

BOLEZNI JETER IN INTERPRETACIJA JETRNIH TESTOV HEPATIC DISEASES AND LIVER BIOCHEMISTRY TESTS INTERPRETATION

AVTOR / AUTHOR:

Tadej Durič, dr. med., spec. gastroenterologije

*Univerzitetni klinični center Maribor
Klinika za interno medicino,
Oddelek za gastroenterologijo
Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: tadej.duric@gmail.com

1 UVOD

Jetra so glavni metabolni in sintetski organ človeškega telesa. Sodelujejo pri presnovi zaužitih hranil (ogljikovi hidrati, maščobe), shranjujejo metabolite (glikogen, železo, baker itd.), sintetizirajo številne molekule, ki sodelujejo v kaskadi strjevanja krvi, plazemske proteine, pretvarjajo amonijak v sečnino, izločajo žolč, ki je potreben za prebavo hrane. Popolno delovanje jeter je ključno za normalno delovanje človeškega organizma (1). Jetrna obolenja se v grobem delijo na akutna in kronična, ter glede na tip okvare, ki je lahko jetrnocelični, mešani in holestatski. Najpogostejše jetrno obolenje je jetrna ciroza, sledi ji ne-alkoholna zamaščenost jeter, ki velja za najpogostejšo bolezen jeter v zahodnem svetu (2).

V diagnostičnem postopku določanja tipa jetrne okvare uporabimo biokemične jetrne teste – aminotransferaze in

POVZETEK

Biokemični jetrni testi služijo za odkrivanje, ocenjevanje in spremljanje nepravilnosti v delovanju jeter in njihove celične integritete. Ločimo teste jetrnocelične okvare (aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza), holestaze (bilirubin, alkalna fosfataza, gama glutamil transferaza) in teste jetrne sintetske funkcije (albumin, protrombinski čas). Glede na vzorec prevladujočih patoloških jetrnih testov ločimo več tipov jetrne okvare: jetrnocelični, holestatski in mešani tip. Za opredelitev tipa jetrne okvare je pomembno razmerje aminotransferaz proti holestatskim encimom. Kadar v razmerju prevladujejo aminotransferaze, gre za jetrnocelično okvaro, ob prevladovanju holestatskih encimov pa gre za holestatsko okvaro.

Pomemben je časovni okvir jetrne okvare, ki jo delimo na akutno in kronično. Z baterijskim določanjem specifičnih protiteles in ostalih laboratorijskih markerjev lahko opredelimo vzrok jetrne okvare. V primeru nejasne etiologije kljub opravljenim neinvazivnim preiskavam, nam pomaga jetrna biopsija.

KLJUČNE BESEDE:

jetrni testi, akutna in kronična okvara jeter, jetrnocelična okvara, holestatska okvara

ABSTRACT

Liver biochemistry tests are an important tool in diagnosing and monitoring liver diseases. Using liver biochemistry tests, differentiation can be made between hepatocellular injury (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase), cholestatic injury (gamma glutamyl, alkaline phosphatase, bilirubin) or mixed type. Liver synthetic function can be evaluated through prothrombin time, and albumin synthesis. The type of liver injury can be deduced from aminotransferase vs cholestasis enzymes ratio, as follows: predominantly elevated aminotransferases point to hepatocellular injury and vice versa.

Liver failure can be divided into acute or chronic, according to the time frame of liver damage. The etiology of liver injury can be defined using battery immunoassay and other biochemical markers. Despite noninvasive liver biochemical tests, liver



biopsy is sometimes inevitable to make a correct diagnosis.

KEY WORDS:

liver biochemistry tests, acute and chronic liver failure, hepatocellular injury, cholestatic injury

alkalno fosfatazo, bilirubin in teste koagulacije. Noben test nima sposobnosti določanja celokupne funkcionalne kapacitete jeter. Specifičnost in občutljivost sta pri vrednotenju samo posameznih testov nizki, zato se biokemični jetrni testi določajo v skupinah (1). Določanje njihove koncentracije v krvi se uporablja za prepoznavanje akutnih jetrnoceličnih bolezni (npr. virusni hepatitis ali alkoholna bolezen jeter), oceno resnosti jetrnega obolenja, sledenje kroničnih jetrnih obolenj, spremljanje zdravljenja (1). Aminotransferaze se ne nahajajo le v jetrih, ampak povsod, kjer poteka metabolizem aminokislin in proteinov (1, 3, 4). Pomembno vlogo imajo tudi testi, ki ocenjujejo sintetsko sposobnost jeter, npr. nivo albuminov in protrombinski čas.

