

# Prevalencija ciroze jetre u Šibensko-kninskoj županiji

---

**Peran, Anđela**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zadar / Sveučilište u Zadru**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:162:810529>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-26**



**Sveučilište u Zadru**  
Universitas Studiorum  
Jadertina | 1396 | 2002 |

*Repository / Repozitorij:*

[University of Zadar Institutional Repository](#)



Sveučilište u Zadru

Odjel za zdravstvene studije

Sveučilišni diplomski studij

Sestrinstvo

**Andela Peran**

**Prevalencija ciroze jetre u Šibensko-kninskoj  
županiji**

**Diplomski rad**

Zadar, 2024.

Sveučilište u Zadru  
Odjel za zdravstvene studije  
Sveučilišni diplomski studij  
Sestrinstvo

Prevalencija ciroze jetre u Šibensko-kninskoj županiji

Diplomski rad

Student/ica:

Anđela Peran

Mentor/ica:

doc. dr. sc. Ivo Klarin, dr. med.

Zadar, 2024.



## Izjava o akademskoj čestitosti

Ja, **Andela Peran**, ovime izjavljujem da je moj **diplomski** rad pod naslovom **Prevalencija ciroze jetre u Šibensko-kninskoj županiji** rezultat mojega vlastitog rada, da se temelji na mojim istraživanjima te da se oslanja na izvore i radove navedene u bilješkama i popisu literature. Ni jedan dio mojega rada nije napisan na nedopušten način, odnosno nije prepisan iz necitiranih radova i ne krši bilo čija autorska prava.

Izjavljujem da ni jedan dio ovoga rada nije iskorišten u kojem drugom radu pri bilo kojoj drugoj visokoškolskoj, znanstvenoj, obrazovnoj ili inoj ustanovi.

Sadržaj mojega rada u potpunosti odgovara sadržaju obranjenoga i nakon obrane uređenoga rada.

Zadar, 25. listopada 2024.

## **ZAHVALA**

*Veliko hvala Odjelu za zdravstvene studije, mentoru doc. dr. sc. Ivi Klarinu, dr. med., kao i svim profesorima, asistentima i djelatnicima koji su obilježili moje obrazovanje. Hvala svim kolegama i kolegicama na fakultetu i na radnom mjestu.*

*Posebno hvala mojoj obitelji, mom partneru i mojim dragim prijateljima na neizmjerne ljubavi, podršci, razumijevanju i strpljenju. Hvala svima pojedinačno što ste dio mog života. Zahvaljujem se mami i tati koji su uvijek vjerovali u mene i poticali me na rad i upornost, i sestri bez čije podrške ne bih bila gdje danas jesam.*

*Hvala dragom Bogu na ustrajnosti, snazi i volji koju mi je svakodnevno darivao za sve izazove koje studiranje nosi. Hvala Mu na blagoslovu i sposobnostima koji su mi omogućili da doživim ovaj trenutak i što nikad ne odustaje od mene.*

## **POPIS KRATICA**

CoA – koenzim A

NASH – engl. nonalcoholic steatohepatitis, nealkoholni steatohepatitis

NAFLD – engl. nonalcoholic fatty liver disease, nealkoholna bolest masne jetre

AIH – autoimuni hepatitis

PBC – primarna bilijarna ciroza

PSC – primarni sklerozirajući kolangitis

VIP – vazoaktivni intestinalni peptid

NO – dušikov oksid

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteron sustav

ALT – alanin-aminotransferaza

AST – aspartat-aminotransferaza

GGT – gama-glutamiltransferaza

PT – protrombinsko vrijeme

HCC – hepatocelularni karcinom

HBV – hepatitis B virus

HCV – hepatitis C virus

## SAŽETAK

**Cilj:** cilj istraživanja jest utvrditi broj pacijenata koji su liječeni zbog jetrene ciroze u OB Šibensko-kninske županije na odjelu gastroenterologije u razdoblju od 1. siječnja 2019. do 31. prosinca 2021. godine, ispitati komplikacije koje su nastale te razlike istih u odnosu na etiologiju jetrene ciroze.

**Metode:** istraživanje je provedeno retrospektivno, a podaci su prikupljeni iz bolničkog informacijskog sustava (BIS) pacijenata hospitaliziranih na odjelu gastroenterologije OB Šibensko-kninske županije. Za statističku analizu je korišten statistički software STATISTICA 12, Tibco, Kalifornija.

**Rezultati:** prikupljeni su podaci za 108 pacijenata. Alkohol je uzrok ciroze jetre u 58,33 % ispitanika, a u 41,67 % ispitanika etiologija ciroze jetre je nealkoholna. Ascites je bio najčešće javljana komplikacija kojeg je razvilo 54,62 % ispitanika, dok je najrjeđa bio hepatorenalni sindrom kojega je imalo svega 2,78 % ispitanika. U skupini ispitanika s alkoholnom cirozom jetre, njih 68,25 % imalo je ascites, 38,09 % varikozitete jednjaka, 38,09 % koagulopatiju, 26,98 % žuticu, 26,98 % jetrenu encefalopatiju, 4,76 % hepatorenalni sindrom, 50,79 % portalnu hipertenziju te 6,34 % hepatocelularni karcinom. U skupini ispitanika s nealkoholnim uzrocima ciroze jetre, njih 35,56 % imalo je ascites, 13,33 % varikozitet jednjaka, 17,78 % koagulopatiju, 35,56 % žuticu, 4,44 % jetrenu encefalopatiju, 0 % hepatorenalni sindrom, 13,33 % portalnu hipertenziju te 2,22 % hepatocelularni karcinom.

**Zaključak:** ovim istraživanjem pokazalo se da je alkohol značajniji uzrok jetrene ciroze u muškoj populaciji, kao i da taj oblik ciroze dovodi do češće pojave komplikacija, što je u skladu s navodima iz literature.

**Ključne riječi:** ciroza jetre, etiologija, alkoholna jetrena ciroza, komplikacije

## SUMMARY

### **Prevalence of liver cirrhosis in Sibenik-Knin County**

**Aim:** research aim is to collect and analyze data on patients' who were treated for liver cirrhosis in the General Hospital of Sibenik-Knin County at the Department of Gastroenterology in the period from 1<sup>st</sup> of January 2019 until 31<sup>st</sup> of December 2021, in order to examine the resulting complications and their differences in relation to the etiology of liver cirrhosis.

**Methods:** research was conducted retrospectively, and the data were collected from the hospital information system (BIS) of patients hospitalized at the gastroenterology department of the OB of Sibenik-Knin County. For statistical analysis was used Statistical software STATISTICA 12, Tibco, California.

**Results:** data were collected for 108 patients. Alcohol is the cause of liver cirrhosis in 58.33 % of respondents, and in 41.67 % of respondents, the etiology of liver cirrhosis is non-alcoholic. Ascites was the most frequently reported complication developed by 54.62 % of subjects, while the rarest was hepatorenal syndrome, which was experienced by only 2.78 % of subjects. In the group of subjects with alcoholic liver cirrhosis, 68.25 % had ascites, 38.09 % esophageal varices, 38.09 % coagulopathy, 26.98 % jaundice, 26.98 % hepatic encephalopathy, 4.76 % hepatorenal syndrome, 50.79 % portal hypertension and 6.34 % hepatocellular carcinoma. In the group of subjects with non-alcoholic causes of liver cirrhosis, 35.56 % had ascites, 13.33 % esophageal varices, 17.78 % coagulopathy, 35.56 % jaundice, 4.44 % hepatic encephalopathy, 0 % hepatorenal syndrome, 13.33 % portal hypertension and 2.22 % hepatocellular carcinoma.

**Conclusion:** this research has demonstrated that alcohol is a more significant cause of liver cirrhosis in the male population, as well as that this form of cirrhosis leads to more frequent complications, which is in accordance with the literature.

**Key words:** liver cirrhosis, etiology, alcoholic liver cirrhosis, complications



# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Definicija .....	1
1.2. Anatomija jetre .....	2
1.3. Fiziologija jetre.....	4
1.3.1. Filtracija i pohranjivanje krvi .....	4
1.3.2. Metabolizam ugljikohidrata .....	5
1.3.3. Metabolizam masti .....	5
1.3.4. Metabolizam bjelančevina.....	6
1.3.5. Pohranjivanje vitamina i željeza, stvaranje čimbenika zgrušavanja, metabolizam hormona i stranih kemijskih tvari.....	6
1.3.6. Stvaranje žuči .....	7
1.4. Etiologija .....	8
1.5. Patofiziologija i epidemiologija.....	10
1.6. Klinička slika.....	12
1.6.1. Gastrointestinalni simptomi .....	12
1.6.2. Hematološki simptomi .....	12
1.6.3. Bubrežni simptomi .....	12
1.6.4. Plućni simptomi.....	13
1.6.5. Kožni simptomi .....	13
1.6.6. Endokrinološki simptomi .....	13
1.6.7. Promjene noktiju .....	13
1.6.8. Drugi simptomi .....	14
1.7. Dijagnostika i probir .....	14
1.8. Liječenje i prevencija.....	16
1.9. Prognoza bolesti .....	17

1.10.	Komplikacije ciroze jetre .....	17
1.11.	Edukacija pacijenata .....	17
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA .....	18
3.	MATERIJALI I METODE ISTRAŽIVANJA .....	19
4.	REZULTATI ISTRAŽIVANJA .....	20
5.	RASPRAVA.....	29
6.	ZAKLJUČAK .....	33
7.	LITERATURA.....	34
8.	PRILOZI.....	38
9.	ŽIVOTOPIS .....	39

# 1. UVOD

## 1.1. Definicija

Ciroza je bolest jetre koja se razvija postupnim uništavanjem normalne strukture jetre zbog difuznog ožiljkavanja (fibroze) i stvaranja regenerativnih čvorova. Naziv "ciroza" dolazi od grčke riječi "kirrhos", koja znači zlatasto ili žutosmeđe, što opisuje boju jetre u naprednom stadiju bolesti (1). Tradicionalno se smatralo da je ciroza nepovratna, ali sve više dokaza sugerira da je proces fibroze jetre promjenjiv i potencijalno reverzibilan, ovisno o uzroku bolesti i mogućnostima liječenja (2, 3).

Klasična podjela ciroze na kompenziranu i dekompenziranu postaje zastarjela te se predlaže uvođenje novih kategorija za bolje procjenjivanje rizika razvoja komplikacija i smrtnosti (4). Iako je dijagnoza ciroze histološka, sve se više koriste neinvazivne metode za procjenu fibroze, poput slikovnih metoda i seroloških markera. Naglasak je na ranom otkrivanju fibroze, pri čemu bi neinvazivni serološki markeri bili vrlo korisni (5).

Procjenjuje se da godišnje više od milijun ljudi umre od ciroze, pri čemu je alkohol najčešći uzrok, dok se posljednjih desetljeća bilježi porast ciroze uzrokovane nealkoholnim steatohepatitisom (6).

Ciroza ima mnoge komplikacije. Dok je kompenzirana faza bolesti asimptomatska, dekompenzirana ciroza se očituje pojavom ascitesa, žutice, krvarenja iz varikoziteta i/ili encefalopatije, što su ključni klinički znakovi. Malnutricija i sarkopenija često su zanemarene, a nutritivni status je važan prediktor morbiditeta i mortaliteta kod ciroze, s velikim utjecajem na izbor pacijenata za transplantaciju (6).

Pacijenti s cirozom imaju značajne promjene u koagulacijskoj kaskadi. Kompenzirana ciroza predstavlja stanje redefinirane hemostatske ravnoteže koja može prijeći u stanje tromboze ili krvarenja u bilo kojem trenutku (7).

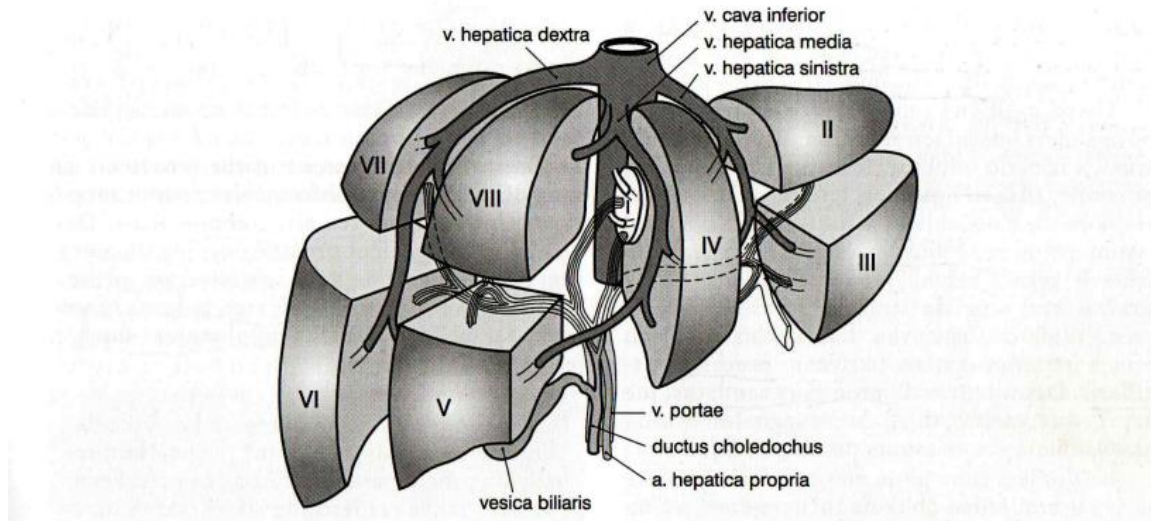
Pacijenti s cirozom nisu prirodno antikoagulirani, što znači da tromboembolijski incidenti, osobito u splenoportalnom sustavu, nisu rijetki. Liječenje i prevencija tromboembolijskih incidenata kod ciroze zahtijevaju multidisciplinarni pristup, različit od onog kod pacijenata bez ciroze (7, 8).

