: Prikaz števila pacientov s koncentracijo glukoze nad 6,1 mmol/l v posameznih skupinah

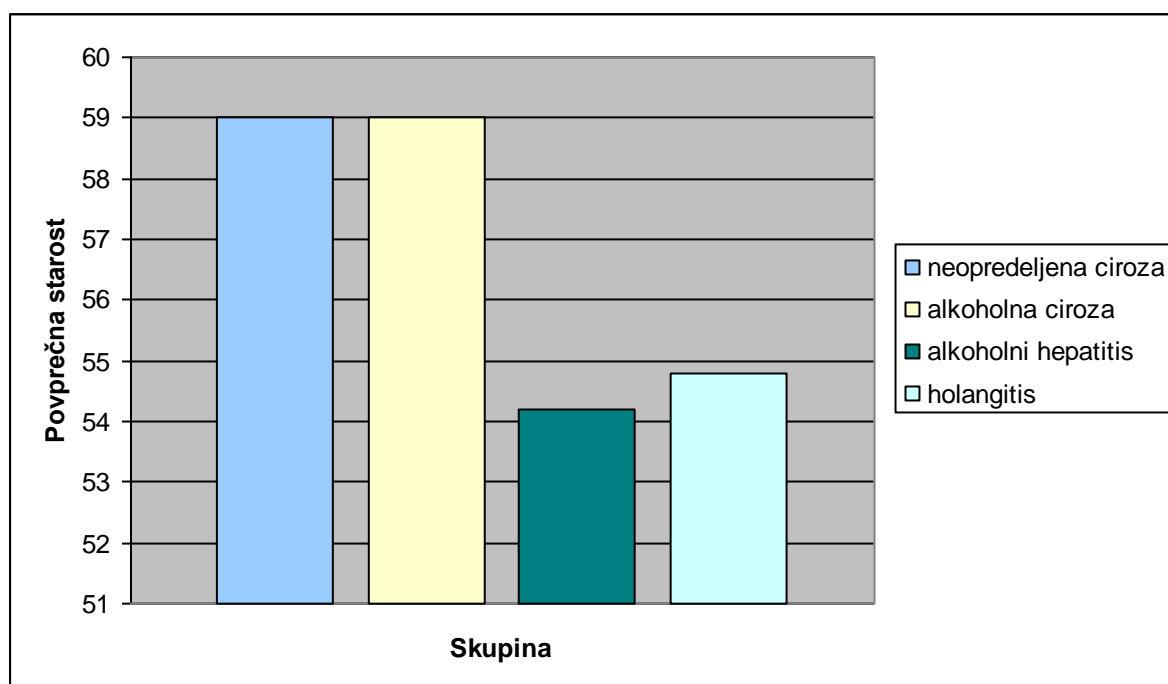
- **Starost**

Starost pacientov vseh skupin se je gibala med 25 in 90 let. Minimalne in maksimalne starosti pacientov v posameznih skupinah so predstavljene v preglednici II.

**Preglednica II: Minimalna in maksimalna starost v skupinah**

<i>Skupina</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maksimum</i>
<i>Neopredeljena ciroza</i>	<i>31 let</i>	<i>80 let</i>
<i>Alkoholna ciroza</i>	<i>38 let</i>	<i>78 let</i>
<i>Alkoholni hepatitis</i>	<i>48 let</i>	<i>63 let</i>
<i>Holangitis</i>	<i>25 let</i>	<i>90 let</i>

Največjo povprečno starost smo izračunali v skupinah z alkoholno cirozo in neopredeljeno cirozo, bila pa je 59,0 let. Skupini z alkoholnim hepatitisom in holangitisom sta imeli manjšo povprečno starost, za alkoholni hepatitis 54,2 leti in za holangitis 54,8 let. Pri alkoholnem hepatitisu je bil namreč razpon med najnižjo in najvišjo starostjo najmanjši, saj je bila minimalna starost 48 let in maksimalna starost 63 let. Pacienti s holangitisom pa so imeli največji razpon med minimalno in maksimalno starostjo, saj je bila njihova minimalna starost nižja v primerjavi s pacienti drugih skupin in njihova maksimalna starost tudi višja glede na ostale skupine. Slika 4 nam prikazuje povprečno starost v vsaki skupini.



**Slika 4: Prikaz povprečnih starosti pacientov v posameznih skupinah**

- **Indeks telesne mase**

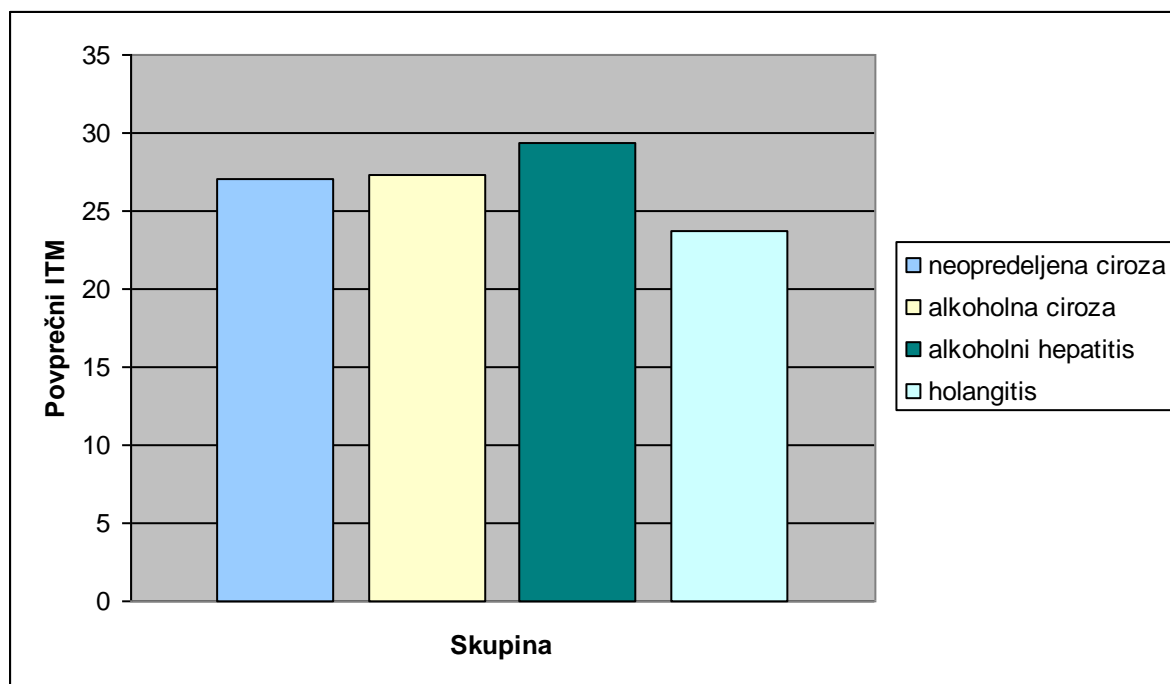
ITM pacientov je obsegal vrednosti od 15,47 kg/m<sup>2</sup>, kar je bila najnižja vrednost ITM med vsemi skupinami in smo jo izračunali za skupino s holangitisom, do 49,99 kg/m<sup>2</sup>, ki je bila najvišja vrednost za ITM, in sicer v skupini alkoholne ciroze. Naslednja preglednica predstavlja minimalne in maksimalne vrednosti ITM v posameznih skupinah.