- **ALANIN-AMINOTRANSFERAZA (ALT)** je citoplazemski encim, ki se nahaja predvsem v jetrih. Katalizira pretvorbo alanina v piruvat (1, 3, 4).
- **ASPARTAT-AMINOTRANSFERAZA (AST)** katalizira pretvorbo aspartata v oksalat in je prisotna v citoplazmi in mitohondrijih. Najdemo jo v jetrih, srčni in skeletni mišičnini, ledvicah, možganih, trebušni slinavki, pljučih, levkocitih in eritrocitih (1, 3, 4).
- **GAMA GLUTAMIL TRANSFERAZA (GGT)** je encim, ki ga najdemo v mnogih tkivih, najbolj pogosto se nahaja v jetrih, manj v ledvici, trebušni slinavki, možganih, pljučih, miokardu, skeletnih mišicah, levkocitih in eritrocitih. Sodeluje pri prenosu aminokislin preko celične membrane in metabolizmu levkotrienov (1, 3, 4).
- **ALKALNA FOSFATAZA (AF)** je encim, ki v alkalnem pH katalizira hidrolizo organskih monofosfatnih estrov. Najdemo jo v osteoblastih, jetrnih celicah, črevesni sluznici, placenti in drugih tkivih (1, 3, 4).
- **BILIRUBIN** je končni produkt razgradnje hemoglobina. V jetrih se konjugira v vodotopno obliko in izloči z žolčem v črevo. Del bilirubina se ponovno reabsorbira (enterohepatična cirkulacija), preostanek pa se metabolizira v druge končne produkte, ki se izločijo z blatom in sečem (5, 6).
- **ALBUMIN** je plazemski protein, ki ima vlogo transportne molekule in vzdržuje onkotski tlak v žilah. Glede na vsebnost albumina v krvi, lahko sklepamo, ali imajo jetra še zadovoljivo sintetsko sposobnost ali pa so že okrnjena (5, 6).

- **PROTROMBINSKI ČAS (PČ)** meri aktivnost v ekstrinzični koagulaciji (faktorji strjevanja FII, FV, FVII FX). Našteti faktorji koagulacije se sintetizirajo v jetrih in ob njihovem pomanjkanju je čas, potreben za pretvorbo protrombina v trombin, podaljšan (5, 6).

2 AKUTNA JETRNA OKVARA

Obseg oz. resnost jetrne okvare zelo slabo korelira s stopnjo povišanja jetrnih testov. Veliko vlogo imata tudi časovni potek bolezni in dinamika jetrnih testov. Na začetku je pomembno, da ločimo akutno jetrno okvaro od kronične. Za akutno jetrno okvaro pri bolniku brez predhodne znane kronične jetrne bolezni je značilno zvišanje transaminaz za vsaj 2- do 3-krat s hkratnimi znaki poslabšanja jetrnega delovanja (nivo bilirubina, PČ). Glede na to, v kolikšnem času se razvije jetrna encefalopatija od pojava zlatenice, delimo akutno jetrno okvaro na tri stopnje. Hiperakutna jetrna okvara nastane kadar se jetrna encefalopatija razvije znotraj 7 dni od pojava zlatenice, akutna med 8–28 dnevi in subakutna med 5–12 tedni. V to skupino štejemo tudi akutne zagone kroničnih bolezni jeter (7, 8).

3 AKUTNA JETRNA ODPOVED

Akutna jetrna odpoved je končno stanje akutne jetrne okvare, ki zahteva presaditev organa. Odločitev za presaditev temelji na podlagi selektivnih kriterijev. V Sloveniji uporabljamo kriterije King's College Hospital za presaditev jeter. Ob tem imajo prognostičen pomen etiologija bolezni, starost bolnika, trajanje zlatenice, vrednost bilirubina, kreatinina, protrombinskega časa in pH arterijske krvi (7, 8).

