

Dijagnostika i liječenje alkoholnog hepatitisa

Čmarec-Buhin, Laura

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:140527>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Laura Čmarec - Buhin

Dijagnostika i liječenje alkoholnog hepatitisa

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Laura Čmarec - Buhin

Dijagnostika i liječenje alkoholnog hepatitisa

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad je izrađen na Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu Kliničke bolnice Dubrava pod vodstvom prof. dr. sc. Ivice Grgurevića, dr. med. te je predan na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Popis kratica

AH – alkoholni hepatitis

WHO – eng. World Health Organization

ALD – eng. Alcoholic liver disease

ADH – alkoholna dehidrogenaza

ALDH – aldehyd dehidrogenaza

BMI – eng. Body Mass Index

PNPLA3 – eng. Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3

NAD⁺ – nikotin amid dinukleotid

MEOS – eng. Microsomal ethanol oxidizing system

CoA – eng. Coenzyme A

SREBP – eng. Sterol regulatory element-binding protein

PPAR- α – eng. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha

AMPK – eng. AMP-activated protein kinase

FAS – eng. Fatty acid synthase

ACC – eng. acetyl-CoA karboksilaza

TLR4 – eng. Toll-like receptor 4

IRF-3 – eng. Interferon regulatory factor 3

Egr-1 – eng. Early growth response protein 1

Tnf- α – eng. Tumor necrosis factor alfa

ROS – eng. Reactive oxygen species

DNA – eng. Deoxyribonucleic acid

DAMP – eng. Damage-associated molecular pattern

LPS – lipopolisaharid

LBP – eng. Lipopolysaccharide binding protein

MD2 – eng.

TRIF – eng. Toll interleukin-1 receptor domain containing adapter inducing interferon-beta

