

DINAMIČKI TESTOVI KAO BIOMARKERI OBOLJENJA JETRE

Mirka Ilić

Institut za medicinsku biohemiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija i Crna Gora

Kratak sadržaj: Biomarkeri jetre obuhvataju statičke i dinamičke testove. Statički konvencionalni testovi imaju samo ograničenu prognostičku vrednost. U novije vreme u upotrebi su statički testovi sa specijalnim primenama, kao što su hijaluronska kiselina, ketonska tela i alfa-glutation S-transferaza. Dinamički testovi koriste polu-život klirensa nekih supstanci kao meru funkcije jetre (indocijanin zeleno, kafein), kapacitet eliminacije (galaktoza), vezivanje azialoglikoproteina za receptore (Tc-99m-GSA) i formiranje metabolita (lidokain, midazolam). Određivanje monoetilglicineksilidida (MEGX) je našlo široku primenu kao dinamički test funkcije jetre. Koristi se kod izbora pacijenata za transplantaciju jetre, za procenu progresivnog funkcionalnog pogoršanja primarne bilijarne ciroze. Sve veći značaj MEGX ima u predviđanju otkazivanja više organa ili sindroma njihove disfunkcije kod pacijenata na intenzivnoj nezi sa sepsom ili posle politraume.

Cljučne reči: statički testovi, dinamički testovi, monoetilglicinetoksilidid (MEGX)

Uvod

Da bi se otkrila oboljenja jetre, usmerio dijagnostički rad, procenila težina oboljenja kao i njihova prognoza i da bi se dao odgovor na terapiju, potrebni su odgovarajući biomarkeri. Postojeći testovi se mogu podeliti na statičke (bitne i specijalne) i dinamičke testove. Tradicionalni statički testovi su samo indirektna mera funkcije ili oštećenja jetre, i ovi testovi uključuju merenja endogenih supstanci u određeno vreme. Dinamički testovi, s druge strane, odražavaju funkciju jetre u realnom vremenu. Kod ovih testova, takođe se razmatra dimenzija vremena, a klirens test supstanci koje se koriste ili brzina formiranja odgovarajućeg metabolita, odražava stvarnu ulogu jetre.

Statički testovi

Bitni statički testovi za hepatobilijarna oboljenja su prikazani u tabeli 1. Konvencionalni testovi imaju samo ograničenu prognostičku vrednost. Postoji više ograničenja u vezi sa ovim testovima za funkciju jetre. Specijalni statistički testovi uključuju određivanje žučnih kiselina koje ukazuju na ekskretornu funkciju, amo-

Tabela 1 Bazični statički testovi u hepatobilijarnim oboljenjima

Test	Primena
Aspartat aminotransferaza (AST)	
Alanin aminotransferaza (ALT)	Hepatocelularno oštećenje
Glutamat dehidrogenaza (GLDH)	
Alkalna fosfataza (AP)	Holestaza, hepatična infiltracija
γ -glutamilttransferaza (γ -GT)	Holestaza, zloupotreba alkohola
Bilirubin	Konjugacija, ekskretorna funkcija, procena težine oboljenja
Protrombinsko vreme	Sintetska funkcija, procena težine oboljenja
Holinesteraza	
Albumin	
γ -globulin	Hronični hepatitis, ciroza, prati se tok hroničnog oboljenja

Adresa autora:

Mirka Ilić
Kralja Milutina 23, Beograd
e-mail: mirka_ilic@beotel.net

nijak kao marker redukovane sinteze uree i parametre koji odražavaju fibrotsku aktivnost, kao što je aminoterminalni prokolagen peptid tipa III, kao i različite druge dobro poznate testove. Kao dijagnostički parametri koriste se i imunoglobulini, koji ukazuju na humoralni imuni odgovor, autoantitela za procenu autoimunog oboljenja jetre i markeri virusnog hepatitisa (1).