4 KRONIČNA JETRNA BOLEZEN

Kronična jetrna bolezen je proces, ki vsebuje progresivno okvaro in delno regeneracijo jetrnega parenhima, ki traja več kot 6 mesecev, ter vodi do fibroze in ciroze. Med kro-

nične bolezni jeter spadajo: alkoholna ciroza jeter, Wilsonova bolezen, avtoimuni hepatitis, virusni hepatitis, Budd-Chiarjev sindrom, primarni biliarni holangitis, primarni sklerozantni holangitis, ne-alkoholna zamaščenost jeter in ciroza kot vzrok desnostranskega srčnega popuščanja (6, 9).

5 JETRNOCELIČNI TIP JETRNE OKVARE

AST in ALT sta najbolj občutljiva označevalca jetrnocelične okvare. Največja koncentracija ALT je prisotna v jetrih, medtem ko se AST nahaja tudi v srčnih in skeletnih mišicah, ledvicah, možganih, trebušni slinavki, pljučih, levkocitih in eritrocitih (1, 3, 4). ALT je iz tega razloga bolj specifičen marker jetrnocelične okvare. Razpolovni čas aminotransferaz v serumu je nekaj dni; AST upade hitreje kot ALT. Razmerje med AST in ALT (kvocient De Ritis) v serumu nam pomaga predvsem pri prepoznavanju alkoholne bolezni jeter (1). Razmerje AST/ALT, ki je večje od 2, nakazuje v 90 % na alkoholno bolezen jeter, pri razmerju, večjem od 3, pa se verjetnost dvigne na 96 % (9). Pri alkoholikih je zaradi pomanjkanja vitamina B6 okrnjena sinteza ALT. V ostalih primerih je povišano razmerje AST/ALT lahko posledica mišične poškodbe ob naporu, rhabdmiolize, hemolize, hipotiroidizma, in makro-AST (1).

Pri ocenjevanju jetrne okvare je pomembna stopnja povišanja aminotransferaz (6):

1. < 2-krat – mejno (nenevarno)
2. 2 do 5-krat – blago (kronične jetrne boleni)

Preglednica 1: Vzroki zvišanja aminotransferaz (1).

Table 1: Causes of elevated aminotransferases (1).

Kronično blago zvišanje aminotransferaz	Akutno veliko zvišanje aminotransferaz
<p><i>Hepatični vzroki:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Avtoimuni hepatitis • Hemokromatoza • Kronični virusni hepatitis • Pomanjkanje alfa-1 antitripsina • Steatoza in steatohepatitis • Zdravila in toksini • Wilsonova bolezen 	<p><i>Hepatični vzroki:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Avtoimuni hepatitis • Akutna obstrukcija žolčevodov • Akutni sindrom Budd-Chiari • Akutni virusni hepatitis • Ishemični hepatitis • Ligacija hepatične arterije • Zdravila in toksinia
<p><i>Nehepatični vzroki:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Celiakija • Hipertiroidizem 	<ul style="list-style-type: none"> • Wilsonov hepatitis

3. 5 do 15-krat – zmerno (akutni hepatitis)
4. > 15-krat – veliko (mogoča akutna jetrna odpoved)
5. > 100-krat – zelo veliko (ishemična okvara jeter)

Vzroki za povišanje aminotransferaz v serumu so naštetih v preglednici 1.

Ob jetrnoceličnem tipu jetrne okvare je pomembno opraviti vse biokemične in imunoserološke teste za določitev etiologije jetrne okvare (preglednica 2).

6 HOLESTATSKI TIP JETRNE OKVARE

Ob prevladujočih povišanih holestatskih encimih ((AF in GGT) govorimo o holestatskem tipu jetrne okvare (6). AF je skupno ime za izoencim, ki se v večini nahaja v jetrih in kosteh. Bolezni hepatobilarnega sistema povzročijo povečano sintezo in povečano iztekanje AF v serum. GGT se nahaja v jetrih na membranah hepatocitov, holangiocitov in v celicah drugih organov (ledvicah, trebušni slinavki, vranici, srcu, možganih) (1, 3, 4). Povišane vrednosti GGT v serumu so zelo občutljive za bolezen hepatobilarnega trakta, vendar je njihova specifičnost omejena. V osnovi določamo GGT za identifikacijo izvora AF (kostna ali jetrna). Izolirano povišano GGT povzročajo nekatera zdravila (fenitoin, retrovirusna terapija, proteazni inhibitorji), pogosto pa jo povezujemo z uživanjem alkohola. Občutljivost povišanih vrednosti GGT za pitje alkohola je glede na študije 52 do 94-odstotna, vendar ima nizko specifi-