NF-KB – eng. Nuclear factor kappa B

TGF-β – eng. Transforming growth factor beta

IL-1 – Interleukin 1

IL-6 – Interleukin 6

IL-8 – Interleukin 8

IL-10 – Interleukin 10

PDGF – eng. Platelet-derived growth factor

MCP-1 – eng. Monocyte chemoattractant protein-1

TNF-R1 – eng. TNF receptor 1

MTP – eng. Mitochondrial transposition pore

FAS - ligand – eng. First apoptosis signal ligand

NK – eng. Natural killer

IL-17 – Interleukin 17

CXCL1 – eng. Chemokine (C-X-C motif) ligand 1

ICAM-1 – eng. Intercellular adhesion molecule 1

HSP 70 – eng. Heat shock protein

HSP 35 – eng. Heat shock protein

TNFR2 – eng. Tumor necrosis factor receptor 2

NASH – eng. Non-alcoholic steatohepatitis

SIRS – eng. Systemic inflammatory response syndrome

MOF – eng. Multiple organ failure

HCC – eng. Hepatocellular carcinoma

AUDIT – eng. Alcohol use disorder identification test

AUDIT-c – eng. AUDIT-consumption

AST – aspartat aminotransferaza

ALT – alanin aminotransferaza

GGT – gama-glutamiltransferaza

PV – protrombinsko vrijeme

INR – eng. International normalized ratio

MCV – eng. Mean Corpuscular Volume

Anti-HCV – eng. Antibody to hepatitis C virus

HBsAg – eng. Hepatitis B surface antigen

HBcAg – eng. Hepatitis B core antigen

ANA – eng. Antinuclear antibody

SMA – eng. Smooth muscle antibody

UZV - ultrazvuk

CT – eng. Computed tomography

MR – Magnetska rezonanca

PSV – eng. Peak systolic velocity

mDF – eng. modified Discriminant Function

GAHS – eng. Glasgow Alcoholic Hepatitis Score

AIBC – eng. Age – Bilirubin – INR – Creatinine

MELD – eng. The Model for End-Stage Liver Disease

AKI – eng. Acute kidney injury

GABA – eng. Gamma-aminobutyric acid

NMDA – N-metil-D-aspartat

AP-1 – eng. activator protein - 1

GCSF – eng. Granulocyte-colony stimulating factor

NAC – N-acetilcistein

Sadržaj

Popis kratica

Sažetak

Summary

| | | |
|------|--|----|
| 1. | UVOD..... | 1 |
| 2. | EPIDEMIOLOGIJA | 2 |
| 3. | RIZIČNI ČIMBENICI | 3 |
| 4. | METABOLIZAM ALKOHOLA..... | 5 |
| 5. | PATOGENEZA I IMUNOLOGIJA | 9 |
| 6. | PATOLOGIJA..... | 14 |
| 6.1. | Steatoza i pjenasta degeneracija hepatocita | 14 |
| 6.2. | Balonirani hepatociti i Mallory-Denkova tjelešca | 15 |
| 6.3. | Upalna infiltracija..... | 17 |
| 6.4. | Fibroza..... | 18 |
| 7. | KLINIČKA SLIKA..... | 20 |
| 8. | DIJAGNOSTIKA..... | 22 |
| 8.1. | Anamneza..... | 22 |
| 8.2. | Laboratorijski nalazi | 27 |
| 8.3. | Slikovne metode | 28 |
| 8.4. | Biopsija jetre | 29 |
| 9. | PROCJENA TEŽINE AKOHOLNOG HEPATITISA..... | 30 |
| 9.1. | Maddrey´s discriminant function..... | 30 |
| 9.2. | GAHS | 30 |
| 9.3. | Lille model..... | 31 |

| | | |
|-------|--|----|
| 9.4. | ABIC model..... | 31 |
| 9.5. | MELD..... | 31 |
| 10. | LIJEČENJE | 33 |
| 10.1. | Apstinencija | 33 |
| 10.2. | Opće mjere liječenja | 33 |
| 10.3. | Kortikosteroidi | 33 |
| 10.4. | Pentoksifiln | 34 |
| 10.5. | Faktor stimulacije granulocitnih kolonija – GCSF | 35 |
| 10.6. | Ostale farmakološke mjere liječenja..... | 35 |
| 10.7. | Transplantacija jetre..... | 36 |
| 11. | ZAHVALE..... | 38 |
| 12. | LITERATURA..... | 39 |
| 13. | PRILOZI..... | 53 |
| 13.1. | Popis tablica | 53 |
| 13.2. | Popis slika..... | 53 |
| 14. | ŽIVOTOPIS..... | 54 |

Sažetak

Dijagnostika i liječenje alkoholnog hepatitisa

Laura Čmarec - Buhin

Alkoholni hepatitis klinički je sindrom karakteriziran akutnim jetrenim oštećenjem i naglom pojavom žutice. Glavni etiološki čimbenik u nastanku AH je pretjerana konzumacija alkohola, a ostali rizični čimbenici su ženski spol, pretilost i genetska predispozicija.

Toksično djelovanje alkohola dovodi do razvitka steatoze, fibroze i upalnog odgovora s neutrofilnom infiltracijom u jetri zbog povećane produkcije proupalnih citokina kao npr. TNF- α , IL-8 i IL-17 te posljedičnog oštećenja i uništenja hepatocita.

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i abnormalnih laboratorijskih nalaza u pacijenata kod kojih je poznat abuzus alkohola. Za potvrdu dijagnoze u nejasnim slučajevima izvodi se biopsija jetre.

Pacijenti se najčešće prezentiraju naglo nastalom žuticom, bolovima u desnom gornjem kvadrantu, hepatomegalijom, pothranjenošću i nespecifičnim simptomima poput vrućice, slabosti, mučnine i povraćanja, a u težim slučajevima može biti prisutan ascites i encefalopatija. Laboratorijski nalazi pokazuju hiperbilirubinemiju, neutrofiliju, povišene razine AST-a s tipičnim AST/ALT omjerom ≥ 2 , te produljeno PV i trombocitopeniju. Glavne patohistološke značajke koje se mogu pronaći prilikom biopsije jetre su steatoza, balonirani hepatociti s Malory-Denkovim tjelešcima, lobularna upalna infiltracija i fibroza.