Osim dobro ustanovljenih konvencionalnih biomarkera za oboljenja jetre, postoje različiti statički testovi sa specijalnim primenama. Hijaluronska kiselina je u osnovi jedini direktan marker funkcije sinusoidnih endotelijalnih ćelija i marker perfuzije jetre. Ovaj marker se koristi za praćenje pacijenata kod kojih postoji rizik progresivne fibroze, zbog čega je hijaluronska kiselina predložena kao neinvazivni indeks teškog stanja fibroze kod hroničnog virusnog hepatitisa i kao mera odgovora na antivirusnu terapiju. Kod primarne ciroze jetre i ciroze jetre kod alkoholičara, serumska hijaluronska kiselina pravi razliku između početnog i uznapredovalog oboljenja jetre. Kod oboljenja jetre u alkoholičara, hijaluronska kiselina se može primeniti za procenu hemodinamskih promena. Kod transplantacije jetre ovim testom se može predvideti rana funkcija grafta. Hijaluronska kiselina je predložena i kao marker akutnog odbacivanja jetre. Povećanje hijaluronske kiseline u ranoj fazi post-transplantanata, međutim nije specifična za akutno odbacivanje pošto se takođe javlja kod pacijenata sa septicemijom (2). Do sada, ovaj test nije našao široku primenu.

Odnos ketonskog tela u arterijskoj krvi odražava mitohondrijalnu funkciju i koristi se za procenu primarne funkcije grafta. Kod primalaca transplantata sa neiskomplikovanim postoperativnim tokom dolazi do brzog povećanja ketonskih tela unutar prvih 6 časova posle reperfuzije (3). Kod primalaca jetre sa prognostički nepovoljnim tokom, povećanje ketonskih tela nije bilo primećeno u toku 24 sata od transplantacije. U tumačenju vrednosti ketonskih tela, međutim, treba uzeti u obzir da se acetoacetat i 3-hidroksibutirat mogu metabolisati u različitom stepenu u ekstrahepatičkim tkivima. Ovaj efekat može uticati na odnos ketonskih tela u arterijskoj krvi.

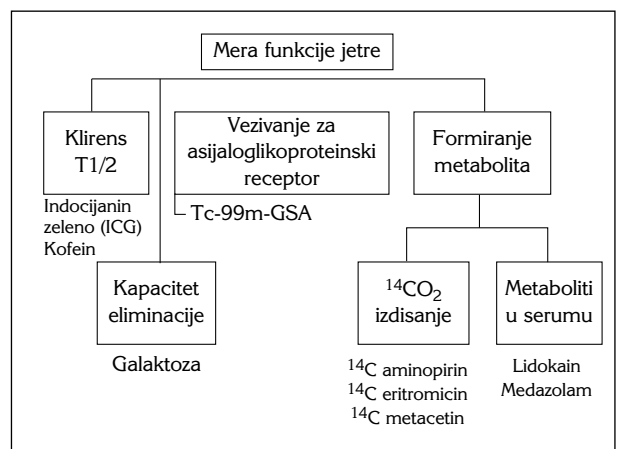
Novi statički test koji ukazuje na hepatocelularna oštećenja je određivanje serumske alfa-glutation S-transferaze (GST). Pošto je *in vivo* polu-život ovog enzima manji od 60 min on je značajna pomoć u dijagnozi akutnog odbacivanja alografta kod praćenja post-transplantanta. Novija istraživanja su pokazala da je praćenje GST smanjilo i mortalitet i morbiditet kod primaoca transplantata jetre. GST je pokazala jasno veću osetljivost (89%) za akutno odbacivanje nego konvencionalni testovi funkcije jetre; specifičnost je, međutim, bila relativno niska (45%). U kombinaciji sa brojem eozinofila u krvi, GST je olakšao ranu dijagnozu akutnog odbacivanja. Opravdanje za ovaj pristup je zapažanje da je infiltracija eozinofila u portalni

trakt naročito specifičan histološki marker akutnog odbacivanja. Nova istraživanja sugerišu da serumska fruktoza-1,6 bisfosfataza može ponuditi osetljivost koja se može uporediti sa osetljivošću GST za otkrivanje akutnog odbacivanja. Ovaj test bi mogao da obezbedi jeftiniju, bržu i automatsku alternativu za GST.