**Preglednica III: Minimalni in maksimalni ITM v skupinah**

<i>Skupina</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maksimum</i>
<i>Neopredeljena ciroza</i>	<i>18,71 kg/m<sup>2</sup></i>	<i>45,01 kg/m<sup>2</sup></i>
<i>Alkoholna ciroza</i>	<i>17,02 kg/m<sup>2</sup></i>	<i>49,99 kg/m<sup>2</sup></i>
<i>Alkoholni hepatitis</i>	<i>21,09 kg/m<sup>2</sup></i>	<i>46,77 kg/m<sup>2</sup></i>
<i>Holangitis</i>	<i>15,47 kg/m<sup>2</sup></i>	<i>33,39 kg/m<sup>2</sup></i>

Največji povprečni ITM je bil v skupini pacientov z alkoholnim hepatitisom (29,32 kg/m<sup>2</sup>), medtem ko je najmanjšo povprečno vrednost dosegel ITM v skupini pacientov s holangitisom (23,71 kg/m<sup>2</sup>). Med skupinama z neopredeljeno cirozo in alkoholno cirozo v povprečni vrednosti indeksa telesne mase ni velikega odstopanja-povprečna ITM sta bila 27,06 kg/m<sup>2</sup> in 27,35 kg/m<sup>2</sup>.

Slika 5 prikazuje povprečne vrednosti ITM v posameznih skupinah.



**Slika 5: Prikaz povprečnih ITM v posameznih skupinah**

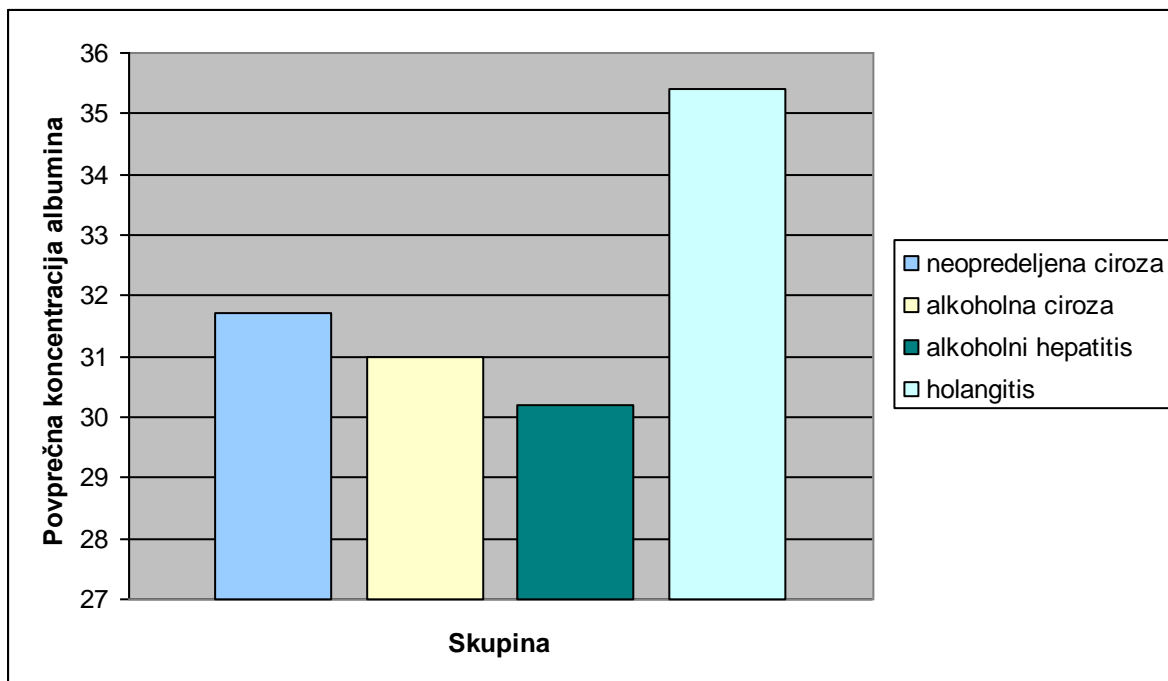
- **Albumin**

Koncentracije albumina v serumu med štirimi skupinami so se gibale med 18 g/l, kar je bila najnižja koncentracija določena pri alkoholni cirozi, in 51 g/l, kar je predstavljalo najvišjo koncentracijo v skupini neopredeljene ciroze in holangitisa. Preglednica IV prikazuje najnižje in najvišje koncentracije albumina v posameznih skupinah.

**Preglednica IV: Minimalna in maksimalna konc. albumina v skupinah**

<i>Skupina</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maksimum</i>
<i>Neopredeljena ciroza</i>	<i>22 g/l</i>	<i>51 g/l</i>
<i>Alkoholna ciroza</i>	<i>18 g/l</i>	<i>49 g/l</i>
<i>Alkoholni hepatitis</i>	<i>25 g/l</i>	<i>38 g/l</i>
<i>Holangitis</i>	<i>25 g/l</i>	<i>51 g/l</i>

Najvišjo povprečno koncentracijo albumina v serumu, 35,4 g/l, smo izračunali v skupini holangitisa. Za neopredeljeno cirozo je bila ta koncentracija 31,7 g/l, kar je nekoliko višje od alkoholne ciroze, kjer je merila 31,0 g/l. Med skupinami je alkoholni hepatitis imel najnižjo povprečno koncentracijo albumina, 30,2 g/l. Slika 6 prikazuje povprečne koncentracije albumina vseh štirih skupin. Razvidno je, da z najvišjim stolpec izstopa holangitis, najnižji stolpec pa ima alkoholni hepatitis.