Za procjenu težine bolesti koriste se prognostički modeli mDF, GAHS, AIBC i MELD, a Lille model procjenjuje odgovor na kortikosteroidnu terapiju.

Liječenje se temelji na apstinenciji, općim suportivnim mjerama i terapiji kortikosteroidima.

Kortikosteroidi, unatoč kontroverzama oko njihove primjene, pokazali su se kao jedina trenutno široko dostupna farmakološka terapijska opcija. Zbog slabih dokaza o korisnosti primjene pentoksifilina, njegova upotreba prema najnovijim smjernicama se više ne preporučuje. Istražuje se primjena GCSF-a te N-acetilcisteina u kombinaciji s prednizolonom u liječenju teških slučajeva alkoholnog hepatitisa. Rana transplantacija jetre kao terapijska opcija u pažljivo odabranoj podgrupi pacijenata s teškim alkoholnim hepatitisom trebala bi se razmotriti kao terapijska opcija.

Ključne riječi: alkoholni hepatitis, žutica, mDF, GAHS, Lille model, apstinencija, kortikosteroidi, N-acetilcistein, rana transplantacija jetre

Summary

Diagnosis and treatment of alcoholic hepatitis

Laura Čmarec – Buhin

Alcoholic hepatitis is a clinical syndrome characterized by an acute liver injury and sudden onset of jaundice. The primary etiological factor that causes alcoholic hepatitis is excessive alcohol consumption, whereas other risk factors are female gender, obesity, and genetic predisposition.

Toxic effect of alcohol causes steatosis, fibrosis and inflammatory response with neutrophil infiltration in the liver due to higher production of anti-inflammatory cytokines such as TNF- α , IL-8 and IL-17, which causes damage and destruction of hepatocytes.

Diagnosis is established based on the clinical picture and abnormal laboratory results in patients known for alcohol abuse. To confirm the diagnosis in unclear cases, a biopsy of the liver is performed.

Patients usually show sudden onset of jaundice, pain in the upper right quadrant, hepatomegaly, malnutrition, and non-specific symptoms such as fever, malaise, nausea and vomiting, and in severe cases ascites and encephalopathy. Laboratory results show hyperbilirubinemia, neutrophilia, high levels of AST with typical AST/ALT ratio ≥ 2 , as well as longer PT and thrombocytopenia. The main pathohistological characteristics that can be found during liver biopsy are steatosis, ballooned hepatocytes with Mallory-Denk bodies, lobular inflammatory infiltration and fibrosis.

To assess the severity of disease we use prognostic models mDF, GAHS, AIBC, and MELD, while the Lille model is used to assess reaction to corticosteroid therapy.

Treatment consists of abstinence, general support and corticosteroid therapy.

Corticosteroids, despite controversies surrounding their application, are for the time being the only effective widely available pharmacological therapeutic option. Due to poor evidence of the usefulness of pentoxifylline, its application is no longer recommended. Application of GCSF and N-acetylcysteine combined with prednisolone is studied in the treatment of severe cases of alcoholic hepatitis. Early liver transplant as a therapeutic option in a carefully selected subgroup of patients with severe alcoholic hepatitis should be considered as a therapeutic option.

Keywords: alcoholic hepatitis, jaundice, mDF, GAHS, Lille model, abstinence, corticosteroids, N-acetylcysteine, early liver transplant

1. Uvod

Alkoholni hepatitis (AH) klinički je sindrom karakteriziran akutnim jetrenim oštećenjem i naglom pojavom žutice. Javlja se nakon dugotrajne, prekomjerne konzumacije alkohola (>80g dnevno), iako svi alkoholičari ne razvijaju AH te se bolest može pojaviti i u osoba koje umjereno konzumiraju alkohol. Težina bolesti može varirati u rasponu od asimptomatskog poremećaja jetrene funkcije pa sve do fluminantnog jetrenog zatajenja i smrti (1).

Zahtijeva povećanu pažnju i rad multidisciplinarnog tima tijekom postavljanja dijagnoze kako bi se izbjegla pogrešna dijagnoza, zbog preklapanja kliničkih značajki AH i ostalih bolesti u spektru alkoholne bolesti jetre, posebice ciroze (2).