Dinamički testovi

Dovoljno proučavani dinamički testovi za funkciju jetre su prikazani na slici 1. U prvoj grupi se nalaze testovi za određivanje indocijanin zelenog (ICG) ili kafeina gde se polu-život klirensa ovih supstanci koristi kao mera funkcije jetre. Sledeću grupu čine testovi koji uključuju merenje kapaciteta eliminacije. U ovoj grupi se nalazi pre svega određivanje galaktoze. Određivanje tehnecijum-99-m galaktozil serum albumina (GSA) kod koga se vezivanje azijaloglukoprotein za receptor koristi kao mera sintetičke funkcije jetre. Takođe su značajni i testovi koji se zasnivaju na brzini formiranja metabolita. U grupi izdisajnih testova nalazi se $^{14}\text{CO}_2$ kao mera oksidativne funkcije jetre. Ovi izdisajni testovi su sada prilagođeni tehnologiji stabilnih izotopa, pa se izbegava upotreba radioaktivnosti. Midazolam je predloženi kao metabolit citohroma P450 III A (CYP3A4). Svi ovi testovi, međutim, nisu široko prihvaćeni u kliničkoj praksi.

U novije vreme monoetilglicineksilidid (MEGX), metabolit lidokaina je našao široku primenu kao dinamički test funkcije jetre. Razlog je lakoća korišćenja i brzo analitičko vreme (turnaround time-TAT). Lidokain se metaboliše primarno jetrenim CYP3A4 preko sekvencijalne oksidativne N-dealkilacije (4). Na osnovu relativno visokog odnosa ekstrakcije lidokaina, ovaj test funkcije jetre zavisi ne samo od hepatičke metaboličke sposobnosti već takođe i od protoka krvi u jetri. MEGX se može odrediti u serumu ili sa visokosetljivom i specifičnom metodom tečne hromatografije (high performance liquid chromatography-HPLC) uz otkrivanje fluorescencije ili sa metodom tečne hromatografije u kombinaciji sa masenom spektrofotometrijom.



Slika 1 Dinamički funkcionalni testovi jetre

Za metabolizam lidokaina bitan je integritet sistema hepatičnog citohroma P450 (CYP). Struktura i funkcija hepatičnog CYP sistema su tesno povezane. Teška hipoksija ili lipidna peroksidacija mogu oštetiti endoplazmatsku CYP sredinu, što dalje dovodi do brzog raspadanja ovog enzima. Izgleda da je ovo u skladu sa činjenicom da je CYP prevashodno lociran u acinusnoj zoni 3, koja je naročito sklona anoksičnim povredama jetre. Šta više, izvesni citokini kao što su interleukin-6 (IL-6) mogu uticati na ekspresiju CYP izoformi.

Klinička korisnost MEGX testa je prvobitno procavavana na polju transplantacije jetre i intenzivne nege. Referentni intevali su ustanovljeni kod normalnih osoba. Žene starosti < od 45 godina koje nisu uzimale oralna kontraceptivna sredstva pokazale su znatno niže koncentracije MEGX (oko 27%) nego muškarci (5). Najniže MEGX vrednosti su konstantovane kod žena koje su uzimale kontraceptivna sredstva.

Kod kadaveričnih donora jetre, rezultati MEGX testa su bili 50–60% veće u 15 min u poređenju sa normalnim osobama i nije bilo značajnih razlika specifičnih za pol u formiranju MEGX (9). Izgleda da je MEGX test interesantan za istraživanja koja omogućava procenu funkcionalnih svojstava jetre donora u realnom vremenu.