## 1.2. Anatomija jetre

Jetra (lat. hepar) je najveći žljezdani organ kod ljudi. To je mek, smeđecrveni organ klinastog oblika i najveći organ u trbušnoj šupljini. Smještena je na desnoj strani trbušne šupljine ispod ošita. Težina jetre obično varira između 1200 i 1600 grama, a razlikuju se dvije površine: gornja, koja je u kontaktu s dijafragmom (facies diaphragmatica), i donja, koja je okrenuta prema unutrašnjim organima (facies visceralis). Te dvije površine se spajaju na donjem rubu, koji se naziva margo inferior. Gornja površina jetre prekrivena je peritoneumom i pričvršćena za ošit. Na donjoj strani jetre nalazi se jetreni hilus, područje kroz koje prolaze krvne žile i žučni kanali, poznato kao jetrena vrata (lat. porta hepatis). Nutritivni krvni optok osigurava jetrena arterija (lat. a. hepatica propria), dok funkcionalni optok omogućava vena vratarica (lat. vena portae). Jetrene vene se ulijevaju u donju šuplju venu.

Jetra se sastoji od dva anatomska režnja, pri čemu je desni režanj šest puta veći od lijevog. Desni režanj (lat. lobus hepatis dexter) seže do visine petog rebra, dok se njegov donji rub nalazi ispod desne strane prsnog koša. Lijevi režanj (lat. lobus hepatis sinister) proteže se koso i svojim vrhom dotiče lijevu stranu dijafragme. Međutim, klinički je bitnija podjela jetre na dijelove (pars hepatis sinistra et dextra) i odjeljke (divisiones) jer se temelji na grananju krvnih žila i žučnih vodova u jetri. Tako jetra ima pet odjeljaka: četiri glavna i peti caudatus lobus. Odjeljci su dalje podijeljeni na segmente. Lateralni lijevi dio (divisio lateralis sinistra) uključuje dva segmenta: stražnji lateralni lijevi segment (II) i prednji lateralni lijevi segment (III). Medijalni lijevi dio (divisio medialis sinistra) odgovara četvrtom segmentu, medijalnom lijevom segmentu (IV). Medijalni desni dio (divisio medialis dextra) uključuje prednji medijalni desni segment (V) i stražnji medijalni desni segment (VIII). Lateralni desni dio (divisio lateralis dextra) uključuje prednji lateralni desni segment (VI) i stražnji lateralni desni segment (VII).

Jetreni režnjić, lobulus hepatis, nevidljiva golim okom, osnovna je građevna jedinica jetre. Oko režnjića nalaze se ogranci jetrene arterije i portalne vene, aa. interlobulares i vv. interlobulares, dok se u sredini režnjića nalazi ogranak hepatalne vene, v. centralis.



**Slika 1. Jetreni segmenti (segmenti hepatis).** Ogranci v. portae i a. hepaticae ukaze u segmente, a ogranci v. hepaticae se nalaze između segmenata (Krpmotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. 335. str.)

Jetra obavlja dva krvotoka, funkcionalni i hranidbeni. Funkcionalni krvotok ide preko portalne vene, v. portae, koja dovodi krv iz probavnog sustava i čini 70 % krvi koja dolazi u jetru. Za hranidbeni krvotok zadužena je jetrena arterija, a. hepatica propria, jer ona dovodi oksigeniranu krv u jetru i tako čini 30 % krvi koja dolazi u jetru. A. hepatica propria dio je a. hepaticae communis, koja polazi od celijačnog debla i ide nadesno kroz mali omentum. Ona daje gastroduodenalnu arteriju i tako ide dalje kroz hepatoduodenalnu svezu kao a. hepatica propria, a blizu jetrenih vrata arterija dijeli se u desnu i lijevu završnu granu. Također, česte su varijacije polaska i tijeka jetrenih arterija. Iza gušteračine glave od gornje mezenterijske i slezenske vene nastaje v. portae, koja ide kroz hepatoduodenalnu svezu, gdje se nalazi u sredini i malo dublje ispod duktusa koledokusa i hepatične arterije, a u desnom kraju jetrenih vrata dijeli se u desnu i lijevu granu.

Vensku krv iz jetre odvođe jetrene vene, vv. hepaticae. Jetrene vene se ulijevaju u donju šuplju venu neposredno ispod ošita te ih dijelimo u tri skupine: vv. hepaticae dextrae, intermediae et sinistrae.

Oko jetrenih krvnih žila, iz jetre se limfa slijeva u čvorove, nodi lymphoidei hepatici. Ti se čvorovi najvećim dijelom izlijevaju u celijačne čvorove i iz njih u prsni limfovod, dok neke dubinske limfne žile prate donju šuplju venu i s njome prolaze kroz ošit u prsište i ulijevaju se u frenične čvorove, nodi lymphoidei phrenici superiores.

Jetru inerviraju simpatički i parasimpatički sustav koji na jetru dolaze preko jetrenog spleta, plexus hepaticus. Jetreni živčani splet ide uz jetrenu arteriju i portalnu venu i ulazi u jetru u jetrenim vratima, a čine ga ogranci iz simpatičkoga celijačnog spleta i parasimpatičkih vagialnih spletova (9).

### **1.3. Fiziologija jetre**

Jetra je organ s velikim brojem različitih funkcija od kojih su većina međusobno povezane, a to najviše dolazi do izražaja pri poremećajima jetre jer tada istodobno dolazi do poremećaja mnogih njezinih funkcija.

#### **1.3.1. Filtracija i pohranjivanje krvi**

U jetrenim venama i jetrenim sinusima se nalazi oko 450 mL krvi, što je otprilike 10 % ukupne količine krvi u tijelu. Jetreni se volumen može povećavati i zato se u jetrenim krvnim žilama može pohraniti velika količina krvi. Pri povišenju tlaka u desnom atriju, povratno se povisuje i tlak u jetri te se ona poveća, a u jetrenim venama i sinusima se dodatno zadrži od 0,5 do 1 L krvi, što je slučaj pri zatajivanju srca sa zastojem krvi u perifernoj cirkulaciji. Jetrene pore su vrlo propusne, pa je omogućeno slobodno protjecanje tekućine i bjelančevina u Dissove prostore. Zbog toga, limfa koja otječe iz jetre otprilike sadržava oko 60 g/L bjelančevina, a to je ukupno samo malo manje od koncentracije bjelančevina u plazmi. Od ukupne količine limfe u mirovanju, polovica se stvara u jetri. Povišenje tlaka u jetrenim krvnim žilama može izazvati izlaženje tekućine iz jetrenih i portalnih kapilara izravno u trbušnu šupljinu, što se zove ascites. Također, ascites može nastati i kada se zapriječi jetreni portalni protok te se veoma povisi portalni kapilarni tlak u cijelom probavnom sustavu pa nastane edem crijevne stijenke, a tekućina krene izlaziti kroz crijevnu seroznu u trbušnu šupljinu.

Jetra ima izrazitu sposobnost regeneracije, odnosno samoobnavljanja nakon opsežnog gubitka jetrenog tkiva, nastalog tijekom djelomičnog uklanjanja jetre (hepatektomije) ili zbog njezinog akutnog oštećenja, sve dok oštećenje nije praćeno virusnom ili bakterijskom infekcijom ili upalom.

### **1.3.2. Metabolizam ugljikohidrata**

Uloga jetre u metabolizmu ugljikohidrata je pohranjivanje velikih količina glikogena, pretvaranje galaktoze i fruktoze u glukozu, glukoneogeneza i stvaranje brojnih kemijskih spojeva iz međuproizvoda ugljikohidratnog metabolizma.

Dakle, važna je puferska funkcija jetre za održavanje normalne koncentracije glukoze u krvi, što znači da pohranjivanjem glikogena jetra uklanja suvišak glukoze iz krvi, pohranjuje je i vraća u krv kad je koncentracija glukoze u krvi previše smanjena. Također, za održavanje normalne koncentracije glukoze u krvi bitna je glukoneogeneza, koja se zbiva tek kada se koncentracije glukoze smanji ispod normalnih vrijednosti. Glukoneogeneza pomaže da se u krvi održi razmjerno normalna koncentracije glukoze, tako da se velike količine aminokiselina i glicerola iz triglicerida pretvaraju u glukozu.

### **1.3.3. Metabolizam masti**

Iako većina stanica u tijelu metabolizira masti, posebne su funkcije jetre u procesu metabolizma masti: oksidacija masnih kiselina i stvaranje energije za druge tjelesne funkcije, sinteza velikih količina kolesterola, fosfolipida i većine lipoproteina te sinteza masti iz bjelančevina i ugljikohidrata.

Prva je razgradnja masti na glicerol i masne kiseline, nakon čega se masne kiseline beta-oksidacijom razgrađuju na acetilne radikale s dva ugljikova atoma, od kojih nastane acetil-koenzim A (acetyl-CoA), koji zatim ulazi u proces limunske kiseline i oksidira se, pri čemu se oslobađa velika količina energije. Dvije molekule acetyl-CoA kondenziraju se u acet-octenu kiselinu, koja je vrlo topljiva te odlazi iz jetrenih stanica u izvanstaničnu tekućinu i tako se prenosi po cijelom tijelu gdje se apsorbira u druga tkiva. Acet-octenu kiselinu tkiva opet pretvaraju u acetyl-CoA koji se zatim oksidira na uobičajen način.

Oko 80 % kolesterola sintetiziranog u jetri se pretvara u žučne soli, koje se nakon toga izlučuju u žuč, a ostatak se lipoproteinima krvi prenosi do tkivnih stanica u cijelome tijelu. Također se i fosfolipidi sintetiziraju u jetri i prenose se uglavnom lipoproteinima, a zatim stanice iskorištavaju kolesterol i fosfolipide za tvorbu membrana, unutarstaničnih struktura i mnogih drugih tvari koje su važne za staničnu funkciju.

#### **1.3.4. Metabolizam bjelančevina**

Uloga jetre je neizostavna u metabolizmu bjelančevina: deaminacija aminokiselina, stvaranje ureje, stvaranje plazmatskih bjelančevina te pretvorbe između različitih aminokiselina i sinteza drugih tvari iz aminokiselina.

Aminokiseline prvo trebaju deaminirati kako bi se mogle upotrijebiti kao izvor energije ili pretvoriti u ugljikohidrate i masti. Inače, proces deaminacije mogu obaviti i druga tkiva, a posebno bubrezi, ali manje je važna ta deaminacija u usporedbi s ovom koju obavlja jetra.

Stvaranjem ureje jetra uklanja amonijak iz tjelesnih tekućina. Produkt deaminacije je velika količina amonijaka. Također, djelovanjem bakterija u crijevu neprekidno se stvara amonijak koji se apsorbira u krv. Stoga, kada jetra ne stvara ureju, koncentracija amonijaka u plazmi se naglo povećava i uzrokuje hepatičku komu i smrt.

U jetri otprilike nastaje 90 % svih plazmatskih bjelančevina, što znači da jetrene stanice stvaraju gotove sve bjelančevine plazme, osim dijela gama-globulina. Preostali dio gama-globulina su protutijela koja uglavnom stvaraju plazma-stanice u limfnom tkivu. Gubitkom plazmatskih bjelančevina dolazi do diobe jetrenih stanica, pa jetra povećava. Kod kroničnih jetrenih bolesti, npr. ciroze, može nastati generalizirani edem i ascites jer se razina plazmatskih bjelančevina, primjerice albumina, može smanjiti na vrlo nisku razinu.

Sve tzv. neesencijalne aminokiseline mogu se stvarati u jetri. Prvo se mora sintetizirati ketokiselina istog kemijskog sastava kao buduća aminokiselina, nakon čega se u nekoliko stadija transaminacije aminoradikal iz neke raspoložive aminokiseline prenosi na ketokiselinu gdje zauzme mjesto na keto-kisiku.

#### **1.3.5. Pohranjivanje vitamina i željeza, stvaranje čimbenika zgrušavanja, metabolizam hormona i stranih kemijskih tvari**

Jetra je izvrstan izvor nekih vitamina u terapijske svrhe, a najvećim se dijelom u jetri pohranjuje vitamin A, dok se u velikim količinama također pohranjuju i vitamin D te vitamin B<sub>12</sub>. Da bi se spriječila avitaminoza, količina vitamina A može se pohraniti u jetri tijekom devet mjeseci; količina vitamina D koja se pohranjuje je dovoljna da bi se izbjegla avitaminoza kroz tri do četiri mjeseca, a vitamin B<sub>12</sub> tijekom minimalno jedne godine.



Najveći dio željeza u tijelu je pohranjen u jetri u obliku feritina, a jetrene stanice koje sadrže velike količine bjelančevine nazvane su apoferitin. Feritin otpušta željezo kada se u tjelesnim tekućinama smanji koncentracija željeza, te tako jetreni sustav apoferitin-feritin djeluje kao pufer za željezo u krvi, ali i kao spremnik za željezo.

Jetra stvara sljedeće krvne sastojke koji su potrebni za zgrušavanje krvi: fibrinogen, protrombin, proakcelerin, faktor VII i nekoliko drugih važnih čimbenika. Za metaboličke procese u jetri, posebno pri stvaranju protrombina i faktora VII, IX i X, nužan je vitamin K, bez kojeg se koncentracija tih sastojaka krvi toliko smanji da je zgrušavanje krvi gotovo nemoguće.