Alkoholni hepatitis je javnozdravstveni problem povezan s visokim morbiditetom i mortalitetom te rezultira visokim troškovima liječenja (3). Stoga je potrebno bolje razumijevanje patofizioloških mehanizama jetrenog oštećenja uzrokovanog alkoholom i pravodobno prepoznavanje mogućih komplikacija u svrhu poboljšanja kliničkog ishoda pacijenata s AH-om (4).

2. Epidemiologija

Štetna konzumacija alkohola jedan je od vodećih rizičnih čimbenika za zdravlje svjetske populacije, prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO). U svijetu je 2016. godine umrlo 3.3 milijuna ljudi (5.9%) zbog posljedica pretjerane konzumacije alkohola. Više od tri četvrtine tih smrtnih slučajeva odnosilo se na muškarce. Dodatno, 5.1% globalnog opterećenja bolestima pripisuje se konzumaciji alkohola (5).

Ukupna potrošnja alkohola po osobi (iznad 15.godine života) u svijetu iznosi 6.4 litre čistog alkohola u godinu dana. Najviša potrošnja zabilježena je u Europskoj regiji WHO-a te ona iznosi 10.9 L po osobi u jednoj godini (5). Između 1990.-2014. blago je pala potrošnja alkohola u zapadnoeuropskim zemljama i na Mediteranu, dok je potrošnja ostala ista u srednjoistočnoj europskoj regiji, a porasla u istočnoj i jugoistočnoj Europi (6).

Od ukupne zabilježene potrošnje alkohola, najveći udio u svijetu konzumira se u obliku žestokih pića (44.8%). Drugi najzastupljeniji tip pića je pivo (34.3%), a slijedi ga vino (11.7%). U Europi je konzumacija žestokih pića pala za 3%, a porasla konzumacija piva i vina (5).

Potrošnja alkohola u Republici Hrvatskoj iznosi 8.9 L po stanovniku u godini dana, prema podacima WHO-a iz 2018.godine, što predstavlja pad potrošnje alkohola u odnosu na podatke iz 2010.godine kada je ona iznosila 15.1 L po osobi (5,7). Najviše se konzumira pivo (44.5%), zatim vino (39.0%) i žestoka pića (13.0%) (5).

Alkohol utječe na razvoj preko 200 bolesti i ozljeda, a jedan je od najčešćih uzroka bolesti jetre (8). U Europskoj uniji, 41% smrtnih slučajeva uzrokovanih jetrenom bolešću povezano je s alkoholom, a 46% se smatra nepoznate etiologije. Vjeruje se da je značajan postotak slučajeva klasificiranih kao nepoznate etiologije, zapravo uzrokovan alkoholom (9).

Učestalost AH uglavnom je nepoznata. Danska retrospektivna studija otkrila je porast učestalosti AH između 1999.-2008. godine. Učestalost je porasla s 39 na 46 slučajeva /1 000 000 stanovnika u muškaraca i s 24 na 34 slučajeva/1 000 000 stanovnika u žena. Otkriven je i porast 28-dnevnog mortaliteta s 12% na 15% te porast 84-dnevnog mortaliteta s 14% na 24% u oba spola (10).

U Republici Hrvatskoj učestalost je nepoznata te su potrebna istraživanja kako bi se utvrdila učestalost i stopa mortaliteta AH.

3. Rizični čimbenici

Na nastanak alkoholnog hepatitisa, u sklopu alkoholne bolesti jetre, utječu mnogi okolišni i genetski čimbenici. Najvažniji rizični čimbenici koji mogu povećati rizik od razvoja ALD-a su obrasci pijenja (uključujući veliku količinu unesenog alkohola i dulje vremensko trajanje zlorabe alkohola), spol, pretilost i genetska predispozicija (11,12).

Količina unesenog alkohola najvažniji je rizični čimbenik za razvitak teškog alkoholnog hepatitisa. Trenutni je konsenzus da unos više od 120 g alkohola/dan tijekom 10-20 godina nosi najveći rizik za razvitak bolesti (13). Nije točno utvrđeno na koji način vrsta alkohola, povremeno opijanje i obroci vezani uz alkohol utječu na razvitak bolesti te je potrebno provesti daljnja istraživanja (14).