Važna oblast za kliničku primenu MEGX je procena pretransplantne prognoze kod pacijenata sa terminalnom cirozom. Zbog široke međuindividualne razlike MEGX test se ne može koristiti da se dijagnostikuju početni stadijumi hroničnog hepatitisa. Većina pacijenata sa rezultatima MEGX testa ispod 20 $\mu\text{g/L}$ imaju cirozu, a što je potvrđeno histološkom procenom. Postoji opšta saglasnost da koncentracije MEGX manje od 20 $\mu\text{g/L}$ u 15 min odražavaju lošu funkciju jetre.

Problemi izbora pacijenata za transplantaciju jetre se detaljno razmatraju. Pacijenti koji očekuju

transplantaciju mogu biti stabilni dug period vremena, ali mogu i iznenada da se dekompenzuju. Stepen abnormalnosti konvencionalnih testova jetre ne mora obavezno da predvidi pacijente kod kojih postoji rizik od brzog kliničkog pogoršanja. Prospektivne studije su procenile korisnost MEGX testa za predviđanje pre-transplantarnih komplikacija i preživljavanja. Nađeno je da su komplikacije od ciroze koje ugrožavaju život konstantovane samo kod pacijenata sa koncentracijama MEGX < 30 $\mu\text{g/L}$ (9). Smrt kao direktan rezultat ovih komplikacija je konstantovana samo kod onih pacijenata sa MEGX < 10 $\mu\text{g/L}$.

Kod različitih nezavisnih prospektivnih studija rezultati MEGX testa dovode se u vezu sa preživljavanjem kod pacijenata sa hroničnim oboljenjem jetre. Niski rezultati MEGX testa u vezi su sa jednogodišnjim spontanom preživljavanjem od oko 50% ili manje (Tabela II). S druge strane, rezultati MEGX testa iznad naznačenih cut-off vrednosti na 10 ili 25 mg/L dovode se u vezu sa preživljavanjem od 82% odnosno 97%. Svi ovi nalazi sugeriraju da je MEGX test korisan kod donošenja odluke sa izborom kandidata za transplantaciju. Novija istraživanja kod pacijenata sa primarnom bilijarnom cirozom (primary biliary cirrhosis-PBC) su pokazala nezavisnu prognostičku vrednost za MEGX test. Nađeno je da asimptomatično progresivno funkcionalno pogoršanje do koga dolazi za vreme PBC-a može se pratiti pomoću MEGX testa jer izgleda da je ovaj test u stanju da indentifikuje abnormalnosti pre početka promena u konvencionalnim laboratorijskim i /ili kliničkim parametrima.

Sledeća oblast u kojoj se koristi određivanje MEGX je rana funkcija post-transplantirane jetre. Posle transplantacije jetre, primarna nefunkcija grafta može se dovesti u vezu sa prethodnim postojanjem ili ishemijskom/reperfuzijskom izazvanim oštećenjem jetre. Primarna nefunkcija grafta se dovodi u vezu sa veoma niskim rezultatima MEGX testa (opseg od 2–14 $\mu\text{g/L}$) u roku prva 3 dana posle transplantacije. Koncentra-

Tabela II Bazični statički testovi u hepatobilijarnim oboljenjima

Pacijenti	MEGX test	Predikativni
Odrasli kandidati za transplantaciju (ciroza)	< 10 $\mu\text{g/L}$	Jednogodišnje spontano preživljavanje 46% naspram 82%*
	< 25 $\mu\text{g/L}$	Jednogodišnje spontano preživljavanje 53% naspram 97%*
Dečija ciroza	< 10 $\mu\text{g/L}$	Jednogodišnje spontano preživljavanje 63% naspram 92%*
Hronično oboljenje jetre	< 30 $\mu\text{g/L}$	Deseto mesečno preživljavanje 38% naspram 97%*
Oboljenje jetre kod dece	11 \pm 4 $\mu\text{g/L}$ 42 \pm 6 $\mu\text{g/L}$	Visoki rizik mortaliteta Niski rizik mortaliteta