Aktivna kemijska zbivanja jetri omogućuju detoksikaciju i izlučivanje raznovrsnih lijekova u žuč, kao što su sulfonamidi, penicilin, ampicilin i eritromicin. Slično jetra kemijski izlučuje i različite hormone, kao što su tiroksin i svi steroidni hormoni, primjerice estrogen, kortizol i aldosteron. Oštećenjem jetre dolazi do prekomjernog nakupljanja jednog ili više tih hormona u tjelesnim tekućinama, dovodeći tako do prekomjerne aktivnosti hormonskih sustava.

Također, jedno od glavnih puteva izlučivanja kalcija iz organizma je lučenje iz jetre u žuč, nakon čega odlazi u crijevo i gubi se stolicom.

### **1.3.6. Stvaranje žuči**

U žuč se izlučuju mnoge tvari koje se nakon toga iz tijela uklanjaju stolicom. Tako je jedna od njih i bilirubin, zelenkastožuti pigment koji je ujedno i glavni konačni proizvod razgradnje hemoglobina. Bilirubin je izuzetno bitan za dijagnosticiranje hemolitičkih i različitih jetrenih bolesti. Eritrociti nakon 120 dana postaju previše krhki da bi opstali u cirkulacijskom sustavu te njihova membrana puca, a oslobođeni hemoglobin fagocitiraju tkivni makrofagi (retikuloendotelni sustav) posvuda u tijelu. Hemoglobin se prvo razgrađuje na globin i hem, nakon čega se slobodno željezo u krvi prenosi transferinom, a iz ravnog lanca od četiri pirolska prstena nastaje bilirubin. Prvo nastaje tvar biliverdin, koji se zatim reducira u slobodni bilirubin, nazvan i nekonjugirani bilirubin, kojeg makrofagi postupno otpuštaju u plazmu.

Oko polovice konjugiranog bilirubina koji stigne u crijevo se pretvara djelovanjem bakterija u vrlo topljiv spoj urobilinogen. Jedan dio urobilinogena se upija kroz crijevnu

sluznicu natrag u krv, a većina pak jetra ponovno izlučuje u crijevo, a oko 5 % bubrezi izlučuju mokraćom.

Žutica predstavlja žućkasto obojenje tkiva, a obuhvaća žutilo kože i dubokih tkiva. Inače, najčešći uzrok žutice je velika količina nekonjugiranog ili konjugiranog bilirubina u izvanstaničnim tekućinama, a koža obično počne poprimati žućkastu boju kad je koncentracija bilirubina oko tri puta veća od normalne. Najčešći uzroci žutice su pojačano razaranje eritrocita i naglo otpuštanje bilirubina u krv te opstrukcija žučnih vodova ili oštećenje jetrenih stanica, tako da se ni normalne količine bilirubina ne mogu izlučivati u probavni sustav. Stoga, razlikujemo dvije vrste žutice, hemolitičku žuticu i opstruktivnu žuticu (10).

#### 1.4. Etiologija

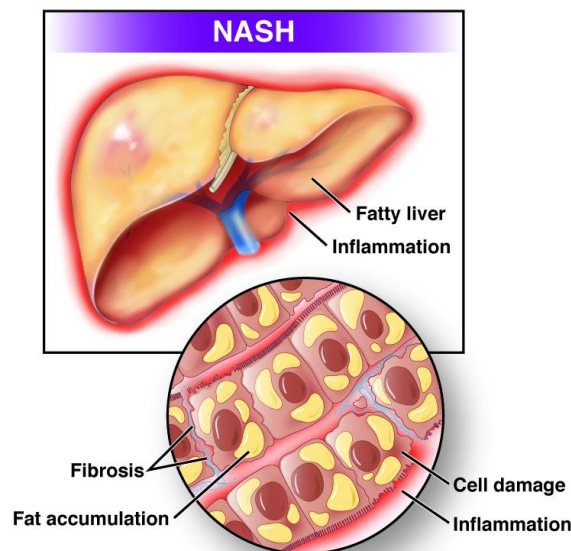
Kada se jetrene parenhimalne stanice razore, nakon čega se nadomještaju vezivnim tkivom koje se naposljetku steže oko krvnih žila te tako znatno otežava protjecanje portalne krvi kroz jetru, naziva se ciroza jetre.



Slika 2. Stadiji oštećenja jetre. Zdrava jetra, masna jetra, fibroza jetre, ciroza jetre.

Ugrušci koji nastaju u portalnoj veni ili u njezinim glavnim ograncima mogu ponekad zaustaviti protok kroz portalni sustav. U slučaju da se to dogodi naglo, dolazi do poremećaja vraćanja krvi iz crijeva i slezene u sistemnu cirkulaciju putem jetrenog portalnog krvotoka, a kao posljedica toga nastaje portalna hipertenzija i povišenje kapilarnog tlaka u crijevnoj stijenci za 2 do 2,5 kPa iznad normalne razine (11).

Najveći i najčešći uzrok je dugotrajno i prekomjerno uživanje alkohola, ili nakupljanje suviška masti u jetri s posljedičnom upalom; a takvo se stanje naziva nealkoholni steatohepatitis (NASH, prema engl. nonalcoholic steatohepatitis). Lakši oblik nakupljanja masti i upalnih promjena jetre je nealkoholna bolest masne jetre (NAFLD, prema engl. nonalcoholic fatty liver disease), koja je često udružena s pretilošću i šećernom bolesti tipa II. To je najčešći uzrok jetrenih bolesti u mnogim industrijaliziranim zemljama, uključujući SAD. Također, ciroza može nastati i kao posljedica virusnih bolesti kao što je zarazna žutica ili infekcije kroničnim hepatitisom B, C i D, kao posljedica otrovanja, primjerice ugljikovim tetrakloridom ili kao posljedica začepljenja žučnih puteva te upalnih procesa u žučnim putevima (12).



**Slika 3. Nealkoholni steatohepatitis** (National Institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK) [Internet]. Dostupno na: <https://www.niddk.nih.gov/>)

Genetski uzroci su deficijencija alfa-1 antitripsina koji je najčešći uzrok kronične jetrene bolesti kod djece. Nasljedna hemokromatoza, odnosno autosomno recesivni nasljedni

poremećaj apsorpcije željeza u kojem se zbog mutacije gena koji regulira apsorpciju željeza iz crijeva, prekomjerna količina željeza apsorbira iz gastrointestinalnog trakta. Kao rezultat toga, dolazi do patološkog povećanja ukupnog željeza u tijelu (kao što su feritin i hemosiderin). Ovaj proces dovodi do stvaranja slobodnih hidroksilnih radikala, što zauzvrat uzrokuje fibrozu organa. Wilsonova bolest, odnosno autosomno recesivni poremećaj koji dovodi do nakupljanja bakra (12).

Autoimuni hepatitis (AIH) je rijetka bolest kod koje dolazi do razaranja jetrenog parenhima autoantitijelima kao što su antinuklearna antitijela, antitijela protiv glatkih mišića i hipergamaglobulinemija. Većina pacijenata koji imaju ovu bolest već su razvili cirozu. Žene su češće zahvaćene nego muškarci. Primarna bilijarna ciroza (PBC) je autoimuna i progresivna bolest jetre, koja predstavlja uništenje intrahepatičnih bilijarnih kanala i upalu portala i stvaranje ožiljaka. Dovodi do kolestatske žutice i fibroze jetrenog parenhima, a razine alkalne fosfataze rastu. PBC je češći kod žena srednje dobi. Primarni sklerozirajući kolangitis (PSC) obično je povezan s ulceroznim kolitisom. Ovo stanje karakterizira smanjenje većine intrahepatičnih i ekstrahepatičnih žučnih vodova zbog upale i fibroze (12).

Ostali uzroci ciroze jetre mogu biti neki lijekovi, kao što su amiodaron, izonijazid, metotreksat, fenitoin, nitrofurantoin; krvožilni uzroci, primjerice Budd-Chiarijev sindrom; ili idiopatski/kriptogeni uzroci oko 15 % (12).

### **1.5. Patofiziologija i epidemiologija**

Cirozu jetre najčešće karakteriziraju poremećaji prometa vode i soli. Kod bolesnika s cirozom jetre, homeostaza tjelesnih tekućina je poremećena zbog prekomjernog nakupljanja, odnosno zadržavanja soli i vode. Ovaj poremećaj klinički postaje prepoznatljiv u dekompenziranoj cirozi, kada se pojavljuju ascites i edemi, iako se može pojaviti već u stadiju kompenzirane jetrene ciroze, dok još nema kliničkih znakova bolesti. U hepatorenalnom sindromu, bolesnici potpuno gube sposobnost izlučivanja soli i vode mokraćom, odnosno mogu izlučivati male količine mokraće, praktički bez soli (14).

Razlikuju se patogeneza prometa i raspodjela tekućina u kompenziranom i dekompenziranom stadiju jetrenog zatajenja. U kompenziranom stadiju ciroze postsinusoidalni blok povećava intrasinusoidalni tlak na što reagiraju intrahepatički receptori,

a kao posljedica dolazi do povećanja izvanstaničnog volumena te dijelom kompenzira dinamiku protoka krvi u jetri (14).

Glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta u bolesnika s cirozom je razvoj portalne hipertenzije i hiperdinamične cirkulacije. Portalna hipertenzija razvija se sekundarno nakon fibroze i vazoregulacijskih promjena, i intrahepatičnih i sustavnih, što dovodi do stvaranja kolateralne cirkulacije i hiperdinamične cirkulacije (13).

Smanjena sinteza albumina snizuje koloidno-osmotski tlak plazme, što uzrokuje izlazak tekućine iz krvotoka i stvaranje visceralnog edema, a kasnije i ascitesa. Zbog oštećene razgradne funkcije jetre i otvaranja portosistemnih komunikacija, u krvotok iz crijeva ulaze brojne tvari koje se normalno razgrađuju u jetri. Tim putem vazoaktivni intestinalni peptid (VIP), dušikov oksid (NO) i druge vazodilatacijske tvari uzrokuju perifernu vazodilataciju koja posredstvom baroreceptorskih mehanizama povećava simpatikotonus s posljedičnim suženjem žila bubrežne kore; lažni neurotransmitori pridonose perifernoj vazodilataciji; endotoksini gram-negativnih bakterija iz crijeva izazivaju bubrežnu kortikalnu vazokonstrikciju i posljedično zadržavanje soli i vode (13).

Na razini splahnhičnih kapilara, dinamika izmjene tekućine znatno je drukčija jer su one manje propusne od sinusoida, ali su propusnije od ostalih kapilara u tijelu. U sistemske i splahnhičkoj cirkulaciji događa se suprotan učinak, s povećanjem proizvodnje NO, što dovodi do sistemske i splahnhičke vazodilatacije i smanjenog sistemskog vaskularnog otpora. To potiče aktivaciju sustava renin-angiotenzin-aldosteron (sustav RAAS), što dovodi do zadržavanja natrija i vode i rezultira hiperdinamičnom cirkulacijom. Stoga, kod ciroze s portalnom hipertenzijom, postoji smanjenje vazodilatatora (pretežno NO) intrahepatično, ali višak NO ekstrahepatično u splahnhičkoj i sistemske cirkulaciji, što dovodi do sinusoidalne vazokonstrikcije i splahnhičke (sistemske) vazodilatacije.

Ciroza jetre proširena je u cijelom svijetu, prisutna je u svim dobnim skupinama te zahvaća sve rase i nacionalnosti. Po učestalosti je peti uzrok smrti u dobi 45 – 65 godina. Procjenjuje se da u Hrvatskoj godišnje zbog ciroze jetre umire 15 – 20 bolesnika/100 000 stanovnika, što je 600-800 osoba godišnje (14).

Najčešći uzrok ciroze jetre u SAD-u je zloupotreba alkohola te je među ljudima 45 – 65 godina treći najčešći uzrok smrti, nakon srčane bolesti i karcinoma (12).

## **1.6. Klinička slika**

Bolesnici s cirozom jetre mogu biti asimptomatski ili simptomatski, ovisno o tome je li njihova ciroza klinički kompenzirana ili dekompenzirana. Kod kompenzirane ciroze, pacijenti su obično asimptomatski, a njihova se bolest otkriva slučajno laboratorijima, fizičkim pregledima ili snimkama. Jedan od uobičajenih nalaza je blago do umjereno povišenje aminotransferaza ili gama-glutamil transpeptidaze s mogućim povećanjem jetre ili slezene na pregledu. S druge strane, bolesnici s dekompenziranom cirozom obično imaju širok raspon znakova i simptoma koji proizlaze iz kombinacije disfunkcije jetre i portalne hipertenzije. Dijagnoza ascitesa, žutice, jetrene encefalopatije, varikoznog krvarenja ili hepatocelularnog karcinoma kod bolesnika s cirozom označava prijelaz iz kompenzirane u dekompenziranu fazu ciroze. Druge komplikacije ciroze uključuju spontani bakterijski peritonitis i hepatorenalni sindrom, koji se javljaju kod pacijenata koji imaju ascites (14).

### **1.6.1. Gastrointestinalni simptomi**

Portalna hipertenzija može uzrokovati ascites, hepatosplenomegaliju i isticanje periumbilikalnih trbušnih vena što uzrokuje caput medusae. Varikoziteti jednjaka još su jedna komplikacija ciroze izazvana povećanim protokom krvi u kolateralnoj cirkulaciji, sa stopom smrtnosti od najmanje 20 % šest tjedana nakon epizode krvarenja (15). Bolesnici s alkoholnom cirozom imaju povećan rizik od prekomjernog rasta bakterija u tankom crijevu i kroničnog pankreatitisa, a pacijenti s kroničnom bolešću jetre imaju veću stopu stvaranja žučnih kamenaca (16, 17).