Žene imaju dvostruko veći rizik za nastanak hepatocelularnog oštećenja uzrokovanog konzumacijom manjih količina alkohola i u vremenski kraćem periodu u odnosu na muškarce. To se pripisuje smanjenoj aktivnosti želučane alkoholne dehidrogenaze, povećanom udjelu masti u tjelesnoj masi i višim razinama estrogena koji modulira aktivnost ADH (15–17).

Pretilost (BMI ≥ 30) najvjerojatnije utječe na razvitak težih oblika AH-a. Istraživanja pokazuju da pretili pacijenti koji kronično konzumiraju alkohol imaju povećan rizik jetrenog oboljenja i smrtnosti u usporedbi s kontrolnom skupinom (18,19). Eksperimentalni modeli ukazuju na sinergistički učinak alkohola i pretilosti, koji onda zajedno moduliraju odgovor endoplazmatskog retikuluma na stanični stres, aktivaciju makrofaga tipa I i rezistenciju na adiponektin (20).

Kod pacijenata s podležećim bolestima jetre, poput hepatitisa B i C te hemokromatoze, teža je prezentacija bolesti te je povećan rizik napretka bolesti do ciroze (21,22) pa se smatra kako i oni spadaju u rizične čimbenike.

Glavni genetski rizični čimbenik za razvitak teškog oblika AH-a je gen PNPLA3. On kodira enzim adiponutrin, triacilglicerolnu lipazu koja sudjeluje u hidrolizi triacilglicerola u masnim stanicama. Mutirana inačica PNPLA3 rs738409 povezana je s razvitkom teškog oblika bolesti. Također, identificirana je i mutirana inačica gena SLC38A4 kao novi neovisni čimbenik za razvitak teških oblika AH-a (23).

Nadalje, različiti polimorfizmi gena koji kodiraju enzime bitne za alkoholni metabolizam (ADH, ALDH) utječu na osjetljivost prema alkoholu i mogu inducirati hepatotoksičnost povećavajući toleranciju na alkohol usporavanjem stvaranja acetaldehida ili usmjerujući metabolizam alkohola na druge neoksidativne puteve (24,25).

Konačno, polimorfizmi gena za antioksidacijske enzime, citokine i ostale upalne medijatore mogu imati ulogu u povećanoj osjetljivosti na razvitak bolesti povezanih s alkoholom (14).

4. Metabolizam alkohola

Alkohol se najčešće unosi u organizam peroralnim putem. Dolazi u želudac, a zatim veći dio dospijeva u nepromijenjenom obliku do duodenuma i jejunuma, odakle se apsorbira u krv. Manji dio unesenog alkohola započinje oksidaciju već u želucu u prisutnosti alkoholne dehidrogenaze (σ ADH i ADH razreda I i III) (26). Količina alkohola koja podliježe metabolizmu prvog prolaza u želucu ovisi o:

1. spolu tj. metabolizam je veći u muškaraca nego u žena zbog smanjene aktivnosti želučane ADH u žena
2. lijekovima, H_2 blokatori (cimetidin i ranitidin) i acetilsalicilna kiselina smanjuju aktivnost ADH u želucu
3. ispunjenosti želuca hranom, što je više hrane u želucu to se dulje alkohol zadržava pa je veća i količina alkohola oksidiranog u želucu
4. navikama konzumiranja alkohola, zbog toga što je uočena smanjena aktivnost ADH u želucu u kroničnih konzumenata alkohola (27–29).

Alkohol, koji je iz želuca prošao u tanko crijevo, apsorbira se kroz sluznicu tankog crijeva pasivnom difuzijom, niz svoj koncentracijski gradijent (26). Brzina apsorpcije iz tankog crijeva ovisi o nekoliko faktora:

1. Ispunjenost želuca hranom

Popunjenost želuca utječe na brzinu apsorpcije alkohola. Kada je želudac prazan, alkohol se brže apsorbira u tanko crijevo nego kada je ispunjen. (Što je veća količina hrane u želucu, sporiji je prolaz do duodenuma i jejunuma, što automatski utječe na sporiju apsorpciju alkohola u tankom crijevu).