**Slika 6: Prikaz povprečnih koncentracij albumina v posameznih skupinah**

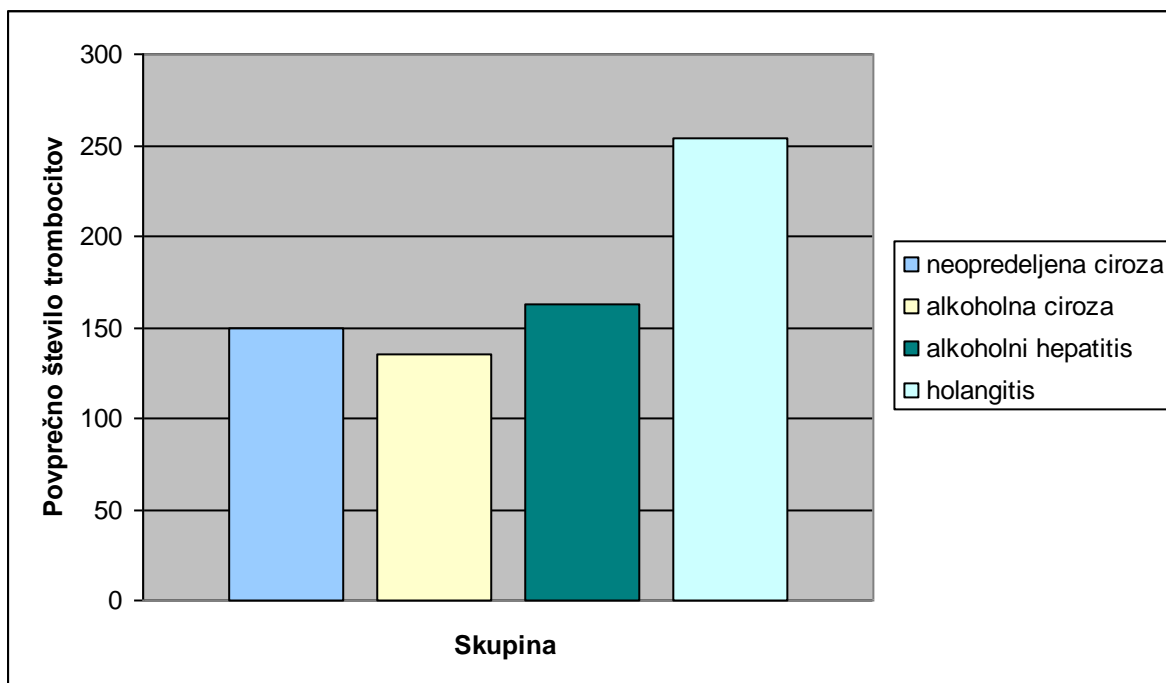
- **Število trombocitov**

Najnižje število trombocitov med skupinami je bilo  $4 \times 10^9/l$  pri alkoholni cirozi, medtem ko je bilo najvišje število trombocitov  $427 \times 10^9/l$  pri holangitisu. V naslednji preglednici so izpisana najnižja in najvišja števila trombocitov znotraj posameznih skupin.

**Preglednica V: Minimalno in maksimalno število trombocitov v skupinah**

<i>Skupina</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maksimum</i>
<i>Neopredeljena ciroza</i>	<i>55 (<math>\times 10^9/l</math>)</i>	<i>307 (<math>\times 10^9/l</math>)</i>
<i>Alkoholna ciroza</i>	<i>4 (<math>\times 10^9/l</math>)</i>	<i>397 (<math>\times 10^9/l</math>)</i>
<i>Alkoholni hepatitis</i>	<i>80 (<math>\times 10^9/l</math>)</i>	<i>225 (<math>\times 10^9/l</math>)</i>
<i>Holangitis</i>	<i>94 (<math>\times 10^9/l</math>)</i>	<i>427 (<math>\times 10^9/l</math>)</i>

Najnižje povprečje- $134,8 \times 10^9/l$  je bilo izračunano pri alkoholni cirozi, ki na grafu (Slika 7) predstavlja najnižji stolpec. Najvišje povprečje je predstavljal holangitis,  $254,2 \times 10^9/l$ . Stolpec te skupine je tudi najvišji na Sliki 7. Vmes sta bila alkoholni hepatitis s  $163,0 \times 10^9/l$  in neopredeljena ciroza s  $149,8 \times 10^9/l$ .



**Slika 7: Prikaz povprečnega števila trombocitov v posameznih skupinah**

- *Aspartat aminotransferaza*

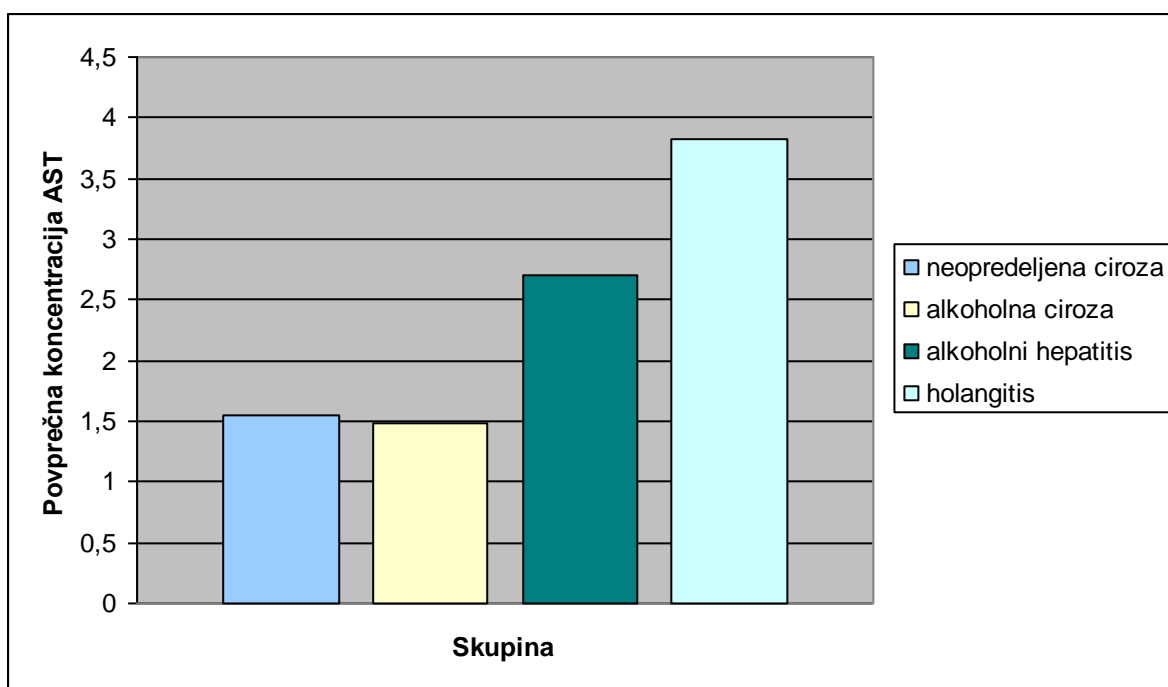
Med pacienti štirih skupin je bila najnižja koncentracija AST 0,25  $\mu\text{kat/l}$ . Maksimalna koncentracija AST med vsemi pacienti pa je merila 38,60  $\mu\text{kat/l}$ . Vse najnižje in najvišje koncentracije AST so predstavljene v preglednici VI.