### **1.6.2. Hematološki simptomi**

Anemija se može javiti zbog nedostatka folata, hemolitičke anemije (anemija spur stanica kod teške alkoholne bolesti jetre) i hipersplenizma. Može doći do pancitopenije zbog hipersplenizma u portalnoj hipertenziji, poremećaja koagulacije, diseminirane intravaskularne koagulacije i hemosideroze u bolesnika s cirozom zbog različitih uzroka.

### **1.6.3. Bubrežni simptomi**

Bolesnici s cirozom skloni su razvoju hepatorenalnog sindroma kao posljedica sustavne hipotenzije i bubrežne vazokonstrikcije, što uzrokuje fenomen nedovoljnog punjenja. Splanhnička vazodilatacija kod ciroze dovodi do smanjenog učinkovitog protoka krvi u

bubrege, što aktivira sustav RAAS, što dovodi do retencije natrija i vode i stezanja bubrežnih žila (18). Međutim, ovaj učinak nije dovoljan za prevladavanje sustavne vazodilatacije uzrokovane cirozom, koja dovodi do bubrežne hipoperfuzije i pogoršava se bubrežnom vazokonstrikcijom s krajnjom točkom zatajenja bubrega (19).

#### **1.6.4. Plućni simptomi**

Manifestacije ciroze uključuju hepatopulmonalni sindrom, portopulmonalnu hipertenziju, jetreni hidrotoraks, smanjenu zasićenost kisikom, neusklađenost ventilacije i perfuzije, smanjeni kapacitet plućne difuzije i hiperventilaciju.

#### **1.6.5. Kožni simptomi**

Spider nevusi (središnje arteriole okružene višestrukim manjim žilama koje izgledaju poput pauka, odakle i naziv) vide se u bolesnika s cirozom kao sekundarna hiperestrogenemija. Disfunkcija jetre dovodi do neravnoteže spolnih hormona, uzrokujući povećani omjer estrogena i slobodnog testosterona i stvaranje paučastih nevusa (20). Palmarni eritem još je jedan kožni nalaz koji se viđa kod ciroze i također je sekundaran zbog hiperestrogenemije. Žutica je žućkasta promjena kože i sluznice koja se javlja kada je serumski bilirubin veći od 3 mg/dL i kod dekompenzirane ciroze.

#### **1.6.6. Endokrinološki simptomi**

Bolesnici s alkoholnom cirozom jetre mogu razviti hipogonadizam i ginekomastiju. Patofiziologija je multifaktorska, uglavnom zbog preosjetljivosti estrogenskih i androgenih receptora koja se viđa u bolesnika s cirozom. Disfunkcija hipotalamusa i hipofize također je uključena u razvoj ovih stanja (23). Hipogonadizam može dovesti do smanjenog libida i impotencije kod muškaraca s gubitkom sekundarnih spolnih obilježja i feminizacijom. Kod žena se može razviti amenoreja i nepravilno menstrualno krvarenje, kao i neplodnost.

#### **1.6.7. Promjene noktiju**

U bolesnika s cirozom mogu se primijetiti različite promjene na koži, noktima i kostima. Neki od tih znakova uključuju batinjanje, hipertrofičnu osteoartropatiju i Dupuytrenovu kontrakturu. Ostale promjene koje mogu nastati su azurne lunule, Terry nokti i Muehrcke nokti.

### **1.6.8. Drugi simptomi**

Fetor hepaticus (sladak, pljesniv miris daha zbog visokih razina dimetil sulfida i ketona u krvi) i asteriksis (drhtanje kada su ruke ispružene i šake savijene na leđima) obilježja su jetrene encefalopatije koja se može vidjeti kod ciroze (22). Ciroza može dovesti do hiperdinamične cirkulacije, smanjenja čiste mišićne mase, grčeva u mišićima i pupčane hernije.

### **1.7. Dijagnostika i probir**

Postavljanje dijagnoze ciroze jetre temelji se na anamnezi, fizikalnom pregledu, laboratorijskim i radiološkim pretragama te histološkoj pretrazi, ako je to neophodno.

Fizikalni pregled u bolesnika s cirozom može otkriti stigme kronične jetrene bolesti (paučaste teleangiektazije, palmarni eritem, Dupuytrenove kontrakture, ginekomastija, atrofija testisa), znakove portalne hipertenzije (ascites, splenomegalija, caput medusae, Cruveilhier-Baumgartenov šum - epigastrično vensko brujanje), znakovi jetrene encefalopatije (konfuzija, asteriksis i fetor hepaticus) i druge značajke kao što su žutica, obostrano povećanje parotida i oskudna dlakavost prsa/pazuha.

U laboratorijskim nalazima su osnovni pokazatelji ciroze jetre alanin-aminotransferaza (ALT), aspartat-aminotransferaza (AST), gama-glutamilttransferaza (GGT), vrijednosti ukupnog i konjugiranog bilirubina, vrijednosti za procjenu sintetske funkcije jetre, uključujući mjerenje albumina i koagulacijskih parametara. Aminotransferaze su obično blago do umjereno povišene s AST većom od ALT; međutim, normalne razine ne isključuju cirozu (23). U većini oblika kroničnog hepatitisa (osim alkoholnog hepatitisa), omjer AST/ALT manji je od jedan, odnosno ALT raste više nego AST. U alkoholnom obliku bolesti, AST je veći od ALT zato što etanol inhibira enzim alkoholnu dehidrogenazu koja je potrebna za stvaranje ALT. Kako kronični hepatitis napreduje u cirozu, dolazi do preokreta ovog omjera AST/ALT. Alkalna fosfataza (ALP), 5'-nukleotidaza i GGT povišene su u kolestatskim poremećajima. Protrombinsko vrijeme (PV) je povišeno zbog defekta faktora koagulacije i bilirubina, dok je albumin nizak jer ga sintetizira jetra i funkcionalni kapacitet jetre opada. Stoga su serumski albumin i PV pravi pokazatelji sintetske funkcije jetre. Vidi se normokromna anemija; međutim, makrocitna anemija može se vidjeti kod alkoholne ciroze jetre. Leukopenija i trombocitopenija također se vide kao sekundarne sekvestracije



povećanom slezenom, kao i zbog učinka supresije alkohola na koštanu srž (24). Imunoglobulini, osobito gama frakcija, obično su povišeni zbog poremećenog klirensa u jetri (25).

Serološke i PCR tehnike za virusni hepatitis i autoimuna antitijela (anti-nuklearna antitijela (ANA), anti-glatka mišićna antitijela (ASMA), anti-jetreno-bubrežna mikrosomalna antitijela tipa 1 (ALKM-1) i serumski IgG imunoglobulini)) za autoimuni hepatitis i mogu se naručiti antimitohondrijska antitijela za primarni bilijarni kolangitis. Zasićenost feritinom i transferinom za hemokromatozu, ceruloplazmin i bakar u mokraći za Wilsonovu bolest, razina alfa 1-antitripsina i fenotip inhibitora proteaze za nedostatak alfa 1-antitripsina, odnosno emfizematozne promjene pluća i alfa-fetoprotein u serumu za hepatocelularni karcinom (HCC) drugi su korisni testovi.

Ultrazvuk je jeftin, neinvazivan i dostupan način za postavljanje dijagnoze ciroze. Može otkriti nodularnost i povećanu ehogenost jetre, koji se vide kod ciroze; međutim, to je nespecifično jer se ti nalazi mogu vidjeti i kod masne jetre (26). Također, može odrediti omjer širine kaudatusnog reznja i širine desnog reznja, koji se obično povećava kod ciroze (27). Štoviše, to je koristan alat za probir HCC-a u bolesnika s cirozom. Duplex Doppler ultrazvuk pomaže u procjeni prohodnosti jetrenih, portalnih i mezenteričnih vena.

CT i MR s kontrastom mogu otkriti HCC i vaskularne lezije, pri čemu je MR bolji od CT-a (28). MR se također može koristiti za otkrivanje razine željeza i taloženja masti u jetri za hemokromatozu i steatozu, te bilijarnu opstrukciju ako se dobije MRC (kolangiografija magnetskom rezonancijom) (29, 30). MR je, međutim, skup i nije lako dostupan.

Prolazna elastografija (fibroscan) je neinvazivna metoda koja koristi ultrazvučne valove velike brzine za mjerenje krutosti jetre, koja je u korelaciji s fibrozom. Kod ciroze, koloidno skeniranje slezene jetre s pomoću tehnecij-99m sumpornog koloida može pokazati povećani unos koloida u koštanu srž i slezenu u usporedbi s jetrom. Prisutnost varikoziteta u jednjaku ili želucu na ezofagogastroduodenoskopiji (EGDS) ukazuje na portalnu hipertenziju.

Biopsija jetre zlatni je standard za dijagnosticiranje ciroze kao i za procjenu stupnja upale (gradus) i fibroze (stadij) bolesti. Unatoč tome, ponekad može promašiti dijagnozu zbog pogrešaka u uzorkovanju (29). Dijagnoza ciroze biopsijom zahtijeva prisutnost fibroze i čvorova. Nodularni uzorak može biti mikronodularni, makronodularni ili pomiješan s

mikronodularnim uzorkom koji predstavlja neovisni čimbenik rizika za povišeni gradijent jetrenog venskog tlaka (HVPG) i težu bolest (29).

Neinvazivni testovi koji koriste izravne i neizravne serumske markere koriste se za otkrivanje pacijenata sa značajnom fibrozom/cirozom od pacijenata bez fibroze/blage fibroze (30, 31, 32).

## **1.8. Liječenje i prevencija**

Oštećenje jetre je trajno. Unatoč tome, treba izbjegavati daljnje ozljede jetre kako bi se zaustavilo napredovanje bolesti. Opće liječenje za prevenciju kronične bolesti jetre uključuje izbjegavanje alkohola, cijepljenje protiv hepatitis B virusa (HBV) i izbjegavanje rizičnog ponašanja koje dovodi do hepatitis C virusa (HCV), dobru prehranu s uravnoteženom dijetom, smanjenje tjelesne težine i rano liječenje čimbenika koji izazivaju kao što su dehidracija, hipotenzija i infekcije. To se postiže rutinskim praćenjem statusa volumena, funkcije bubrega, razvoja vena i progresije u HCC.

HCC je najčešći primarni karcinom jetre, a njegova učestalost raste. Sekundarna ciroza uz HBV i HCV je najčešći faktor rizika. Preporučuje se rutinsko praćenje bolesnika s cirozom jetre na razvoj HCC-a, s najmanje šest mjesečnih probira ultrazvučnim pregledom abdomena.

Specifična terapija obično cilja na etiologiju, uključujući antivirusne lijekove kod virusnog hepatitisa, steroide i imunosupresive kod autoimunog hepatitisa, ursodeoksikolnu kiselinu i obetokolnu kiselinu kod primarnog bilijarnog kolangitisa, kelaciju bakra kod Wilsonove bolesti i kelaciju željeza i flebotomiju kod hemokromatoze. Gubitak težine od najmanje 7 % je koristan kod NASH-a, a apstinencija od alkohola ključna je kod alkoholne ciroze (33).

Liječenje i prevenciju ciroze jetre najbolje provodi međuprofesionalni tim koji uključuje hepatologa, gastroenterologa, jetrenog kirurga, patologa, infektologa, medicinsku sestru, liječnika primarne zdravstvene zaštite i internistu. Svi zdravstveni radnici trebaju pratiti pacijente s jetrenom disfunkcijom iz bilo kojeg razloga jer ona može brzo postati nepovratna. Ciroza jetre povezana je s mnogim sustavnim komplikacijama koje mogu uzrokovati smrt. Transplantacija jetre nije uvijek opcija zbog nedostatka donora.

## **1.9. Prognoza bolesti**

Prediktivni modeli za prognozu ciroze procjenjuju desetogodišnje preživljenje u bolesnika s kompenziranom cirozom na 47 %, ali to pada na 16 % nakon što nastupi dekompenzacijski događaj (34).

Transplantacija jetre indicirana je kod dekompenzirane ciroze koja ne reagira na medicinsko liječenje. Stope jednogodišnjeg i petogodišnjeg preživljavanja nakon transplantacije jetre su približno 85 %, odnosno 72 %. Nakon transplantacije može doći do recidiva temeljne bolesti jetre (35). Dugotrajne nuspojave imunosupresiva još su jedan uzrok morbiditeta kod transplantiranih pacijenata.

## **1.10. Komplikacije ciroze jetre**

Komplikacije koje prate cirozu jetre uključuju:

- ascites,
- spontani bakterijski peritonitis i druge infekcije,
- gastrointestinalno krvarenje,
- encefalopatiju,
- bubrežno zatajenje/hepatorenalni sindrom,
- kardiopulmonalne komplikacije,
- hepatopulmonalni sindrom,
- relativna adrenalna insuficijencija,
- ACLF (engl. acute on chronic liver failure).