Preglednica 2: Testi za opredelitev etiologije jetrnocelične okvare (1)

Table 2: Biochemical tests for determining etiology of hepatocellular injury (1)

Etiologija	Test
Avtoimuni hepatitis	IgG, antinuklearna protitelesa, protitelesa proti gladko-mišičnim celicam, mikrosomalna jetrno-ledvična protitelesa, protitelesa proti topnemu jetrnemu antigenu/jetrno-pankreatičnemu antigenu
Bolezni ščitnice	Ščitnični hormoni
Celiakija	IgA, antiendomizijska protitelesa, protitelesa proti tkivni transglutaminazi
Hemokromatoza	Železo, feritin, transferin, vezalna sposobnost transferina za železo, nasičenost transferina
Hepatitis virusi in drugi hepatotropni virusi	Serologija hepatitis virusov B, C (v primeru akutne okvare A-E) ter EBV, CMV, HSV
Pomanjkanje alfa1-antitripsina	Alfa1-antitripsin
Primarni biliarni holangitis	IgM, antimitohondrijska protitelesa
Wilsonova bolezen	Baker, ceruloplazmin

IgG: imunoglobulin G; IgM: imunoglobulin M; IgA: imunoglobulin A; EBV: Epstein-Barr virus, CMV: citomegalovirus; HSV: herpes simpleks virus.

čnost (1, 3, 4). Ob obravnavi holestatske jetrne okvare ima pomembno vlogo slikovna diagnostika žolčnih vodov. Če le-ta ne pokaže razširitve žolčnih vodov, potem razmišljamo o intrahepatičnih vzrokih holestaze in jetrne

okvare. Ob razširjenih žolčnih vodih diagnostiko usmerimo v iskanje obstruktivnega vzroka, ki onemogoča iztok žolča. Vzroki holestaze so naštet v spodnji preglednici (preglednica 3).

Preglednica 3: Vzroki holestaze (1)

Table 3: Causes of cholestasis (1)

Vzroki intrahepatične holestaze:	Vzroki ekstrahepatične holestaze:
<ul style="list-style-type: none"> • Cistična fibroza, progresivna družinska intrahepatična holestaza, benigna rekurentna intrahepatična holestaza • Granulomatozne bolezni jeter (tuberkuloza, brucele, sarkoidoza) • Infiltrativne bolezni (amiloidoza, limfom) • Maligne bolezni (jetrno-celični karcinom, metastaze ...) • Primarni biliarni holangitis in primarni sklerozantni holangitis • Reakcija presadka proti gostitelju • Sepsa • Virusni hepatitis (A-E, EBV, CMV) • Zdravila 	<p><i>Intrinzični:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Avtoimuni IgG4 holangitis, primarni sklerozantni holangitis • Holedoholitiza • Maligne bolezni (karcinom ampule, holangiokarcinom) • Okužbe (AIDS holangiopatija, askariaza) <p><i>Ekstrinzični:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Maligne bolezni (žolčnika, pankreasa, metastaze) • Pankreatična psevdociста • Pankreatitis

IgG4: imunoglobulin IgG tip 4; EBV: Epstein-Barr virus, CMV: citomegalovirus, AIDS: sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti.

7 INDIREKTNA HIPERBILIRUBINEMIJA

Indirektna ali nekonjugirana hiperbilirubinemija je lahko posledica prirojene ali pridobljene okvare v jetrnem privzemu ali konjugaciji bilirubina. Nivo indirektna hiperbilirubinemije je neposredno povezan s sposobnostjo konjugacije encima glukuronil transferaze. Ta sposobnost je lahko okrnjena zaradi genetskih ali okoljskih dejavnikov. Najpogostejši genetski vzrok je Gilbertov sindrom, s prevalenco okoli 5–10 %. Je popolnoma benigno stanje, ki ne zahteva dodatnih diagnostično-terapevtskih ukrepov (9). Zdravila ki lahko povzročajo indirektno hiperbilirubinemijo, so večje količine salicilatov, dolgo delujoči sulfonamidi, indinavir, ciklosporin, novobiocin, atazanavir, amitrptilin, ketokonazol (1).