2. Protok krvi kroz krvne žile koje opskrbljuju duodenum i jejunum

Duodenum arterijskom krvlju opskrbljuju a. pancreaticoduodenalis superior anterior, a. pancreaticoduodenalis superior posterior i a. pancreaticoduodenalis inferior, a jejunum 4 – 5 aa. jejunales. Venska krv duodenuma i jejunuma otječe u v. splenicu i v. mesentericu superior koje zatim utječu u v. portae (platzer) (30). Brži protok kroz te krvne žile pomaže održavnju velike razlike koncentracije između krvi i lumena tankog crijeva, samim time i visokog koncentracijskog gradijenta, što ubrzava apsorpciju alkohola.

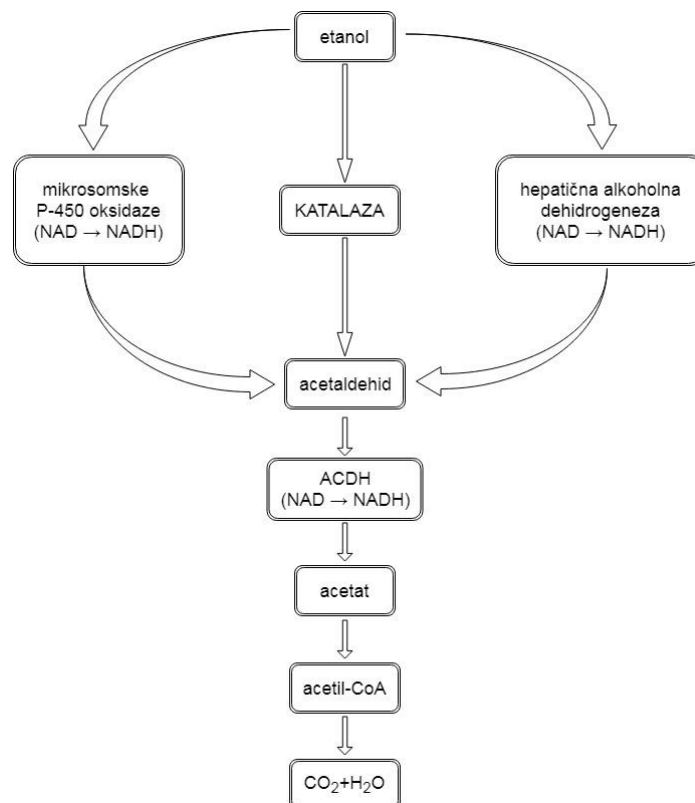
3. Iritacijska svojstva alkohola

Alkohol u visokim koncentracijama može uzrokovati paralizu glatkih mišića želuca, sluznične erozije i površinska krvarenja, što dovodi do smanjenja brzine apsorpcije (26,31).

Nakon apsorpcije alkohola u krv, manje od 10% alkohola cirkulira nepromijenjen u krvi i izlučuje se u nepromijenjenom obliku, u najvećoj mjeri preko pluća (disanjem), a preostali dio putem mokraćnog sustava (mokraćom) i kožom (znojenjem). Preostali dio apsorbiranog alkohola, više od 90% dospjeva u jetru, gdje prolazi proces oksidacije. Alkohol je namirnica koja ima kalorijsku vrijednost (7 kcal/g) te za razliku od drugih nutrijenata koji se mogu pohraniti u jetri ili masnom tkivu (ugljikohidrati i masti), alkohol se ne može pohraniti i cirkulira u tijelu dok ne prođe proces eliminacije u jetri.