## **1.11. Edukacija pacijenata**

Promjene načina života pacijenta ne mogu izliječiti cirozu, ali promjene ponašanja mogu spriječiti ili barem odgoditi napredovanje bolesti i pružiti simptomatsko olakšanje. Potrebno je educirati pacijente o važnosti izbjegavanja konzumacije alkohola, sirovih plodova mora i školjki; uputiti ih u važnost dijetetskih intervencija, mogućoj dijeti s malo natrija za smanjenje zadržavanja vode, te reguliranje unosa proteina prema uputama liječnika (neki će liječnici preporučiti i dodatak vitamina i minerala).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj istraživanja jest utvrditi broj pacijenata koji su liječeni zbog jetrene ciroze u OB Šibensko-kninske županije na odjelu gastroenterologije u razdoblju od 1. siječnja 2019. do 31. prosinca 2021. godine, ispitati komplikacije koje su nastale te razlike istih u odnosu na etiologiju jetrene ciroze. U skladu s ciljem istraživanja postavljeni su sljedeći istraživački zadatci:

1. utvrditi broj pacijenata liječenih od jetrene ciroze te njihovu spolnu razdiobu;
2. ispitati nastale komplikacije ciroze u skupini pacijenata čiji je uzrok ciroze alkoholne etiologije i usporediti ih s nastalim komplikacijama u skupini pacijenata s cirozama druge etiologije;
3. ispitati ishod bolesti u skupini pacijenata s jetrenom cirozom alkoholne etiologije i usporediti ih s ishodom jetrene ciroze drugih etiologija.

### 3. MATERIJALI I METODE ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je provedeno retrospektivno, a podaci su prikupljeni iz bolničkog informacijskog sustava (BIS) Opće bolnice Šibensko-kninske županije. U istraživanje su uključeni svi punoljetni pacijenti koji su u razdoblju od 1. siječnja 2019. godine do 31. prosinca 2021. godine boravili u spomenutoj ustanovi s dijagnozom jetrene ciroze. U istraživanje su uključeni samo oni pacijenti kojima je to bila prva hospitalizacija uslijed jetrene ciroze. Ukupno su prikupljeni podaci od 108 pacijenata. Za ovo istraživanje zatražena je i dobivena dozvola Etičkog povjerenstva Opće bolnice Šibensko-kninske županije.

Struktura bolesnika prema promatranim zdravstvenim obilježjima prezentira se uporabom apsolutnih i relativnih frekvencija koje se prezentiraju tabličnim putem te slikama grafikona.

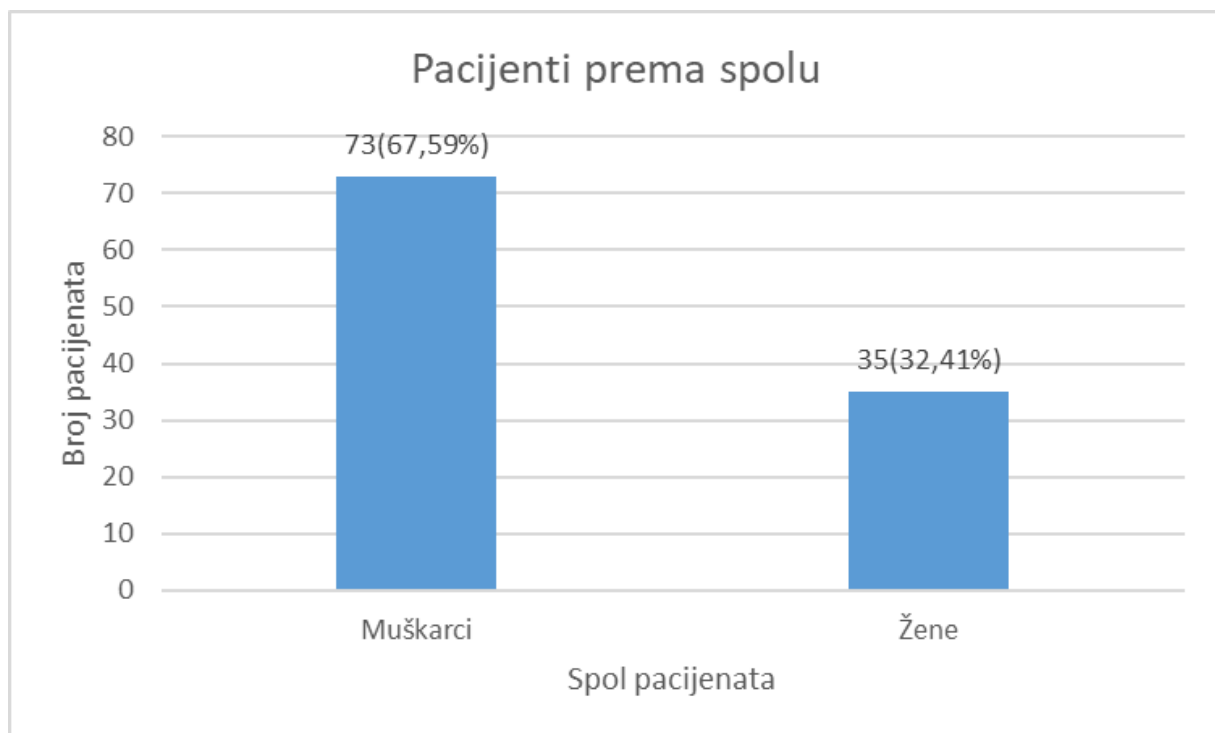
Hi kvadrat testom te Fischerovim egzaktnim testom utvrđivane su razlike među promatranim skupinama.

Granica statističke značajnosti postavljena je pri  $P < 0,05$ .

Za statističku analizu je korišten statistički software STATISTICA 12, Tibco, Kalifornija.

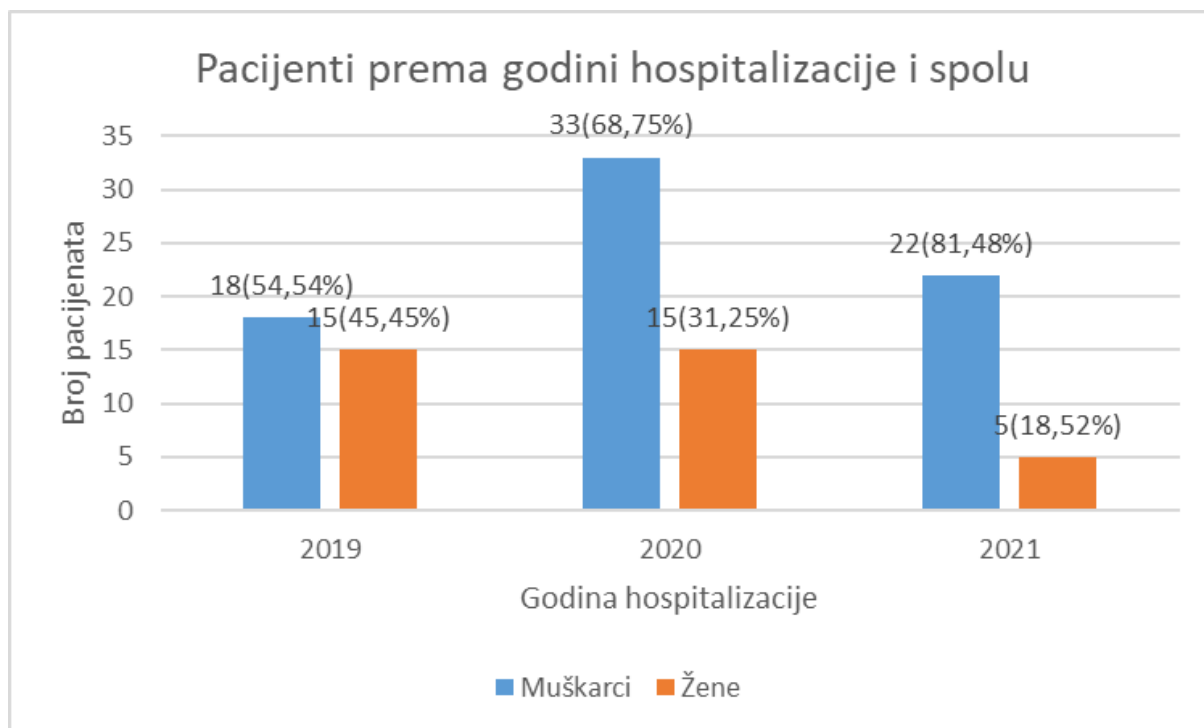
## 4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

U razdoblju od 1. siječnja 2019. godine do 31. prosinca 2021. godine u OB Šibensko-kninske županije hospitalizirano je 108 pacijenata oboljelih od jetrene ciroze. Od tih 108 pacijenata, 73 su bili muškog spola (67,56 %), a 35 pacijenata bilo je ženskog spola (32,41 %), što je prikazano na slici 4.



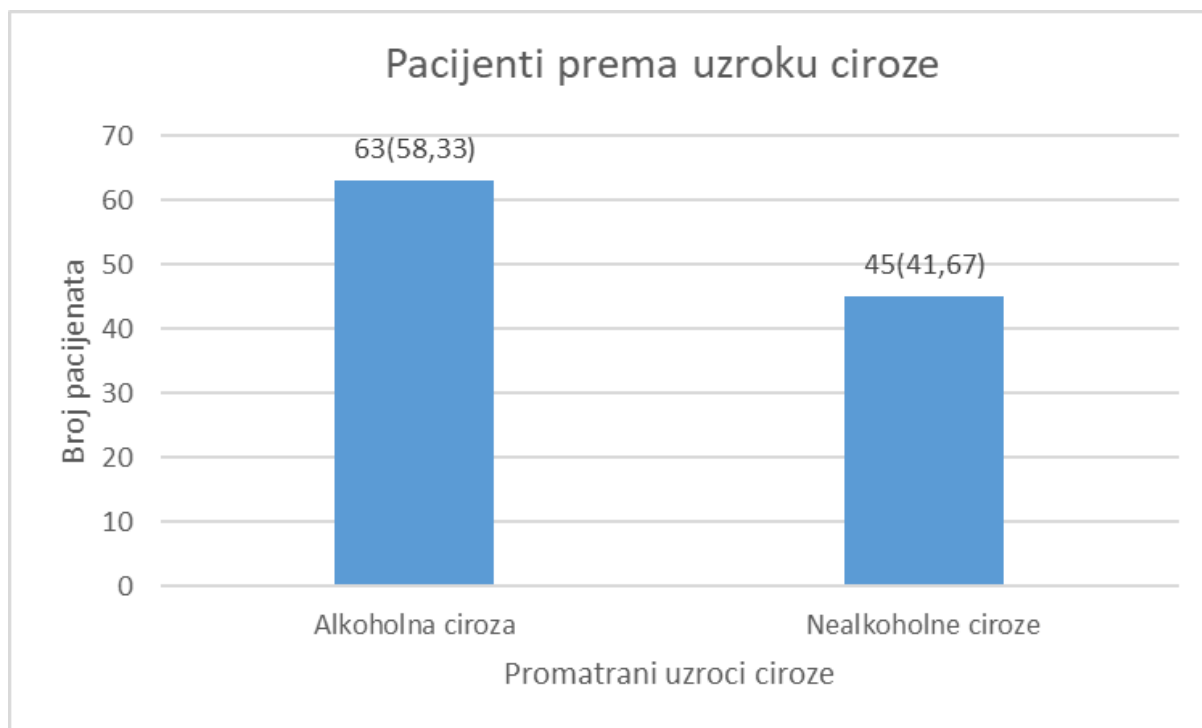
**Slika 4.** Pacijenti s jetrenom cirozom prema spolu

U 2019. godini hospitalizirano je 35 pacijenata (30,55 %), u 2020. godini njih 48 (44,45 %), a u 2021. godini njih 27 (25,00 %). Od 35 pacijenata iz 2019. godine, 18 ih je bilo muškaraca (54,54 %), a 15 žena (45,45 %). Od 48 pacijenata iz 2020. godine, 33 ih je bilo muškog spola (68,75 %), a 15 ženskog spola (31,25 %). U 2021. godini, 22 pacijenta bili su muškog spola (81,48 %), a 5 pacijenata bilo je ženskog spola (18,25 %), što je prikazano na slici 5.



**Slika 5.** Pacijenti s jetrenom cirozom prema godini hospitalizacije i spolu

Ispitanike smo prema uzroku jetrene ciroze podijeliti na one čiju je cirozu uzrokovao alkohol, njih 63 (58,33 %), te na one čija je etiologija jetrene ciroze bila nealkoholna, njih 45 (41,67 %) što je prikazano na slici 6.



**Slika 6.** Pacijenti s jetrenom cirozom prema uzroku ciroze

U prvoj skupini ispitanika, njih 49 bilo je muškog spola (77,78 %), a 14 ženskih (22,22 %). U drugoj skupini ispitanika bilo je 24 muških pacijenata (53,33 %), a 21 ženska pacijentica (46,67 %). Statističkom analizom pronađena je značajna razlika u spolu pacijenata i etiologiji jetrene ciroze, tako da su muškarci češće oboljeli od alkoholne jetrene ciroze nego li su to žene ( $\chi^2 = 7,1605$ ;  $P = 0,007$ ), što je prikazano u tablici 1.