**Preglednica VI: Minimalna in maksimalna koncentracija AST**

<i>Skupina</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maksimum</i>
<i>Neopredeljena ciroza</i>	<i>0,38 <math>\mu\text{kat/l}</math></i>	<i>4,55 <math>\mu\text{kat/l}</math></i>
<i>Alkoholna ciroza</i>	<i>0,25 <math>\mu\text{kat/l}</math></i>	<i>6,66 <math>\mu\text{kat/l}</math></i>
<i>Alkoholni hepatitis</i>	<i>1,47 <math>\mu\text{kat/l}</math></i>	<i>4,87 <math>\mu\text{kat/l}</math></i>
<i>Holangitis</i>	<i>0,32 <math>\mu\text{kat/l}</math></i>	<i>38,60 <math>\mu\text{kat/l}</math></i>

Med vsemi skupinami je bila najvišja povprečna koncentracija AST pacientov v skupini s holangitisom, bila je 3,83  $\mu\text{kat/l}$ . Najnižje povprečje koncentracije je bilo pri pacientih z alkoholno cirozo, 1,49  $\mu\text{kat/l}$ . Pri neopredeljeni cirozi je bilo to povprečje nekoliko višje, in sicer 1,55  $\mu\text{kat/l}$ . Za alkoholni hepatitis je bila ta koncentracija 2,71  $\mu\text{kat/l}$ .

Skupina holangitisa na Sliki 8 najbolj odstopa v primerjavi z ostalimi skupinami, saj najvišji stolpec te skupine predstavlja najvišjo povprečno koncentracijo AST. Nižja je ta koncentracija v skupini z alkoholnim hepatitisom, ki ima nekoliko nižji stolpec. Večjih razlik med povprečnima koncentracijama pri neopredeljeni cirozi in alkoholni cirozi ni bilo.



Slika 8: Prikaz povprečnih koncentracij AST v posameznih skupinah

- *Alanin aminotransferaza*

Minimalna koncentracija ALT je merila 0,13  $\mu\text{kat/l}$ , maksimalna koncentracija ALT med vsemi skupinami je bila 26,55  $\mu\text{kat/l}$ . Najnižje in najvišje koncentracije ALT so predstavljene v preglednici VII.

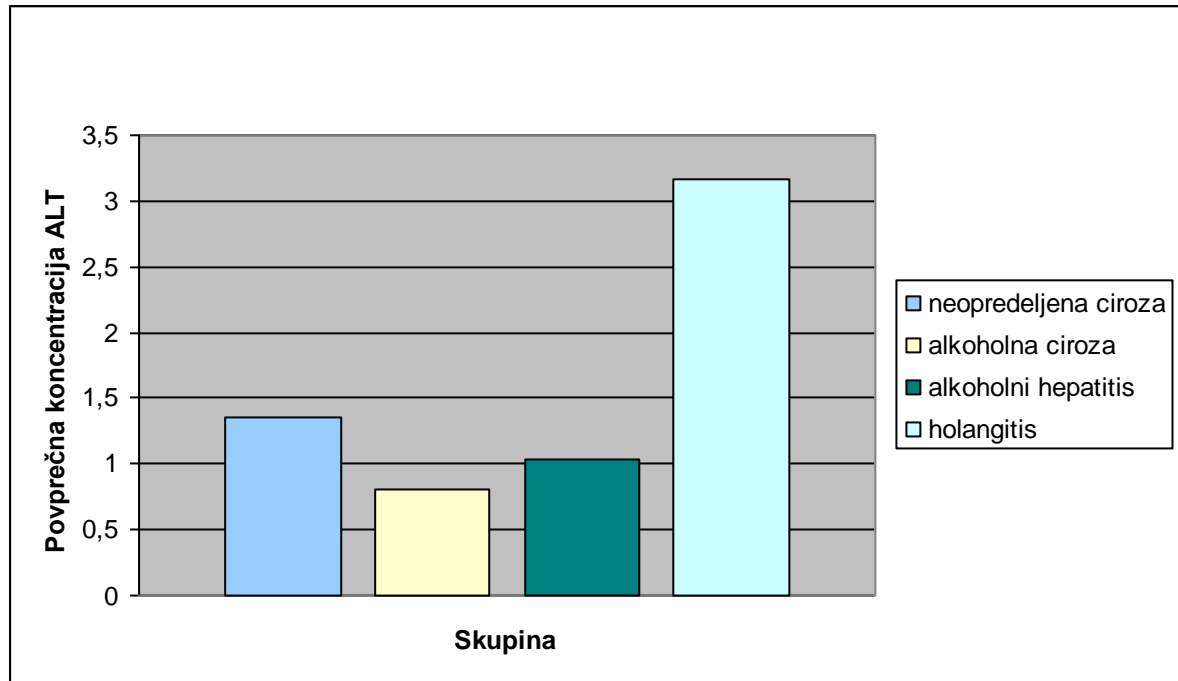
**Preglednica VII: Minimalna in maksimalna koncentracija ALT**

<i>Skupina</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maksimum</i>
<i>Neopredeljena ciroza</i>	<i>0,26 <math>\mu\text{kat/l}</math></i>	<i>4,79 <math>\mu\text{kat/l}</math></i>
<i>Alkoholna ciroza</i>	<i>0,16 <math>\mu\text{kat/l}</math></i>	<i>4,52 <math>\mu\text{kat/l}</math></i>
<i>Alkoholni hepatitis</i>	<i>0,43 <math>\mu\text{kat/l}</math></i>	<i>2,46 <math>\mu\text{kat/l}</math></i>
<i>Holangitis</i>	<i>0,13 <math>\mu\text{kat/l}</math></i>	<i>26,55 <math>\mu\text{kat/l}</math></i>

Maksimalna povprečna koncentracija ALT je bila določena za skupino s holangitisom in je merila 3,16  $\mu\text{kat/l}$ , sledila je skupina z neopredeljeno cirozo 1,35  $\mu\text{kat/l}$ , alkoholni hepatitis z 1,03  $\mu\text{kat/l}$  in alkoholna ciroza z najnižjo povprečno koncentracijo ALT 0,80  $\mu\text{kat/l}$ .

Na naslednji sliki, ki prikazuje povprečne koncentracije ALT v posameznih skupinah, ima najvišji stolpec skupina holangitisa.

Ob tem je razvidno, da poleg povprečij AST, števila trombocitov in koncentracije albumina, tudi tukaj najvišje povprečje dosega prav skupina s holangitisom.



**Slika 9: Prikaz povprečnih koncentracij ALT v posameznih skupinah**



## 4.2 STATISTIČNA PRIMERJAVA INDEKSOV

Vse vrednosti izračunanih fibroznih indeksov za skupine pacientov z neopredeljeno cirozo, z alkoholno cirozo, z alkoholnim hepatitisom in s holangitisom smo prenesli iz programa Excel v SPSS 17.0. Statistični program je izračunal povprečne vrednosti fibroznih indeksov za posamezno skupino. Izvedli smo primerjavo povprečnih indeksov med skupinami, tako da smo uporabili statistični test enostranska ANOVA. Nato smo uporabili še Bonferroni post hoc test. Uporabili smo stopnjo značilnosti 0,05.