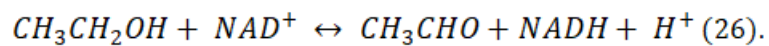
Proces oksidacije odvija se preko tri mehanizma u hepatocitima :

1. djelovanjem alkoholne dehidrogenaze (ADH)
2. djelovanjem citokroma P450 2E1
3. djelovanjem katalaze peroksisoma (26,32)



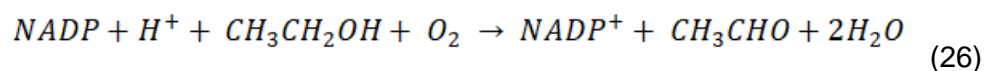
Slika 1. Metabolizam alkohola Preuzeto i izmijenjeno prema: Patologija (2010) (32)

Alkoholna dehidrogenaza je enzim koji sadrži cink. Nalazi se u citoplazmi stanice. Katalizira reakciju oksidacije egzogeno unesenog alkohola u acetaldehid i endogenog alkohola koji se stvara u crijevima posredstvom crijevne mikrobiote. Najveći postotak ADH se nalazi u hepatocitima, zatim u želucu, bubrezima, maternici i testisima. Postoji više izoformi ADH koje su podijeljene u 5 razreda (ADH I–V), no ne postoje dokazi da različite ekspresije izoformi ADH imaju ulogu u razvoju alkoholne bolesti jetre tj. alkoholnog hepatitisa. U oksidaciji alkohola najvažnije su izoforme ADH razreda I (33). Kao kofaktor ADH koristi NAD^+ , koji se za vrijeme reakcije reducira te nastaje reducirani oblik – NADH :



Prilikom povećane konzumacije alkohola, povećava se omjer $NAD^+/NADH$. Posljedica je povećana peroksidacija lipida, visoke koncentracije α -glicerofosfata, redukcija piruvata u laktat, smanjena glukoneogeneza, smanjena oksidacija masnih kiselina i povećana proizvodnja te esterifikacija u trigliceride što uzrokuje oksidativni stres u stanici (32).

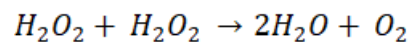
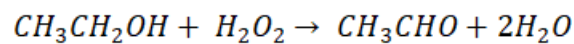
Citokrom P450 2E1 drugi je enzim koji sudjeluje u oksidaciji alkohola. Nalazi se u najvećoj koncentraciji u jetri, u glatkom endoplazmatskom retikulumu hepatocita i dio je mikrosomalnog etanol oksidirajućeg sustava (MEOS) (32). Pripada hemskoj skupini enzima koji su uključeni u oksidaciju masnih kiselina, steroida i ksenobiotika iz okoliša. Ovaj metabolički put može oksidirati i aceton te benzen. Tijekom oksidacije etanola ovim putem nastaje acetaldehid, voda i $NADP^+$, ali i citotoksični hidroksilni radikali:



Od ukupnog kapaciteta jetre za oksidaciju alkohola, CYP2E1 može pri niskim koncentracijama alkohola oksidirati oko 10%. Taj postotak se povećava s porastom koncentracije alkohola, a to se objašnjava povećanom indukcijom CYP2E1 u prisutnosti veće koncentracije alkohola. Nadalje, CYP2E1 K_m za etanol je 10 mM, što je 10x veće od $ADH K_m$ za etanol. Takav omjer rezultira povećanim udjelom ovog metaboličkog puta u oksidaciji pri višim koncentracijama etanola (26). Do sada je identificirano 13 polimorfizama CYP2E1 i za sada nema čvrstih dokaza koji povezuju bilo koji od tih polimorfizama s povećanom učestalošću alkoholnog oštećenja jetre (34). Osim uloge u metabolizmu alkohola, odgovoran je za interakcije između alkohola i lijekova, aktivaciju prokarcinogena u aktivne oblike, aktivaciju toksina kao što su CCL_4 , halotana, halogeniranih ugljikovodika u reaktivne toksične intermedijare i proizvodnju superoksidnog, hidroksilnog radikala i

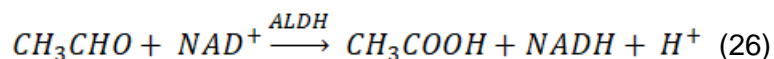
vodikovog peroksida. Interakcija lijekova i etanola nastaje zbog kompeticijskog odnosa etanola i lijekova koji koriste CYP2E1 za svoj metabolizam u tijelu. Tijekom akutne konzumacije alkohola, etanol inhibira utjecaj CYP2E1 na lijekove, čime se produljuje poluživot lijeka i povećava osjetljivost na njega, a tijekom kronične konzumacije alkohola, aktivnost CYP2E1 je pojačana što smanjuje poluživot lijekova, a time i njihovu učinkovitost (35).