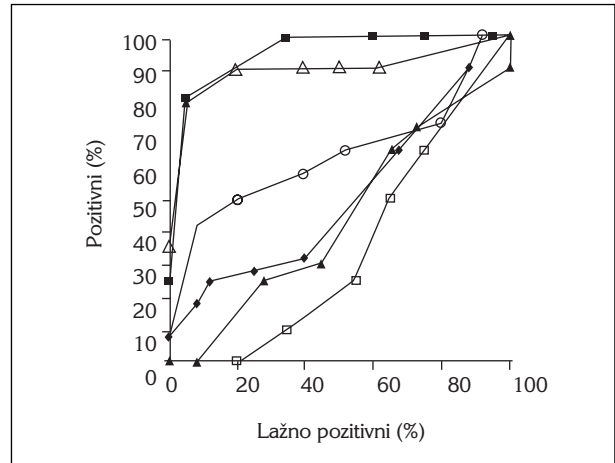
* Verovatnoća preživljavanja (%) kod rezultata MEGX testa ispod ili iznad označene cut-off vrednosti.

cija hijaluronske kiseline, međutim, bila je znatno povećana kod ovih pacijenata ukazujući na pogoršanu funkciju endotelijalnih ćelija. Hemodinamske promene koje proističu iz endotelijalnog oštećenja kod primarne disfunkcije grafta objašnjavaju razlog smanjenja vrednosti testova koji zavise od protoka krvi, kao što su MEGX i ICG. Nađeno je da kombinacija merenja MEGX i hijaluronske kiseline predviđa preživljavanje grafta jetre. Verovatnoća preživljavanja grafta od 120 dana je znatno veća za one pacijente kod kojih su rezultati MEGX testa prvog post-operativnog dana bili $> 22 \mu\text{g/L}$, a koncentracije hijaluronske kiseline su bile $< 730 \mu\text{g/L}$. Ovi rezultati dalje sugeriraju da uključivanje određivanja nivoa MEGX i hijaluronske kiseline kod postoperativnog praćenja primalaca transplantanta jetre mogu biti korisni u ranom predviđanju preživljavanja grafta.

Dugotrajna hepatička regeneracija i funkcija kod novorođenčadi i dece posle resekcije jetre proučavana je od strane Shambergera i saradnika (6). Retrospektivna evaluacija je izvršena kod 10 dece posle resekcije jetre zbog benignih ili malignih tumora. Vrednost medijane je bila 4,3 godine posle resekcije jetre. Testovi sintetičke funkcije su bili uglavnom normalni. Aminotransferaze i amonijak su bili blago povećani a volumeni jetre su bili ispod ali blizu normalne krive u većini slučajeva. Rezultati MEGX testa su bili normalni kod sve dece koji je bio pozitivan na virus hepatitisa C. Autori sugeriraju da se MEGX test takođe može koristiti da se proceni regeneracija i funkcija posle resekcije jetre. Međutim, glavni nedostatak ove studije je činjenica da osnovni rezultati MEGX testa nisu dobijeni neposredno posle resekcije.

Autori smatraju da MEGX test može biti od prognostičkog značaja u proceni funkcije jetre kritički obolelih pacijenata kod kojih postoji rizik da dođe do otkazivanja više organa (multiple organ failure-MOF). Purcell i saradnici (7) su proučavali produkciju MEGX kod modela životinja sa akutnim oštećenjem pluća tretiranih sa pozitivnim ventilacionim pritiskom na kraju ekspirijuma (positive end-expiratory pressure-PEEP). Protok krvi kroz jetru i snabdevanje jetre kiseonikom bili su znatno smanjeni posle oštećenja pluća i PEPA, i ovo je bilo praćeno značajnim smanjenjem u formiranju MEGX. Autori su zaključili da smanjena proizvodnja MEGX-a može biti koristan klinički pokazatelj redukovano protoka krvi kroz jetru i snabdevanja kiseonikom kod kritične bolesti.