### 4.2.1 Opisna statistika

V preglednici VIII so predstavljeni rezultati opisne statistike, povprečni fibrozni indeks v vsaki od štirih skupin, variiranje indeksa znotraj skupine opisuje standardni odklon, podan je tudi 95%-ni interval zaupanja za povprečni fibrozni indeks v vsaki skupini, ter najmanjši in največji fibrozni indeks.

**Preglednica VIII: Izpis opisne statistike za vsako skupino, ki prikazuje število pacientov v vsaki skupini (N), povprečni fibrozni indeks znotraj skupin (Mean), standardni odklon (Std. Deviation), 95%-ni interval zaupanja za povprečne indekse v skupinah (95% Confidence Interval for Mean) ter najnižjo (Minimum) in najvišjo (Maximum) vrednost indeksa v posameznih skupinah.**

Descriptives								
NAFLD fibrosis score								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
neopredeljena ciroza	21	<b>,81</b>	1,836	,401	-,02	1,65	-3	4
alkoholna ciroza	89	<b>1,94</b>	1,672	,177	1,59	2,29	-5	6
alkoholni hepatitis	6	<b>2,73</b>	1,107	,452	1,56	3,89	1	5
holangitis	17	<b>-1,46</b>	2,202	,534	-2,60	-,33	-5	2
Total	133	1,36	2,097	,182	1,00	1,72	-5	6

Med povprečnimi fibroznimi indeksi najbolj izstopa povprečni indeks skupine s holangitisom, saj ima negativno vrednost  $-1,46$ . Najvišji povprečni fibrozni indeks je imela skupina alkoholnega hepatitisa in vrednost je bila  $2,73$ . Pozitivni sta bili tudi vrednosti povprečnega indeksa skupin z alkoholno cirozo in neopredeljeno cirozo, in sicer  $1,94$  in  $0,81$ .

Fibrozni indeksi pacientov v skupinah z neopredeljeno cirozo, z alkoholno cirozo in s holangitisom so bili tako v območju negativnih kot v območju pozitivnih vrednosti. Pri teh treh skupinah so bile najnižje vrednosti indeksov negativne, to pomeni, da so imele negativen predznak. Vsi indeksi pacientov alkoholnega hepatitisa so bili v območju pozitivnih vrednosti.

Narejen je bil tudi Levenejev statistični test homogenosti varianc (preglednica IX). Test je potreben za nadaljnjo analizo varianc. Z njim smo potrdili enakost varianc ( $p=0,091 > 0,05$ ).

**Preglednica IX: Izpis rezultatov Levene testa homogenosti varianc s  $p=0,091$  (Sig.), ki dokazuje enakost varianc med štirimi skupinami.**

Test of Homogeneity of Variances			
NAFLD fibrosis score			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2,201	3	129	<b>,091</b>

## 4.2.2 Anova

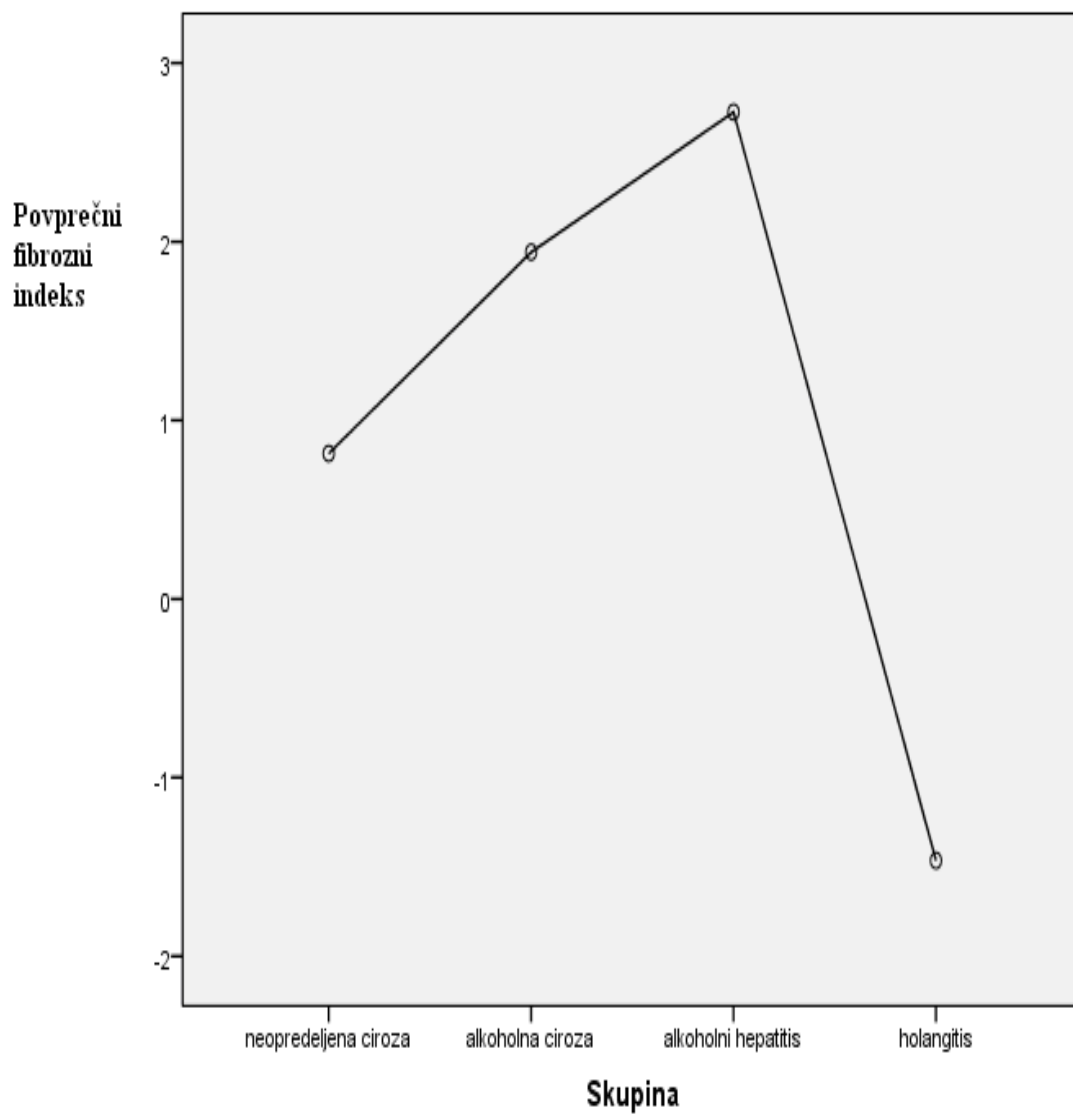
Analizo variance oziroma statistični test – enostranska analiza variance (angl. one-way ANOVA) uporabljamo, kadar analiziramo značilnost razlik med povprečnimi vrednostmi za več kot dva vzorca, vzorci pa so med seboj neodvisni.