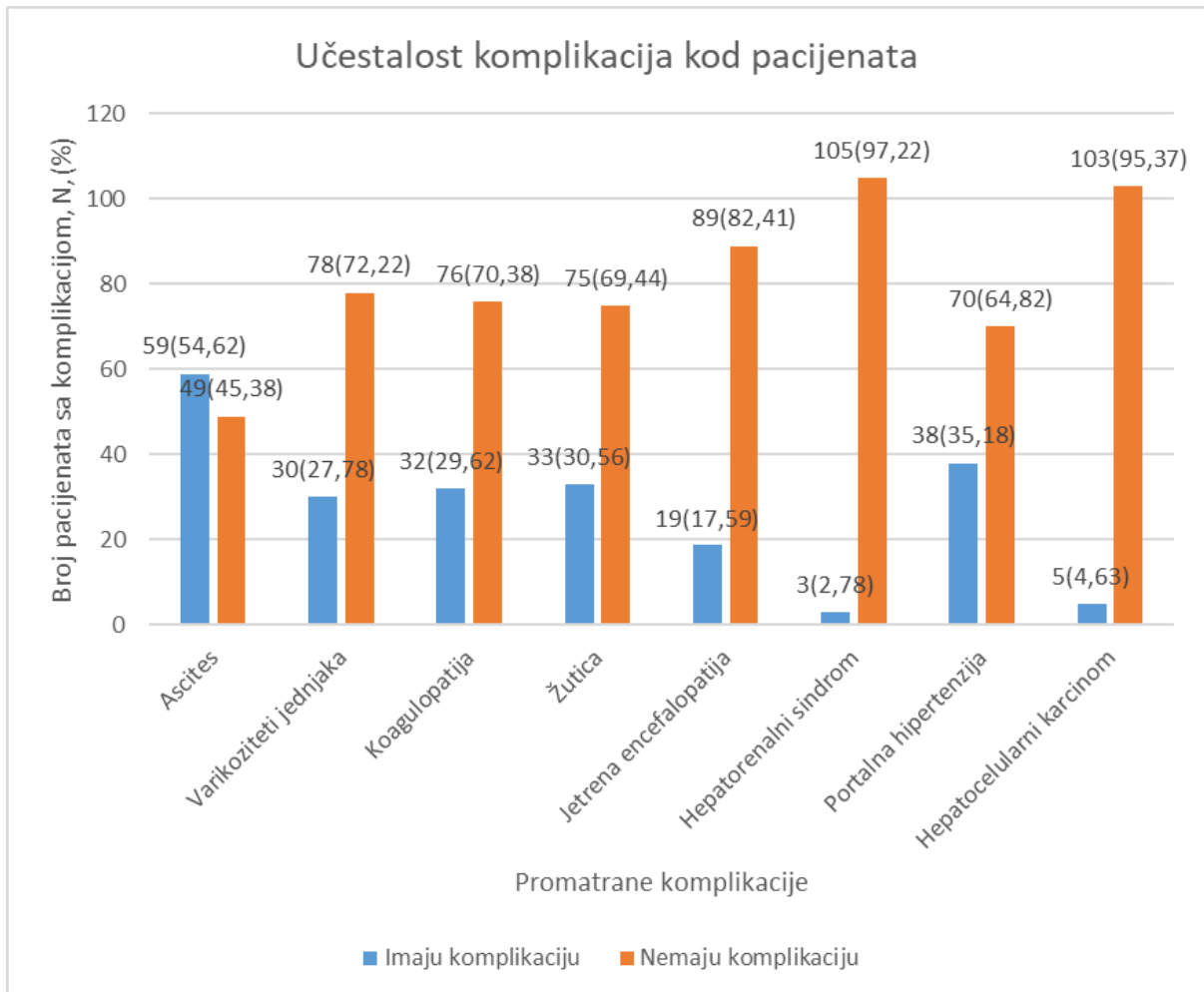
**Tablica 1.** Povezanost spola ispitanika i etiologije jetrene ciroze

	<b>Jetrena ciroza alkoholne etiologije (N=63)</b>	<b>Jetrene ciroze ne alkoholne geneze (N=45)</b>	<b><i>P</i>*</b>
<b>Spol</b>			
<b>Muški, N (%)</b>	49 (77,78)	24 (53,33)	0,007
<b>Ženski, N (%)</b>	14 (22,22)	21 (46,67)	

\*  $\chi^2$ -test.



Komplikacije jetrene ciroze koje smo promatrali bile su redom: ascites, varikoziteti jednjaka, koagulopatija, žutica, jetrena encefalopatija, hepatorenalni sindrom, portalna hipertenzija te razvoj HCC-a. Najčešće javljana komplikacija bio je ascites, kojeg je razvilo 59 (54,62 %) pacijenata, dok je najrjeđa bio hepatorenalni sindrom kojega je imalo svega 3 (2,78 %) pacijenta, što je prikazano na slici 7.



**Slika 7.** Učestalost pojave komplikacija kod promatranih pacijenata

U skupini ispitanika s alkoholnom cirozom jetre, njih 43 (68,25 %) imalo je ascites, 24 (38,09 %) varikozitete jednjaka, 24 (38,09 %) koagulopatiju, 17 (26,98 %) žuticu, 17 (26,98 %) jetrenu encefalopatiju, 3 (4,76 %) hepatorenalni sindrom, 32 (50,79 %) portalnu hipertenziju te 4 (6,34 %) HCC, što je prikazano u tablici 2.

**Tablica 2.** Komplikacije kod alkoholne ciroze jetre

<b>Pacijenti s alkoholnom cirozom jetre (N=63)</b>		
	Imaju komplikaciju, N, (%)	Nemaju komplikaciju, N, (%)
<b>Ascites</b>	43 (68,25)	20 (31,75)
<b>Varikoziteti jednjaka</b>	24 (38,09)	39 (61,91)
<b>Koagulopatija</b>	24 (38,09)	39 (61,91)
<b>Žutica</b>	17 (26,98)	46 (73,02)
<b>Jetrena encefalopatija</b>	17 (26,98)	46 (73,02)
<b>Hepatorenalni sindrom</b>	3 (4,76)	60 (95,24)
<b>Portalna hipertenzija</b>	32 (50,79)	31 (49,21)
<b>Hepatocelularni karcinom</b>	4 (6,34)	59 (97,78)

U skupini ispitanika s nealkoholnim uzrocima ciroze jetre, njih 16 (35,56 %) imalo je ascites, 6 (13,33%) varikozitet jednjaka, 8 (17,78 %) koagulopatiju, 16 (35,56 %) žuticu, 2 (4,44 %) jetrenu encefalopatiju, 0 (0 %) hepatorenalni sindrom, 6 (13,33 %) portalnu hipertenziju te 1 (2,22 %) HCC, što je prikazano u tablici 3.

**Tablica 3.** Komplikacije kod nealkoholne ciroze jetre

<b>Pacijenti s nealkoholnom cirozom jetre (N=45)</b>		
	Imaju komplikaciju, N, (%)	Nemaju komplikaciju, N, (%)
<b>Ascites</b>	16 (35,56)	29 (64,44)
<b>Varikoziteti jednjaka</b>	6 (13,33)	39 (86,67)
<b>Koagulopatija</b>	8 (17,78)	37 (82,22)
<b>Žutica</b>	16 (35,56)	29 (64,44)
<b>Jetrena encefalopatija</b>	2 (4,44)	43 (95,56)
<b>Hepatorenalni sindrom</b>	0 (0)	45 (100)
<b>Portalna hipertenzija</b>	6 (13,33)	39 (86,67)
<b>Hepatocelularni karcinom</b>	1 (2,22)	44 (97,78)

Istraživanjem smo promatrali i razliku u pojavnosti među komplikacijama kod pacijenata ovisno o etiologiji njihove ciroze. Statističkom analizom pokazano je da je ascites

češći kod pacijenata s alkoholnom cirozom nego li u onih s nealkoholnom ( $\chi^2 = 11,3235$ ;  $P=0,008$ ), što je prikazano u tablici 4.

**Tablica 4.** Pojavnost ascitesa kod alkoholne i nealkoholne jetrene ciroze

	<b>Jetrena ciroza alkoholne etiologije (N=63)</b>	<b>Jetrene ciroze nealkoholne geneze (N=45)</b>	<b><i>P</i>*</b>
<b>Ascites</b>			
<b>Pacijenti s komplikacijom, N (%)</b>	43 (68,25)	16 (35,56)	$P=0,008$
<b>Pacijenti bez komplikacije, N (%)</b>	20 (31,75)	29 (64,44)	

Isto tako, pokazano je kako je koagulopatija češća komplikacija u skupini s alkoholnom cirozom jetre ( $\chi^2 = 5,197$ ;  $P=0,027$ ), što je prikazano u tablici 5.

**Tablica 5.** Pojavnost koagulopatije kod alkoholne i jetrene ciroze

	<b>Jetrena ciroza alkoholne etiologije (N=63)</b>	<b>Jetrene ciroze nealkoholne geneze (N=45)</b>	<b><i>P</i>*</b>
<b>Koagulopatija</b>			
<b>Pacijenti s komplikacijom, N (%)</b>	24 (38,09)	8 (17,78)	$P=0,027$
<b>Pacijenti bez komplikacije, N (%)</b>	39 (61,91)	37 (82,22)	

Varikoziteti jednjaka također su češća komplikacija u skupini pacijenata s alkoholnom cirozom jetre ( $\chi^2 = 8,0229$ ;  $P=0,004$ ), što je prikazano u tablici 6.

**Tablica 6.** Pojavnost varikoziteta jednjaka kod alkoholne i nealkoholne jetrene ciroze

	<b>Jetrena ciroza alkoholne etiologije (N=63)</b>	<b>Jetrene ciroze nealkoholne geneze (N=45)</b>	<b>P*</b>
<b>Varikoziteti jednjaka</b>			
<b>Pacijenti s komplikacijom, N (%)</b>	24 (38,09)	6 (13,33)	<i>P</i> =0,004
<b>Pacijenti bez komplikacije, N (%)</b>	39 (61,91)	39 (86,67)	

\*  $\chi^2$ -test.

Statističkom analizom nije pronađena razlika u pojavnosti žutice kod promatranih skupina ( $\chi^2 = 0,9089$ ; *P*=0,340). Jetrena encefalopatija pojavljivala se češće kod pacijenata s jetrenom cirozom alkoholne etiologije ( $\chi^2 = 9,1987$ ; *P*=0,002), što je prikazano u tablici 7.

**Tablica 7.** Pojavnost jetrene encefalopatije kod alkoholne i nealkoholne jetrene ciroze

	<b>Jetrena ciroza alkoholne etiologije (N=63)</b>	<b>Jetrene ciroze nealkoholne geneze (N=45)</b>	<b>P*</b>
<b>Jetrena encefalopatija</b>			
<b>Pacijenti s komplikacijom, N (%)</b>	17 (26,98)	2 (4,44)	<i>P</i> =0,002
<b>Pacijenti bez komplikacije, N (%)</b>	46 (73,02)	43 (95,56)	

\*  $\chi^2$ -test.

Statističkom analizom nije pronađena razlika u pojavnosti hepatorenalnog sindroma u promatranim skupinama (*P*=0,264). Portalna hipertenzija pojavljivala se statistički značajno češće u skupini alkoholne ciroze nego li u drugoj skupini ( $\chi^2 = 16,1524$ ; *P*=0,001), što je prikazano u tablici 8.

**Tablica 8.** Pojavnost portalne hipertenzije kod alkoholne i nealkoholne jetrene ciroze

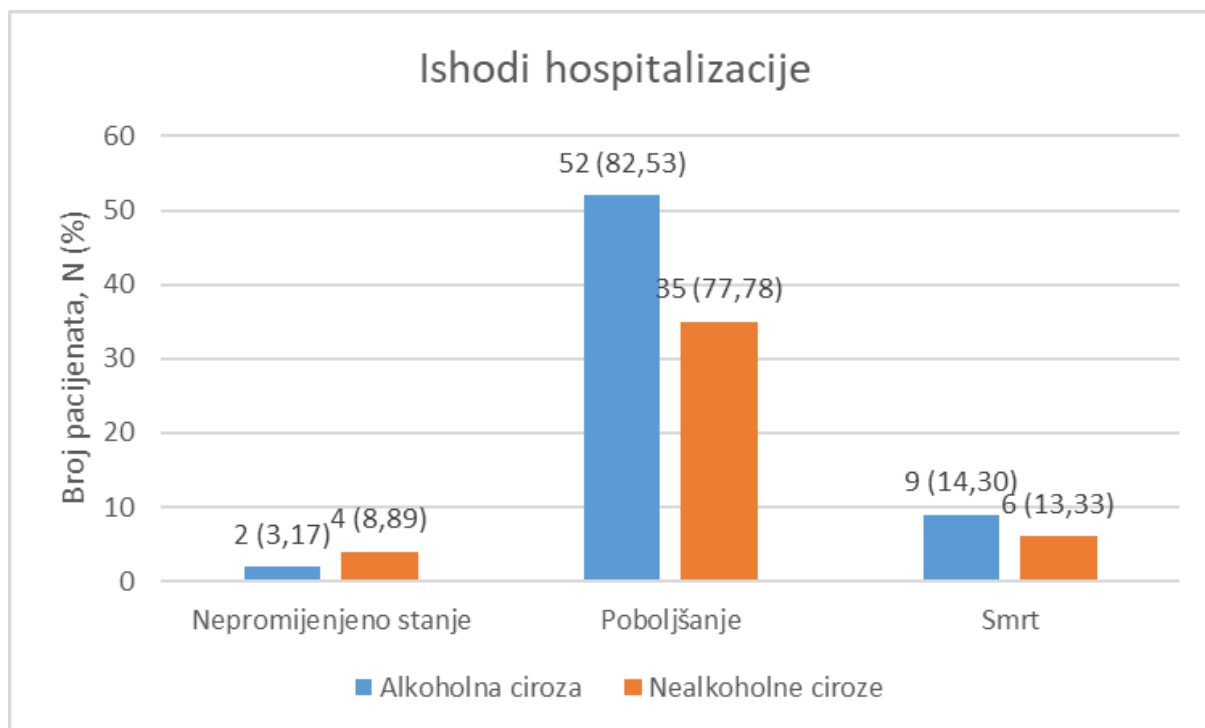
	<b>Jetrena ciroza alkoholne etiologije (N=63)</b>	<b>Jetrene ciroze nealkoholne geneze (N=45)</b>	<b>P*</b>
<b>Portalna hipertenzija</b>			
<b>Pacijenti s komplikacijom, N (%)</b>	32 (50,79)	6 (13,33)	P=0,001
<b>Pacijenti bez komplikacije, N (%)</b>	31 (49,21)	39 (86,67)	

\*  $\chi^2$ -test.