U kliničkoj studiji koju je obavio Lehmann sa saradnicima (8), MEGX test je bio serijski izvođen kod 28 kritično bolesnih pacijenata koji su primljeni na odeljenje intenzivne nege (intensive care unit-ICU) posle multiple traume. Devet od 10 pacijenata koji su kasnije dobili MOF bez znakova bakterijske sepse pokazali su naglo smanjenje u medijani MEGX vrednosti između prvog i trećeg dana posle traume, sa 67 na $15 \mu\text{g/L}$. Kod pacijenata kod kojih nije došlo do MOF, rezultati MEGX testa su ostali stabilni. U poređenju sa



Slika 2 ROC kriva za testove funkcije jetre (MEGX ■, ICG klirens □, AP ◆, AST ○, Bilirubin ▲, pHim △)

konvencionalnim testovima za funkciju jetre, analiza karakteristične krivulje kod operisanog primaoca (receiver operating characteristic-ROC) pokazuje da su rezultati MEGX testa trećeg dana pokazali najveću moć raspoznavanja između pacijenata sa i bez MOF. Kod jednog MOF pacijenta sindrom je izazvan bakterijskom sepsom što je postalo klinički očito šestog dana posle traume. Ovo je išlo paralelno sa značajnim smanjenjem vrednosti MEGX od 3 do 7 og dana. Posle uklanjanja septičkog fokusa pacijent je pokazao postepeno kliničko poboljšanje što je bilo praćeno vraćanjem rezultata MEGX testa u okvire referentnih vrednosti.

U drugoj studiji (9) koja je uključivala 27 kritično bolesnih pacijenata sa dokazom o neadekvatnoj perfuziji tkiva upoređene su vrednosti MEGX-a i klirensa ICG sa standardnim testovima funkcije jetre i doveđene u vezu sa želudačnim intramukoznim pH (pHim), a što se smatra kao alternativna mera adekvatnosti visceralne oksigenacije. Dvanaest nepreživelih osoba su pokazali dramatično smanjenje u njihovim rezultatima MEGX testa od prvog dana ($20 \mu\text{g/L}$) do trećeg dana ($2,4 \mu\text{g/L}$). Kod preživelih osoba, rezultati MEGX testa ostali su relativno konstantni tokom ovog perioda. Nijedan od drugih testova za funkciju jetre nije ispoljio bilo kakvu značajnu razliku između preživelih i nepreživelih. Analiza ROC krive je pokazala da su MEGX test i pHim trećeg dana bili najrazličitiji u odnosu na smrt i preživljavanje (Slika 2). Autori ove studije su zaključili da kritično oboleli pacijenti razvijaju disfunkciju jetre najverovatnije zbog nesklada između metaboličkih zahteva jetre i protoka krvi kroz jetru. Izgleda da je MEGX test krajnje efikasan u proceni funkcije jetre i protoka krvi kroz jetru kod ove grupe pacijenata.

U toku su istraživanja koja bi trebala da razjasne patogenezu MOF/sindrom disfunkcije više organa (multiple organ dysfunction syndrome – MODS) u

odnosu na ranu disfunkciju jetre kod ICU pacijenata posle politraume ili sa sepsom (10). Kod pacijenata sa sepsom postoji velika negativna korelacija između rezultata testa MEGX od 1–5 dana sa mortalitetom skorom rizika ($r = -0,60$; $p < 0001$), IL-6 ($r = -0,71$; $p < 0,0001$), C-reaktivni protein ($r = -0,62$; $p < 0,0001$) i hijaluronska kiselina ($r = -0,38$; $p = 0,0025$). Korelacija MEGX sa IL-10 bila je manje izražena ali ipak značajna. Nađena je korelacija između MEGX i konvencionalnih testova za funkciju jetre kao što su transaminaze, albumin i bilirubin. Podaci sugeriraju da se disfunkcija jetre što je procenjeno sa MEGX testom odnosi na odgovor čitavog sistema na inflamaciju.