Naslednja preglednica nam s stopnjo tveganja  $1,23 \times 10^{-10}$  ( $p = 1,23 \times 10^{-10} < 0,05$ ) pove, da se povprečne vrednosti fibroznih indeksov štirih skupin pacientov z jetrnimi boleznimi neopredeljena ciroza, alkoholna ciroza, alkoholni hepatitis in holangitis značilno razlikujejo.

**Preglednica X: Izpis rezultatov testa ANOVA s  $p=1,23 \times 10^{-10}$  (Sig.), ki dokazuje značilno razliko med povprečnimi fibroznimi indeksi skupin.**

ANOVA					
NAFLD fibrosis score					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	183,189	3	61,063	19,840	<b>1,23E-10</b>
Within Groups	397,038	129	3,078		
Total	580,227	132			

Slika 10 prikazuje povprečne vrednosti fibroznih indeksov v posameznih skupinah. Razvidno je, da ima najvišji povprečni indeks skupina alkoholnega hepatitisa, saj je vrednost tega indeksa predstavljena z najvišjo točko. Holangitis ima indeks v negativnem območju in predstavlja najnižjo točko. Prikaz torej dokazuje, da izmed vseh indeksov najbolj odstopa negativna vrednost povprečnega indeksa pri holangitisu.



**Slika 10: Povprečni fibrozni indeks v posameznih skupinah**

### 4.2.3 Post hoc test

Želeli smo ugotoviti, katere skupine se med seboj značilno razlikujejo. V ta namen smo opravili dodatno analizo, ki se imenuje post hoc test. Izbrali smo Bonferroni post hoc test, rezultati pa so predstavljeni v preglednici XI.

**Preglednica XI: Izpis razlik povprečij med posameznimi pari skupin (Mean Difference), intervala zaupanja za razlike povprečij med posameznimi pari skupin ter informacije, med katerimi skupinami so statistične razlike pri stopnji značilnosti 0,05. Pari skupin, kjer so značilne razlike, so označeni z zvezdico (\*).**

Multiple Comparisons						
NAFLD fibrosis score						
Bonferroni						
(I) skupina	(J) skupina	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
neopredeljena ciroza	alkoholna ciroza	-1,127	,426	,055	-2,27	,01
	alkoholni hepatitis	-1,911	,812	,121	-4,09	,26
	holangitis	2,279*	,572	<b>,001</b>	,75	3,81
alkoholna ciroza	neopredeljena ciroza	1,127	,426	,055	-,01	2,27
	alkoholni hepatitis	-,784	,740	1,000	-2,77	1,20
	holangitis	3,406*	,464	<b>,000</b>	2,16	4,65
alkoholni hepatitis	neopredeljena ciroza	1,911	,812	,121	-,26	4,09
	alkoholna ciroza	,784	,740	1,000	-1,20	2,77
	holangitis	4,190*	,833	<b>,000</b>	1,96	6,42
holangitis	neopredeljena ciroza	-2,279*	,572	,001	-3,81	-,75
	alkoholna ciroza	-3,406*	,464	,000	-4,65	-2,16
	alkoholni hepatitis	-4,190*	,833	,000	-6,42	-1,96

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Medsebojna primerjava skupin je pokazala, da obstaja statistična razlika med holangitisom in neopredeljeno cirozo ( $p=0,001$ ), med holangitisom in alkoholno cirozo ( $p=0,000$ ) ter med holangitisom in alkoholnim hepatitisom ( $p=0,000$ ). Značilnih razlik ne moremo potrditi med neopredeljeno cirozo in alkoholno cirozo, neopredeljeno cirozo in alkoholnim hepatitisom ter med alkoholno cirozo in alkoholnim hepatitisom.

## 5 RAZPRAVA

Identifikacija fibroze je pomembna za prognozo jetrnih bolezni. Določa se lahko z uporabo različnih markerjev ali indeksov, ki bi lahko zmanjšali uporabo jetrne biopsije. Ti indeksi postajajo natančnejši od jetrne biopsije, ki včasih ne prikaže prave stopnje fibroze zaradi vzorčnih napak ali nezadostne količine vzorčnega tkiva. Veliko fibroznih indeksov je bilo že razvitih, vendar je večina teh bila ocenjenih na pacientih s hepatitisom C. V nalogi smo se osredotočili na fibrozni indeks (angl. NAFLD fibrosis score), ki je bil razvit z namenom prepoznati napreduvalo fibrozo pri pacientih, ki imajo nealkoholno zamaščenost jeter. Ta indeks smo uporabili na 136 pacientih z neopredeljeno cirozo, z alkoholno cirozo, z alkoholnim hepatitisom, s holangitisom, s primarno biliarno cirozo, s kroničnim hepatitisom C in s kroničnim hepatitisom B. Za nadaljnjo analizo smo nato uporabili podatke 133 pacientov, ki so bili razdeljeni v skupine z neopredeljeno cirozo, z alkoholno cirozo, z alkoholnim hepatitisom in s holangitisom.

Izračunali smo povprečni fibrozni indeks v vseh štirih skupinah. V skupini z neopredeljeno cirozo, ki jo je predstavljalo 21 pacientov, je bil povprečni fibrozni indeks 0,81. Skupino alkoholne ciroze je sestavljalo 89 pacientov, povprečni fibrozni indeks znotraj te skupine je bil 1,94. Povprečni fibrozni indeks skupine alkoholnega hepatitisa s 6 pacienti je bil 2,73. Četrta skupina s holangitisom, kjer je bilo 17 pacientov, je imela povprečni fibrozni indeks -1,46.

S pomočjo statističnega testa enostranska ANOVA smo izvedli primerjavo povprečnih fibroznih indeksov. Dokazali smo, da obstaja statistična razlika v teh indeksih med skupinami. Želeli smo ugotoviti, katere skupine se značilno razlikujejo, zato smo izvedli še dodatni post hoc test Bonferroni, s katerim smo potrdili, da so značilne razlike med holangitisom in neopredeljeno cirozo, holangitisom in alkoholno cirozo ter holangitisom in alkoholnim hepatitisom. Značilnih razlik po primerjavi neopredeljene ciroze z alkoholno cirozo in alkoholnim hepatitisom test ni potrdil, prav tako ni potrdil značilne razlike med alkoholno cirozo in alkoholnim hepatitisom.

Razloge za takšne rezultate smo poiskali v lastnostih skupin in parametrih, ki smo jih uporabili za izračun indeksa. Povprečna starost pacientov skupin s holangitisom in alkoholnim hepatitisom je bila nižja od povprečne starosti skupin neopredeljene in alkoholne ciroze, kjer razlik v povprečni starosti ni bilo.