Indirektna hiperbilirubinemija je lahko tudi posledica povečane tvorbe bilirubina. Najpogostejši vzroki za povečano tvorbo bilirubina so hemoliza, resorpcija hematoma ali neučinkovita eritropoeza (6).

8 BOLEZEN JETER MODERNE DOBE: NEALKOHOLNA ZAMAŠČENOST JETER

Nealkoholna zamaščenost jeter (angl. *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*; NAFLD) je v zahodnem svetu najpogostejša bolezen jeter. Globalna prevalenca je ocenjena na 17–46 % (2, 10). Nastane kot posledica prehranjevanja z živili z visoko vsebnostjo ogljikovih hidratov, sedentarnega načina življenja, genetskih predispozicij. V večini primerov so NAFLD pridružene bolezni iz spektra metaboličnega sindroma: debelost, arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen in dislipidemija. Ugotavljamo jo tudi pri 7 % odraslih brez pridruženega metaboličnega sindroma. Za diagnozo NAFLD moramo potrditi zamaščenost (steatozo) jeter s slikovno diagnostiko ali z biopsijo ter izključiti druge vzroke (alkohol, zdravila). Meja vnosa alkohola, da jetrno okvaro še štejem med nealkoholno zamaščenost jeter, je 30 g alkohola dnevno za moške in 20 g za ženske. Za oceno prognoze je pomembna ocena fibroze. Uporabljamo posebne točkovnike (NAFLD fibrosis score (NFS) in Fibrosis-4 (FIB-4)) ter ultrazvočno elastografijo (2, 10).

9 ANAMNEZA IN KLINIČNI PREGLED

Jetrne bolezni so na začetku klinično neme in največkrat jih odkrijemo ob rutinskih laboratorijskih kontrolah, kjer opažamo patološke jetrne teste. Pri obravnavi bolnika s patološkimi jetrnimi testi lahko ogromno podatkov pridobimo že s samo anamnezo. Iz družinske anamneze lahko pridobimo podatek o pomanjkanju alfa1-antitripsina, dedni hemokromatozi in Wilsonovi bolezni, prisotnosti pridruženih avtoimunih bolezni. Prisotnost metaboličnega sindroma je povezana z nealkoholno zamaščenostjo jeter (NAFLD) (10). V usmerjeni anamnezi vprašamo po utrujenosti, splošni oslabelosti, hujšanju, izgubi mišične mase, otekanju trebuha, otekanju goleni, srbeči koži. Pomembna je anamneza uživanja zdravil (paracetamol, antibiotiki, hormoni) in prehranskih dopolnil, pripravkov alternativne medicine, zdravilnih rastlin in drog. Povprašamo po količini popitih meric alkohola dnevno oz. tedensko. Ob sumu na okužbo z virusnim hepatitisom je pomembna epidemiološka anamneza: tvegani spolni odnosi, potovanja, vbrizgavanje prepovedanih drog, tetovaže, prejem transfuzije, uživanje hrane dvomljive kakovosti, delo z živalmi. Pri telesnem pregledu smo posebej pozorni na zlatenico, hiperpigmentacijo kože, ksantome, palmarni eritem, hepatomegalijo. Zlatenica in hepaticna encefalopatija lahko nakazujeta akutno jetrno odpoved. Mišična atrofija, ascites, portokavalne anastomoze, pajkasti nesusi, splenomegalija so značilni za razvito cirozo jeter (6).

10 SLIKOVNA DIAGNOSTIKA

Slikovne preiskave so sestavni del diagnostičnega postopka obravnave bolnika s povišanimi jetrnimi testi. Na voljo so ultrazvok trebuha in jeter, ultrazvočna elastografija, ultrazvok s kontrastom, računalniška tomografija s kontrastom, magnetna resonanca jeter itd. (1). Ustreznost slikovne preiskave določi diagnostik glede na simptomatiko in klinični sum bolezni.