Budući aspekti

Statički i dinamički testovi o kojima je diskutovano nude nove strategije da se proceni prognoza i funkcija jetre u realnom vremenu kod pacijenata sa oboljenjem jetre. Autori se slažu da ne postoji magičan test za funkciju jetre i da je nepotrebno koristiti veliki broj metoda – ovaj tip širokih istraživanja samo povećava konfuziju. Pre treba koristiti nekoliko jednostavnih testova utvrđene vrednosti. Dinamički testovi funkcije jetre kao što je MEGX mogu dopuniti utvrđene i nove statičke testove u oblastima gde je prognostička informacija značajna. Ovo je slučaj, na primer, u izboru kandidata za transplataciju, proceni progresivnog funkcionalnog pogoršanja PBC (primarna bilijarna ciroza) i u predviđanju MOF/MODS kod ICU pacijenata posle politraume ili sa sepsom.

DYNAMIC TESTS AS BIOMARKERS OF HEPATIC DISEASE

Mirka Ilić

*Institute for Medical Biochemistry, Clinical Centre of Serbia,
Belgrade, Serbia and Montenegro*

Summary: Biomarkers of hepatic disease can be divided into static tests and dynamic tests. Static conventional tests have limited prognostic value only. Recently static tests with special application, such as hyaluronic acid, ketone bodies and alpha-gluthatione S-transferase, are used. Dynamic tests use clearance half-life as measure of liver function (Indocyanine green, caffeine) elimination capacity (galactose), asialoglycoprotein receptor binding (Tc-99m-GSA) metabolite formation (Lidocaine, Midazolam). Monoethylglycinexylidide (MEGX) determination has found widespread application as a dynamic liver function test. It is used for the liver transplant candidate selection, the assessment of progressive functional deterioration in primary biliary cirrhosis. MEGX is ever more essential in the prediction of multiple organ failure ili their dysfunction syndrome in patients in intensive care unit with sepsis or after polytrauma.

Key words: static tests, dynamic tests, monoethylglycinexylidide (MEGX)

Literatura

1. Sherlock S, Dooley J. Assessment of liver function. In Diseases of the Liver and Biliary System, 9th edition, eds S. Sherlock and J. Dooley. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1993; 353: 17–32.
2. Schutz E, Luy-Kaltefleiter M, Kaltefleiter M et al. The value of serial determination of MEGX and hyaluronic acid early after orthotopic liver transplantation. European Journal of Clinical Investigation 1996; 26: 907–16.
3. Taki Y, Gubernatis G, Yamaoka Y et al. Significance of arterial ketone body ratio measurement in human transplantation. Transplantation 1990; 49: 535–9.
4. Oellerich M, Raude E, Burdelski M et al. Monoethylglycinexylidide formation kinetics: a novel approach to assessment of liver function. J Clin Chem Clin Biochem 1987; 25: 845–53.
5. Potter J.M, Oellerich M. The use of lidocaine as a test of liver function in liver transplantation. Liver Transplantation and Surgery 1996; 2: 211–24.
6. Shamberger R.C, Leichtner A.M, Jonas M. M, LaQuaglia M.P. Long-term hepatic regeneration and function in infants and children following liver resection. Journal of the American College of Surgeons 1996; 182: 515–19.
7. Purcell PN, Branson RD, Schroeder TJ, Davis K, Johnson DJ. Monoethylglycinexylidide production parallels changes in hepatic blood flow and oxygen delivery in lung injury managed with positive end-expiratory pressure. Journal of Trauma 1992; 33: 482–6.
8. Lehman U, Armstrong VW, Schutz E, Regel G, Pape D, Oellerich M. Monoethylglycinexylidide as an early predictor of posttraumatic multiple organ failure. Therapeutic Drug Monitoring 1995; 17: 125–32.
9. Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, Beale R, Smithies MN, Mason R. Liver function and splanchnic ischemia in critically ill patients. Chest 1997; 111: 180–7.
10. Oellerich M, Armstrong VW. The MEGX test: a tool for the real-time assessment of hepatic function. Therapeutic Drug Monitoring 2001; 23: 81–92.

Rad primljen: 18. 05. 2005.

Prihvaćen za štampu: 29. 05. 2005.