Pri holangitisu smo izračunali najnižji povprečni indeks telesne mase v primerjavi z ostalimi tremi boleznimi, pri čemer bi lahko sklepali, da so ti pacienti imeli nekoliko nižjo telesno težo. V tej skupini je bil namreč med vsemi indeksi telesne mase določen najnižji indeks telesne mase, maksimalni indeks telesne mase te skupine pa je bil tudi nižji od najvišjih indeksov telesne mase v ostalih skupinah.

Dalje, holangitis se je razlikoval od ostalih skupin tudi v koncentraciji albumina, saj je imela ta skupina najvišjo povprečno koncentracijo albumina med vsemi skupinami. Pri cirozah in alkoholnih jetrnih boleznih, kjer bolezen že zelo napreduje, se ob zelo zmanjšani funkciji jeter pojavlja zmanjšana koncentracija albumina. Najvišje povprečje albumina pri holangitisu bi lahko nakazovalo na to, da pri večjem številu pacientov te skupine bolezen še ni bila tako zelo razvita, da bi bila sintezna funkcija jeter zelo zmanjšana.

Pacienti s holangitisom so imeli v povprečju tudi najvišje število trombocitov glede na povprečne vrednosti ostalih skupin. Razlog bi lahko bil v tem, da se z napredovanjem bolezni število trombocitov zmanjšuje. V dveh skupinah so bili prisotni pacienti s cirozo, kar je že zelo napredovala bolezen. Torej lahko sklepamo, da je nižje povprečno število trombocitov teh skupin v primerjavi s holangitisom posledica razvite ciroze.

Tudi v povprečnih koncentracijah aspartat aminotransferaze in alanin aminotransferaze je izstopal holangitis. V tej skupini sta namreč bili določeni najvišji povprečni koncentraciji teh dveh encimov. Na takšno povprečje je močno vplivala zelo visoka koncentracija teh encimov pri enem pacientu, kar prikazujeta maksimalni koncentraciji encimov v tej skupini. Razloga za takšno povišanje encimov enega pacienta ne poznamo. Povprečni nivo aspartat aminotransferaze pri alkoholnih jetrnih boleznih je bil višji od povprečnega nivoja alanin aminotransferaze, kar se opaža pri diagnosticiranju alkoholnih jetrnih boleznih.



Smiselno je poudariti, da število pacientov znotraj analiziranih skupin ni bilo enako. Skupina alkoholne ciroze je bila najštevilčnejša, medtem ko je bila skupina alkoholnega hepatitisa zelo majhna. Prav tako je potrebno omeniti, da je bilo število pacientov s povišano koncentracijo glukoze v skupinah različno. Pri neopredeljeni cirozi je bilo le-teh 6, kar je 28,6% vseh pacientov te skupine; pri alkoholni cirozi 48 (53,9%), pri alkoholnem hepatitisu 3 (50%) in pri holangitisu 6 (35,3%).

V skupinah s primarno biliarno cirozo, s kroničnim hepatitisom B in s kroničnim hepatitisom C zaključkov ne moremo postavljati, saj nismo imeli zadostnega števila pacientov znotraj teh skupin, da bi lahko izvedli ustrezno analizo.

Model tega indeksa je zasnovan za paciente z nealkoholno zamaščenostjo jeter, medtem ko smo imeli v analizirani populaciji paciente z neopredeljeno cirozo, z alkoholno cirozo, z alkoholnim hepatitisom in s holangitisom. Pri pacientih z neopredeljeno cirozo pravi vzrok bolezni ni bil opredeljen. Obstaja možnost, da so med temi pacienti bili tudi takšni, pri katerih bi lahko bila ciroza posledica neodkrite nealkoholne zamaščenosti jeter.

Vrednosti indeksa se lahko gibljejo od pozitivnih do negativnih. Avtorji tega sistema so postavili dve mejni vrednosti, zgornjo 0,676, ki naj bi potrdila prisotnost že razvite fibroze in spodnjo -1,455, ki naj bi zavrгла prisotnost razvite jetrne fibroze. Indeksi pacientov, uporabljenih v nalogi, so prav tako imeli negativne in pozitivne vrednosti, med katerimi so nekatere bile višje od zgornje meje, nekatere nižje od spodnje meje in nekatere med njima. V kolikor bi želeli s povprečnimi indeksi, ki smo jih izračunali, ugotoviti, kaj nam te vrednosti povedo glede razvitosti fibroze v skupinah, bi lahko sklepali, da je bilo pri holangitisu največ pacientov, kjer je bila vrednost indeksa pod spodnjo mejno vrednostjo. To povprečje torej nakazuje, da je bilo v tej skupini izmed vseh pacientov največ tistih, ki še niso imeli zelo napredovale fibroze. Povprečni indeksi neopredeljene ciroze, alkoholne ciroze in alkoholnega hepatitisa so višji od zgornje mejne vrednosti. Z upoštevanjem tega bi lahko sklepali, da je pri teh skupinah bilo izmed vseh pacientov največ tistih, ki so imeli že razvito fibrozo. To bi bilo smiselno potrditi predvsem za neopredeljeno in alkoholno cirozo, saj gre pri teh dveh boleznih že za končni stadij propadanja jetrnega tkiva, torej je fibroza že napredovala v nepovratno cirozo.

Vsekakor s tega stališča ne moremo podajati zaključkov, saj se naša populacija razlikuje od populacije, na kateri je bil indeks razvit, in kjer so bili izključeni pacienti z jetrnimi boleznimi kot so z alkoholom ali z zdravili povzročena jetrna bolezen, avtoimuni ali virusni hepatitis in holestatične ali metabolične jetrne bolezni.

## 6 SKLEP

Namen diplomske naloge je bil ugotoviti, ali se fibrozni indeksi med pacienti z različnimi jetrnimi boleznimi značilno razlikujejo:

- Najvišji povprečni fibrozni indeks ima skupina pacientov z alkoholnim hepatitisom, sledita skupini z alkoholno cirozo in neopredeljeno cirozo, najnižji povprečni fibrozni indeks pa ima skupina s holangitisom.
- Na podlagi statističnih testov, ki smo jih opravili, lahko trdimo, da obstaja statistična razlika v povprečnih fibroznih indeksih med skupinami pacientov štirih jetrnih bolezni, in sicer neopredeljena ciroza, alkoholna ciroza, alkoholni hepatitis in holangitis.
- Značilna razlika obstaja med holangitisom in neopredeljeno cirozo, med holangitisom in alkoholno cirozo ter med holangitisom in alkoholnim hepatitisom. Značilno se ne razlikujejo neopredeljena ciroza in alkoholna ciroza, neopredeljena ciroza in alkoholni hepatitis ter alkoholna ciroza in alkoholni hepatitis.
- V skupini holangitisa je v primerjavi z ostalimi skupinami izračunan najnižji povprečni indeks telesne mase, najvišja povprečna koncentracija albumina v serumu, najvišje povprečno število trombocitov v krvi, najvišji povprečni koncentraciji aspartat in alanin aminotransferaz v serumu.
- Zaključkov pri skupinah s primarno biliarno cirozo, kroničnim hepatitisom C in kroničnim hepatitisom B ne moremo postaviti, saj analiza teh skupin ni bila mogoča.