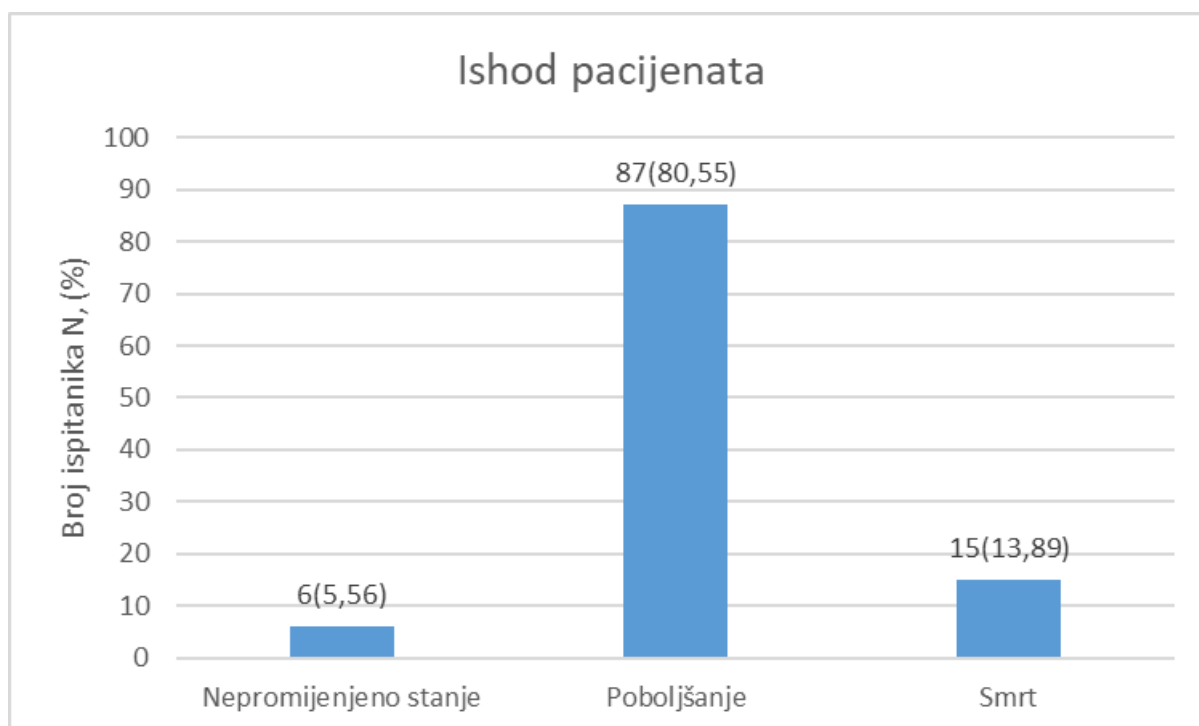
HCC nije imao statistički značajnu povećanu pojavnost u jednoj od promatranih skupina ( $P=0,399$ ).

Prema ishodu hospitalizacije u istraživanju smo imali 3 skupine, pacijente s poboljšanjem stanja, one s nepromijenjenim stanjem te one koji su preminuli. U skupini pacijenata s alkoholnom ciroze jetre, njih 2 (3,17 %) imalo je nepromijenjeno osnovno stanje, njih 52 (82,53 %) imalo je poboljšanje stanja, a 9 (14,30 %) ispitanika je preminulo. U skupini ciroze nealkoholne etiologije, 4 (8,89 %) ispitanika imalo je nepromijenjeno osnovno stanje, njih 35 (77,78 %) imalo je poboljšanje stanja, a njih 6 (13,33 %) je preminulo, što je prikazano na slici 8. Statističkom analizom nije pronađena razlika u ishodima hospitalizacija među promatranim skupinama ( $\chi^2=1,6339$ ;  $P=0,442$ ).

U ukupnom ishodu liječenja u promatranih pacijenata, njih 6 (5,56 %) imalo je nepromijenjeno osnovno stanje, njih 87 (80,55 %) imalo je poboljšanje stanja, dok je njih 15 (13,89 %) preminulo, što je prikazano na slici 9.



**Slika 8.** Ishodi hospitalizacija kod alkoholne i nealkoholne ciroze jetre



**Slika 9.** Ukupni ishodi kod promatranih pacijenata

## 5. RASPRAVA

Jetrena ciroza predstavlja završni stadij kroničnih bolesti jetre, koje rezultiraju fibrozom i disfunkcijom jetre. Među najčešćim uzrocima ciroze su prekomjerna konzumacija alkohola, virusni hepatitis i te metaboličke i autoimune bolesti. Ova retrospektivna studija obuhvatila je 108 pacijenata hospitaliziranih zbog ciroze jetre. Pacijenti su podijeljeni u dvije skupine: oni s alkoholnom cirozom i oni s nealkoholnom cirozom, gdje su u nealkoholnu cirozu uvršteni svi ostali uzroci, uključujući hepatitis i metaboličke poremećaje. Statistička analiza obuhvatila je usporedbu incidencije komplikacija i ishoda između ovih dviju skupina, kao i analizu spola i uzroka ciroze.

Alkohol je bio najčešći uzrok ciroze u ovom istraživanju, posebno među muškarcima. U našem istraživanju, 63 ispitanika imalo je cirozu jetre uzrokovanu alkoholom, što čini 58,33 % ispitanika, dok je 45 ostalih, odnosno 41,67 % ispitanika imalo cirozu uzrokovanu drugim etiološkim čimbenikom. Također, muškarci su statistički značajno češće obolijevali od alkoholne ciroze u usporedbi s nealkoholnom, točnije od 63 pacijenta s alkoholnom cirozom jetre, njih 77,78 % odnosno 49 pacijenata bilo je muškog spola, dok je svega 22,22 % odnosno 14 pacijenata bilo ženskog spola. U drugoj skupini, razlika među spolovima bila je puno manje primjetna, muškaraca je bilo 24 odnosno redom 53,33 % ispitanika, dok je žena bilo 21, odnosno 46,67 % ispitanika. Ovaj nalaz podudara se s brojem prethodnim istraživanjima koja pokazuju da su muškarci skloniji prekomjernoj konzumaciji alkohola, što dovodi do veće učestalosti alkoholne ciroze u ovoj populaciji. Primjerice, studija iz SAD-a koja je rađena 2023. godine, pokazala je kako je od svih uzroka jetrene ciroze alkohol bio na prvom mjestu s 45 % svih slučajeva, praćen nealkoholnim steatohepatitisom te hepatitisom C, kao drugim i trećim najčešćim uzročnicima jetrene ciroze (36).

S našim rezultatima podudara se i studija rađena nad 68 673 ispitanika s cirozom jetre, članovima Veteranske Administracije. Studija je provedena u dvogodišnjem razdoblju, 2020. – 2021. godine te je pronašla kako je alkohol samostalno uzrok jetrene ciroze u 27,9 % ispitanika, hepatitis C u 24,00 % ispitanika i alkohol zajedno u 17,4 % ispitanika, a preostalih 29,6 % ispitanika jetrenu cirozu dobilo je poglavito zbog prekomjerne tjelesne težine te steatohepatitisa. Uzimajući u obzir postotke za alkohol kao samostalan uzrok te povezan s hepatitisom C, dolazimo do broja od 45,3 % ispitanika, odnosno 31 108 ispitanika, što čini gotovo polovicu pacijenata uključenih u studiju (37).

Naša studija obuhvatila je 108 pacijenata, od kojih je 73 (67,59 %) bilo muškog spola, dok je 35 (32,41 %) ispitanika bilo ženskog spola. Ovi rezultati u skladu su s literaturom, primjerice, u kohortnoj studiji objavljenoj 2020. godine, promatrano je 553 017 pacijenata s cirozom jetre hospitaliziranih u razdoblju od 2009. do 2013. godine. Pronađeno je da su žene činile 39 % ispitanika, odnosno 215 676 ispitanika, dok je ostatak od 61 %, tj. 337 340 pacijenata bilo muškog spola.

Jako slične postotke zastupljenosti spola dobili smo i u našem istraživanju, a također smo pronašli i statistički značajnu razliku u broju žena s alkoholnim i nealkoholnim uzrocima jetrene ciroze. Takav nalaz također potvrđuje i od prije navedena studija, gdje su istraživači pokazali kako će žene rjeđe imati cirozu jetre uzrokovanu alkoholom (24,1 % žena naspram 38,7 % muškaraca) i virusnim hepatitisima, no češće imaju autoimune i ostale uzroke kao podlogu svoje ciroze (38).

Što se komplikacija same bolesti tiče, naša studija pokazala je kako pacijenti s alkoholnom cirozom jetre češće imaju pojavu ascitesa, varikoziteta jednjaka, koagulopatije, jetrene encefalopatije te portalne hipertenzije, dok kod hepatorenalnog sindroma, žutice i razvoja HCC-a nismo pronašli značajne razlike među skupinama.

Ascites je u našoj studiji bio najčešće pojavljivao kao komplikacija jetrene ciroze s pojavnošću u 59 ispitanika, odnosno 54,62 % našeg uzorka. Ovakav nalaz potvrđuje studija rađena na 130 455 ispitanika koja je pokazala kako je najčešći uzrok hospitalizacije, kao i najčešća komplikacija jetrene ciroze bio ascites, koji se po njihovim rezultatima pojavljivao u 47,7 % ispitanika, točnije 62 227 pacijenata. Također, kao i u našem istraživanju, ascites je češće bio zastupljen u ljudi s alkoholnom cirozom jetre gdje je dovodio do 41,7 % svih hospitalizacija u toj skupini (39).

Varikozitete jednjaka je prema našem istraživanju imalo 27,78 % ispitanika, odnosno njih 30, dok 72,22 %, odnosno njih 78 nije imalo tu komplikaciju. To je isto jedna od komplikacija koju smo češće zatekli u skupini bolesnika s alkoholnom cirozom jetre. Naši rezultati nešto su manji nego li je to slučaj u ostaloj literaturi. Primjerice, prema studiji rađenoj 2003. godine, nad uzorkom od 206 ljudi s cirozom jetre, dokazano je kako njih 93 (45,15 %) ima varikozitete jednjaka. Razlog ovako velikoj razlici može biti taj da se varikoziteti jednjaka češće javljaju u ljudi koji su duže oboljeli od ciroze, pa tako 5 % oboljelih ima iste prvu godinu svoje bolesti, a 28 % oboljelih imat će ih treću godinu svoje bolesti. Također je pokazano kako je ova komplikacija češća u ljudi s alkoholnom cirozom



jetre, no osim toga, čimbenik koji je dovodio do progresije bio je i prisustvo točkastih krvarenja u sluznici jednjaka prilikom prve endoskopije (40).

Koagulopatiju je prema našim nalazima imalo 32 (29,62 %) pacijenata, dok njih 76 (70,38 %) nije imalo istu. To je isto tako jedna od komplikacija češće zapaženih u skupini cirotičara alkoholne etiologije. Ovakve rezultate opravdali bi nalazi studije iz 1996. godine, gdje su istraživači promatrali 658 pacijenata s jetrenom cirozom te pronašli kako se poremećaji zgrušavanja krvi događaju u njih 25,21 %, točnije u 166 pacijenata, a ono što su također primijetili bilo je to da se ova komplikacija češće javlja u ljudi s hipersplenizmom i splenomegalijom, odnosno stanjima koja su češća kod alkoholičara te su posljedica portalne hipertenzije, komplikacije koja je u našoj studiji također češće zabilježena u skupini bolesnika s alkoholnom cirozom jetre, a od ukupnog broja ispitanika zahvaćala je njih 38 (35,18 %), dok je 70 (64,28 %) pacijenata bilo bez navedene komplikacije, slične incidencije koagulopatije i portalne hipertenzije u našem istraživanju mogle bi upućivati na splenomegaliju kao podlogu povećane incidencije krvarenja u oboljelih od ciroze, no potrebne su dodatne studije kako bi to dokazale (41).

Zadnja komplikacija koja je prema našem istraživanju zahvaćala 19 ispitanika, odnosno 17,59 % uzorka, a bila odsutna u njih 89 (82,41 %) te se pokazala kao zadnja komplikacija češća u jetrenih ciroza povezanih s alkoholom, bila je jetrena encefalopatija. Jetrena encefalopatija, koja se javlja kao posljedica nemogućnosti jetre da eliminira toksine iz krvi, manifestira se neuropsihijatrijskim simptomima poput zbunjenosti, promjene osobnosti, a u težim slučajevima može dovesti do kome. Pacijenti s alkoholnom cirozom imaju značajno viši rizik od razvoja ove komplikacije jer je oštećenje jetre često brže i teže nego kod pacijenata s nealkoholnom cirozom (42). Prema studiji iz 2008. godine, prevalencija encefalopatija u cirotičara kreće se 10 – 14 % u vrijeme postavljanja dijagnoze bolesti, a kod uznapredovalih studija može doći i do 50 % (43). Mogući razlog naše male incidencije jetrene encefalopatije krije se u našem malenom uzorku bolesnika te kraćem promatranom periodu.