11 BIOPSIJA JETER

Biopsija jeter je invazivna metoda, s katero pridobimo patohistološki vzorec jetrnega tkiva, iz katerega lahko opre-



delimo tip in stopnjo jetrne okvare in fibroze. Indikacije za biopsijo so: diagnostična obravnava fokalnih ali difuznih sprememb, parenhimske bolezni, nepojasneni kronično povišani jetrni testi, vročina nejasnega izvora, ocena stopnje parenhimske bolezni jeter. V diagnostiki parenhimske jetrne bolezni je biopsija ustrezna pri sumu na avtoimuni hepatitis, sindrome prekrivanja, nealkoholni steatohepatitis (NASH), z zdravili povzročeno jetrno okvaro. Pri boleznih, kot so hemokromatoza, Wilsonova bolezen, primarni biliarni holangitis ali primarni sklerozantni holangitis, je biopsija jeter za postavitev diagnoze potrebna le v redkih primerih, ko neinvazivne preiskave niso povedne (11).

12 ZAKLJUČEK

Kljub številnim boleznim, ki se kažejo s povišanimi jetrnimi testi, lahko z dobro stopenjsko diagnostiko po preprostih algoritmičnih pridemo do prave diagnoze. Za pravilno in ustrezno obravnavo je zato ključnega pomena, da dobro poznamo pomen in vlogo teh izvidov. Glede na veliko število bolezni, ki posredno ali neposredno vplivajo na jetrne teste, pa interpretacija in ustrezna diagnostika večkrat predstavljata izziv za zdravnika. Glede na britansko študijo BALLETS je na primer le pri 5 % pacientov s patološkimi jetrnimi testi na primarnem nivoju bila kasneje dokazana specifična bolezen jeter. (12). Blago povišanje jetrnih testov pri asimptomatskih pacientih lahko varno ambulantno spremljamo in postopno izvedemo diagnostične preiskave. Pri večini teh pacientov gre za nealkoholno zamaščenost jeter, katere prevalenca je v porastu. Takojšnjo obravnavo potrebujejo bolniki z izrazito povišanimi jetrnimi testi, z akutnim pojavom zlatenice in znaki zmanjšane jetrne funkcije.

13 LITERATURA

1. Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 10th edition, Philadelphia: Saunders/Elsevier 2016; Chapter 73 Liver Chemistry and Function tests, 1243-53.*
2. Marchesini G., et al. *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease, Journal of Hepatology 2016, vol. 64; 1388-1402*
3. Friedman L.S., *Liver biochemical tests that detect injury to hepatocytes, V: UpToDate.com [online]. (2019) Dostopno na: <https://www.uptodate.com/contents/liver-biochemical-tests-that-detect-injury-to-hepatocytes>*
4. Friedman L.S., *Approach to the patient with abnormal liver biochemistry and function tests V: UpToDate.com [online]. (2019) Dostopno na: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-abnormal-liver-biochemical-and-function-tests>*
5. Friedman L.S., *Tests of the liver's biosynthetic capacity (eg, albumin, coagulation factors, prothrombin time), V: UpToDate.com [online]. (2018) Dostopno na: https://www.uptodate.com/contents/tests-of-the-livers-biosynthetic-capacity-eg-albumin-coagulation-factors-prothrombin-time?search=coagulation%20factors&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1*
6. Košnik M., Štajer D., Blinc A., et al. *Interna medicina Interna medicina 5. izd. - Ljubljana: Medicinska fakulteta, Slovensko zdravniško društvo, Buča, 2018. Poglavje 4, Bolezni prebavil, 631-36.*
7. Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 10th edition, Philadelphia: Saunders/Elsevier 2016; Chapter 95 Acute liver failure, 1591-1601.*
8. Wendon J., et al. *EASL Clinical Practical guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure, Journal of Hepatology 2017, vol. 66; 1047-1081*
9. Štepec S. *Patološki jetrni testi, Gastroenterolog 2013, supplement 1; 80-89*
10. Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 10th edition, Philadelphia: Saunders/Elsevier 2016; Chapter 87 Nonalcoholic fatty liver disease, 1428-40.*
11. Bravo A., et al, *Approach to liver biopsy V: UpToDate.com [online]. (2019) Dostopno na: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-liver-biopsy>*
12. Lilford R.J., Bentham L., Girling A., et al. *Birmingham and Labeth Liver Evaluation Testing Strategies (BALLETS): a prospective cohort study, Health Technology Assessment 2013; Vol. 17: No. 28*