Ob koncu ni odveč omeniti, da bi lahko pri pacientih, ki smo jih uporabili v nalogi, izračunali tudi druge indekse. Indeksi se med seboj razlikujejo, zato bi bilo potrebno za paciente pridobiti še vrednosti nekaterih drugih biokemičnih parametrov. Priporočljivo bi bilo izračune indeksa za nealkoholno zamaščenost jeter primerjati z izračuni drugih indeksov z namenom ugotoviti, kakšne so razlike med njimi.

## 7 LITERATURA

1. Štiblar Martinčič D, Cör A, Cvetko A, Marš T: Anatomija, histologija in fiziologija prva izdaja, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Littera Picta d.o.o., Ljubljana, 2007: 123-135, 137-142.
2. Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D: Interna medicina, Littera picta, Ljubljana, 2005: 565-566, 571-572, 578-579, 580-586, 589-595, 617-619, 624-625, 639-641.
3. Kumar P J, Clark Michael L.: Kumar&Clark's Clinical medicine 7th Edition, Saunders Elsevier, Edinburgh, cop. 2009: 320-323, 345, 358-359.
4. Guyton AC: Medicinska fiziologija, šesto hrvatskosrpsko izdajanje, Beograd-Zagreb, 1978: 953.
5. Sherlock S, Dooley J: Diseases of the liver and biliary system 11th Edition, Blackwell, Oxford, cop. 2002: 31-33.
6. Smith T: Družinska zdravstvena enciklopedija, Državna založba Slovenije, Ljubljana, 1992: 141-142, 174-175, 351-352.
7. Saletinger R, Kotnik-Kevorkijan B, Gadžijev E, Skok P: Okužbe hepatobiliarnega trakta in pristop k zdravljenju. Med Mes 2007; 3: 310-317.
8. Dajčman D: Primarni sklerozantni holangitis. Med Razgl 1999; 38: 239-252.
9. Zdravljenje hepatitisa B:  
[http://www.medicinenet.com/hepatitis\\_b/page6.htm](http://www.medicinenet.com/hepatitis_b/page6.htm); 18.10.2010.
10. Jetrni funkcijski testi :  
<http://www.patient.co.uk/health/Blood-Test-Liver-Function-Tests.htm>; 21.8.2010.
11. Jetrni funkcijski testi :  
<http://www.britishlivertrust.org.uk/home/the-liver/liver-disease-tests-explained/liver-function-tests.aspx>; 25.8.2010.
12. Jetrni funkcijski testi :  
[http://www.labtestsonline.org.uk/understanding/analytes/liver\\_panel/glance.html](http://www.labtestsonline.org.uk/understanding/analytes/liver_panel/glance.html);  
25.8.2010.
13. Zakim D, Boyer Thomas D: Hepatology: a textbook of liver disease 3rd Edition, Saunders, Philadelphia, 1996: 506-507, 791.
14. Grigorescu M: Noninvasive biochemical markers of liver fibrosis. J Gastrointestin Liver Dis 2006; 15: 149-159.

15. Zois CD, Baltayiannis GH, Karayiannis P, Tsianos EV: Systematic review: Hepatic fibrosis-regression with therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1175-1187.
16. Jetrna biopsija: [http://en.wikipedia.org/wiki/Liver\\_biopsy](http://en.wikipedia.org/wiki/Liver_biopsy); 21.8.2010.
17. Manning DS, Afdhal NH: Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1670-1681.
18. Goodman ZD: Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases: *J Hepatol.* 2007; 47: 598-607.
19. Franciscus A: HCV diagnostic tools: grading&staging a liver biopsy : <http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets.asp>; 25.8.2010.
20. Shin WG, Park SH, Jun SY, Jung JO, Moon JH, Kim JP, Kim KO, Park CH, Hahn TH, Yoo KS, Kim JH, Park CK: Simple tests to predict hepatic fibrosis in nonalcoholic chronic liver diseases. *Gut Liver* 2007; 1: 145-150.
21. Dufour DR: Assessment of Liver fibrosis-can serum become the sample of choice? *Clin Chem.* 2005; 51: 1763-1764.
22. Nobili V, Alisi A, Vania A, Tiribelli C, Pietrobattista A, Bedogni G: The pediatric NAFLD fibrosis index: a predictor of liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med.* 2009; 7: 21.
23. Carey E, Carey WD: Noninvasive tests for liver disease, fibrosis and cirrhosis : Is liver biopsy obsolete? *Cleve Clin J Med.* 2010; 77: 519-527.
24. FibroTest-ActiTest, FibroMAX : [www.biopredictive.com](http://www.biopredictive.com); 27.8.2010.
25. Leroy V: Other non-invasive markers of liver fibrosis. *Gastroentérol Clin Biol.* 2008; 32: 52-57.
26. Prehodna elastografija: <http://www.fibroscan.co.uk/>; 13.10.2010.
27. MRE: <http://www.mayoclinic.org/magnetic-resonance-elastography/>; 13.10.2010.
28. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Therneau TM, Day CP: The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846-854.
29. Qian Y, Lin Y, Zhang T, Bai J, Chen F, Zhang Y, Luo S, Shen H: The characteristics of impaired fasting glucose associated with obesity and dyslipidaemia in a Chinese population. *BMC Public Health* 2010; 10: 139.

30. Sladkorna bolezen:

<http://www.lekarnaljubljana.si/si/lekarna-ljubljana/strokovno/dobro-je-vedeti/sladkorna-bolezen>; 18.8.2010.

31. Bresjanac M, Ribarič S in drugi avtorji: Izbrana poglavja iz patološke fiziologije 9. izdaja, Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo, Ljubljana, 2001: 155.
32. Qureshi K, Clements RH, Abrams GA: The utility of "NAFLD fibrosis score" in morbidly obese subjects with NAFLD. *Obes Surg.* 2008; 18: 264-270.
33. Pimentel SK, Strobel R, Gonçalves CG, Sakamoto DG, Ivano FH, Coelho JC: Evaluation of the nonalcoholic fat liver disease fibrosis score for patients undergoing bariatric surgery. *Arq Gastroenterol.* 2010; 47: 170-173.
34. Rodríguez RD, Pomar MD, Fernández AC, de Francisco TG, Goñi JL: Usefulness of an index score as a predictor of hepatic fibrosis in obese patients undergoing bariatric surgery. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2009; 101: 521-527.
35. Tan HH, Chang JPE: Non-alcoholic fatty liver disease. *Proceedings of Singapore Healthcare* 2010; 19: 36-50.
36. Fatty liver: nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) : [http://www.medicinenet.com/fatty\\_liver/article.htm](http://www.medicinenet.com/fatty_liver/article.htm); 5.8.2010.