Iako su alkoholni uzroci ciroze povezani s bržom progresijom bolesti i češćom pojavom komplikacija, pacijenti s nealkoholnom cirozom također mogu razviti teške komplikacije. Kod nealkoholnih oblika ciroze, najčešći uzroci komplikacija su hepatitis B i C, autoimune bolesti te metabolički poremećaji poput NAFLD. Žutica, HCC i hepatorenalni sindrom su među komplikacijama koje se podjednako javljaju u obje skupine, bez statistički značajne razlike, što sugerira da progresija bolesti može ovisiti o individualnim faktorima

pacijenata, a ne nužno o uzročniku ciroze (44). S ovakvim nalazima slaže se i naše istraživanje koje je pokazalo kako te tri komplikacije ne ovise o etiologiji same ciroze, a pojavile su se u 33 odnosno 30,56 % ispitanika, 3 odnosno 2,78 % ispitanika te 5 odnosno 4,63 % ispitanika redom.

U istraživanju su ishodi liječenja kategorizirani u tri skupine: poboljšanje, neprimijenjeno stanje i smrt. Nije pronađena statistički značajna razlika u ishodima između pacijenata s alkoholnom i nealkoholnom cirozom. Većina pacijenata je otpuštena iz bolnice u poboljšanom stanju, čak njih 87 što čini 80,55 % uzorka, dok je manji broj preminuo, 15 ispitanika ili 13,89 % od ukupnog uzorka, a najmanje je bilo onih čije je stanje ostalo nepromijenjeno, što je bio slučaj u 6 ispitanika, odnosno 5,56 % našeg uzorka. Međunarodni podaci sugeriraju sličan trend, gdje smrtnost kod hospitaliziranih pacijenata s cirozom ovisi o težini komplikacija, a ne toliko o uzroku ciroze. Studije pokazuju da pacijenti s uznapređovalom cirozom, bez obzira na etiologiju, imaju slične izgleda za preživljavanje, osobito ako razviju komplikacije poput jetrene encefalopatije ili hepatorenalnog sindroma. U petogodišnjoj studiji objavljenoj 2017. godine rađenoj nad 192 pacijenta, hospitaliziranih zbog jetrene ciroze, smrtnost je bila 13 %, gotovo identično našem istraživanju, no ono što su ovi istraživači naglasili jest to da apstinencija od alkohola, koja je za našu populaciju gdje alkoholičari čine većinu pacijenata ključna, dovodi do smanjene progresije i smanjene smrtnosti od ciroze (45).

Ovo istraživanje pruža uvid u učestalost i prirodu komplikacija jetrene ciroze kod pacijenata hospitaliziranih u OB Šibensko-kninske županije. Alkohol ostaje glavni uzročnik ciroze, osobito kod muškaraca, dok nealkoholna ciroza uključuje razne druge uzročnike. Komplikacije su značajno češće kod alkoholne ciroze, dok ishod liječenja nije statistički različit među grupama. Usporedba s nacionalnim i međunarodnim podacima potvrđuje slične obrasce, što dodatno naglašava potrebu za boljim upravljanjem ciroze, osobito u rizičnim skupinama, poput muškaraca s poviješću alkoholizma.

## 6. ZAKLJUČAK

Od 108 hospitaliziranih pacijenata OB Šibensko-kninske županije, 73 su bili muškog spola (67,59 %), a 35 pacijenata bilo je ženskog spola (32,14 %). 58,33 % pacijenata razvilo je cirozu alkoholne etiologije, a 41,67 % ciroze drugih etiologija koje su statistički značajnije kod žena.

Od promatranih komplikacija: ascites, varikoziteti jednjaka, koagulopatija, jetrena encefalopatija te portalna hipertenzija, statistički su značajniji u skupini bolesnika s alkoholnom cirozom jetre, dok su pojava žutice, hepatorenalnog sindroma te HCC-a jednaki u obje skupine.

Glede ishoda hospitalizacije pacijenata koje smo promatrali kao poboljšanje, nepromijenjeno stanje ili smrt ispitanika, također nismo pronašli statistički značajnu razliku među promatranim skupinama s obzirom na etiologiju jetrene ciroze.

U ovom istraživanju pokazalo se da je alkohol statistički značajniji uzrok jetrene ciroze u muškoj populaciji, kao i da taj oblik ciroze dovodi do češće pojave komplikacija, kao što su komplikacija ascites, varikoziteti jednjaka, koagulopatija, jetrena encefalopatija te portalna hipertenzija, što je u skladu s navodima iz literature.

## 7. LITERATURA

1. Hytioglou P, Snover DC, Alves V, Balabaud C, Bhathal PS, Bioulac-Sage P, et al. Beyond “cirrhosis”: A proposal from the International Liver Pathology Study Group. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(1):5–9.
2. Kim SU, Oh HJ, Wanless IR i sur. The Laennec staging system for histological sub-classification of cirrhosis is useful for stratification of prognosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2012;57:556–63.
3. Standish RA, Cholongitas E, Dhillon A, Burroughs AK, Dhillon AP. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut* 2006;55:569–78.
4. D’ Amico G, Moprabito A, D’Amico M i sur. New cirrhosis. *Hepatol Int* 2018;12:34–43.
5. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237–64.
6. Palmer LB, Kuftinec G, Pearlman M, Green CH. Nutrition ion Cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2019;21:38.
7. Majerović M, Boban A, Premužić M i sur. Poremećaji hemostaze u bolesnika s cirozom jetre. *Liječ Vjesn* 2016;138:272–81.
8. Intagliata NM, Argo CK, Stine JG i sur. Concepts and Controversies in Haemostasis and Thrombosis Associated with Liver Disease: Proceedings of the 7th International Coagulation in Liver Disease Conference. *Thromb Haemost* 2018;118:1491–506.
9. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007; 334-340.
10. Guyton A C, Hall J E. Medicinska fiziologija. 13. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2017; 827-830; 881-886.
11. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. Patofiziologija. 8. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018; 1081-1111.
12. Sharma A, Nagalli S. Chronic Liver Disease. 2023 Jul 3. In: StatPearls.Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
13. John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: pathophysiology and management. *World J Gastroenterol*. 2015 Mar 21; 21(11): 3197-205.
14. Sharma B, John S. Hepatic Cirrhosis. 2022 Oct 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.

15. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W., Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*. 2007 Sep;46(3):922-38.
16. Casafont Morencos F, de las Heras Castaño G, Martín Ramos L, López Arias MJ, Ledesma F, Pons Romero F. Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1996 Mar;41(3):552-6.
17. Sheen IS, Liaw YF. The prevalence and incidence of cholecystolithiasis in patients with chronic liver diseases: a prospective study. *Hepatology*. 1989 Apr;9(4):538-40.
18. John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: pathophysiology and management. *World J Gastroenterol*. 2015 Mar 21;21(11):3197-205.
19. Lata J. Hepatorenal syndrome. *World J Gastroenterol*. 2012 Sep 28;18(36):4978-84.
20. Pirovino M, Linder R, Boss C, Köchli HP, Mahler F. Cutaneous spider nevi in liver cirrhosis: capillary microscopical and hormonal investigations. *Klin Wochenschr*. 1988 Apr 01;66(7):298-302.
21. Green GR. Mechanism of hypogonadism in cirrhotic males. *Gut*. 1977 Oct;18(10):843-53.
22. Van den Velde S, Nevens F, Van Hee P, van Steenberghe D, Quiryne M. GC-MS analysis of breath odor compounds in liver patients. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2008 Nov 15;875(2):344-8.
23. Ellis G, Goldberg DM, Spooner RJ, Ward AM. Serum enzyme tests in diseases of the liver and biliary tree. *Am J Clin Pathol*. 1978 Aug;70(2):248-58.
24. Ballard HS. The hematological complications of alcoholism. *Alcohol Health Res World*. 1997;21(1):42-52.
25. Tanaka S, Okamoto Y, Yamazaki M, Mitani N, Nakajima Y, Fukui H. Significance of hyperglobulinemia in severe chronic liver diseases--with special reference to the correlation between serum globulin/IgG level and ICG clearance. *Hepatogastroenterology*. 2007 Dec;54(80):2301-5.
26. Tchelepi H, Ralls PW, Radin R, Grant E. Sonography of diffuse liver disease. *J Ultrasound Med*. 2002 Sep;21(9):1023-32; quiz 1033-4.

27. Giorgio A, Amoroso P, Lettieri G, Fico P, de Stefano G, Finelli L, Scala V, Tarantino L, Pierri P, Pesce G. Cirrhosis: value of caudate to right lobe ratio in diagnosis with US. *Radiology*. 1986 Nov;161(2):443-5.
28. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, Caralt T, Ayuso JR, Solé M, Sanchez M, Brú C, Bruix J., Barcelona Clínic Liver Cancer Group. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology*. 2003 Oct;38(4):1034-42.
29. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, Feng ZZ, Reddy KR, Schiff ER. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002 Oct;97(10):2614-8.
30. Halfon P, Munteanu M, Poynard T. FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis. *Gastroenterol Clin Biol*. 2008 Sep;32(6 Suppl 1):22-39.
31. Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F, Messous D, Charlotte F, Di Martino V, Benhamou Y, Poynard T. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2003 Aug;39(2):222-30.
32. Zeremski M, Dimova RB, Benjamin S, Makeyeva J, Yantiss RK, Gambarin-Gelwan M, Talal AH. FibroSURE as a noninvasive marker of liver fibrosis and inflammation in chronic hepatitis B. *BMC Gastroenterol*. 2014 Jul 03;14:118.
33. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, Fava JL, Wing RR. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010 Jan;51(1):121-9.
34. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R., United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003 Jan;124(1):91-6.
35. Vinaixa C, Rubín A, Aguilera V, Berenguer M. Recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Ann Gastroenterol*. 2013;26(4):304-313.
36. Tapper EB, Parikh ND. Diagnosis and Management of Cirrhosis and Its Complications: A Review. *JAMA*. 2023 May 9;329(18):1589-1602.

37. Serper M, Tapper EB, Kaplan DE, Taddei TH, Mahmud N. Patterns of Care Utilization and Hepatocellular Carcinoma Surveillance: Tracking Care Across the Pandemic. *Am J Gastroenterol*. 2023 Feb 1;118(2):294-303.
38. Rubin JB, Sundaram V, Lai JC. Gender Differences Among Patients Hospitalized With Cirrhosis in the United States. *J Clin Gastroenterol*. 2020 Jan;54(1):83-89.
39. Tapper EB, Halbert B, Mellinger J. Rates of and reasons for hospital readmissions in patients with cirrhosis: A multistate population-based cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(8):1181-1188.
40. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, Attili AF, Riggio O. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2003 Mar;38(3):266-72.
41. Fisher N, Mutimer D. Central venous cannulation in patients with liver disease and coagulopathy – a prospective audit. *Intensive Care Med*. 1999; 25: 481–485.
42. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, Wong P. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014 Aug;60(2):715-35.
43. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, Wong P. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014 Aug;60(2):715-35.
44. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021 Oct 9;398(10308):1359-1376.
45. Lackner C, Spindelboeck W, Haybaeck J, Douschan P, Rainer F, Terracciano L, Haas J, Berghold A, Bataller R, Stauber RE. Histological parameters and alcohol abstinence determine long-term prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2017 Mar;66(3):610-618.

## 8. PRILOZI

Odobrenje Etičkog povjerenstva Opće bolnice Šibensko-kninske županije:

Temeljem čl. 95. Zakona o zdravstvenoj zaštiti ("Narodne novine" broj: 100/2018, 125/2019, 147/2020, 119/2022, 156/2022 i 33/2023), čl. 38. Statuta Opće bolnice Šibensko kninske županije i čl. 7. Poslovnika o radu Etičkog povjerenstva, Etičko povjerenstvo Opće bolnice Šibensko kninske županije dana 16. travnja 2024.g. donosi

### ODLUKU

Odbor za etičko povjerenstvo Opće bolnice Šibensko-kninske županije dalo je suglasnost - etičko odobrenje **Anđeli Peran, bacc.med.techn.**, za provođenje istraživanja na temu „Prevalencija ciroze jetre u Šibensko - kninskoj županiji“, pridržavajući se svih principa Etičkog kodeksa u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije, Odjelu gastroenterologije. Cilj istraživanja je prikaz novooboljelih od ciroze jetre u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije u vremenskom razdoblju od 2019-2021. godine u svrhu izrade diplomskog rada pod mentorstvom doc.dr.sc. Ive Klarina, dr.med.

KLASA: 007-10/24-01/6

URBROJ: 282-1-50-01-01-24-2

Šibenik, 16. travnja 2024.g.

ETIČKO POVJERENSTVO

OPĆE BOLNICE ŠIBENSKO KNINSKE ŽUPANIJE

Predsjednik Etičkog povjerenstva  
Krešimir Stipančević, dr.med.spec. internista



Dostaviti:

1. Anđela Peran, bacc.med.techn., andela.peran1@gmail.com
2. Arhiva, ovdje



## 9. ŽIVOTOPIS

### OPĆI PODACI:

- Ime i prezime: Anđela Peran
- Datum rođenja: 21.06.1999.
- Državljanstvo: hrvatsko
- E-adresa: [andela.peran1@gmail.com](mailto:andela.peran1@gmail.com)

### OBRAZOVANJE:

- Srednja škola: Medicinska škola Šibenik
- Preddiplomski studij: Hrvatsko katoličko sveučilište u Zagrebu – Sveučilišni odjel za sestrinstvo – redovan student
- Diplomski studij: Sveučilište u Zadru – Sveučilišni odjel za sestrinstvo – izvanredan student
- Edukacijske vježbe za doktore medicine i medicinske sestre/tehničare izvanbolničke hitne medicinske službe
- Tečaj „*Medicinski odgovor na veliku nesreću i katastrofu*“

### RADNO ISKUSTVO:

- Medicinska sestra za hitnu medicinsku pomoć u Zavodu za hitnu medicinu Šibensko-kninske županije (2020. – trenutačno),
- voditeljica ispostave Primošten (2024. – trenutačno)