Peroksizmalna katalaza je antioksidacijski enzim, koji u svojoj strukturi sadržava hem. Katalizira reakciju oksidacije etanola u acetaldehid te je bitna za kemijske reakcije koje dovode do uklanjanja vodikovog peroksida iz stanica. Smatra se da sudjeluje u metabolizmu samo 2% etanola. Smanjena uloga u oksidaciji alkohola pri fiziološkim uvjetima uzrokovana je niskom proizvodnjom vodikovog peroksida u stanicama (<4 mmola/g jetrenog tkiva/h).

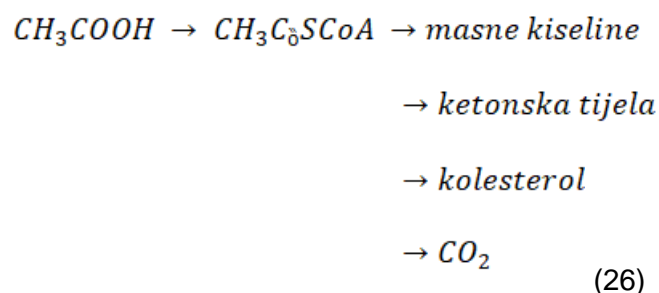


Osim u jetri, katalaza je prisutna u peroksisomima moždanog tkiva (26). Neka istraživanja pokazuju kako acetaldehid nastao oksidacijom alkohola preko sustava peroksizmalne katalaze, u moždanom tkivu utječe na razvoj tolerancije na alkohol (36–38).

Nakon razgradnje etanola u acetaldehid, drugi korak je oksidacija acetaldehida u acetat u prisutnosti enzima aldehidne dehidrogenaze (ALDH), uz kofaktor NAD^+ pri čemu nastaje acetat te NADH :



Reakcija je ireverzibilna. Acetat nastao oksidacijom acetaldehida napušta jetru te odlazi u periferna tkiva gdje se koristi za proizvodnju acetil koenzima A (CoA) od kojeg se prema energetskim potrebama tijela stvaraju masne kiseline, kolesterol, ketonska tijela te otpadni produkt CO_2 :



5. Patogeneza i imunologija

Alkohol uzrokuje razne toksične učinke na jetru koje se kod alkoholnog hepatitisa pojavljuju istovremeno. To su: steatoza, hepatocelularna ozljeda karakterizirana oštećenjem i uništenjem hepatocita, aktivacija imunskog sustava koja dovodi do infiltracije upalnih stanica te početni stadij fibroze koja se progresivno razvija.

Steatoza – masna pretvorba jetre događa se putem nekoliko patofizioloških procesa pri čemu se nakupljaju masti (trigliceridi, fosfolipidi i kolesterolski esteri) u hepatocitima (39).

Alkohol, neposredno i posredno preko svojih metabolita, stimulacijom SREBP-1c i inhibicijom PPAR- α i AMPK promovira lipogenezu i inhibira β -oksidaciju masnih kiselina, a to dovodi do nakupljanja masnih kiselina i masne pretvorbe jetre (40–42).

Povećana lipogeneza zbiva se prvenstveno zbog povećane ekspresije SREBP-1c. SREBP-1c je transkripcijski faktor koji se otpušta iz endoplazmatskog retikuluma i promovira transkripciju gena za proizvodnju lipogenih enzima FAS, ACC i sterol-CoA desaturaze (43). Etanol direktno preko metabolita acetaldehida povećava staničnu aktivnost SREBP-1c, a indirektno preko aktivacije faktora koji povećavaju SREBP-1c ekspresiju. To su adenzin, TLR4, IRF-3, Egr-1, Tnf- α i endokanabinoidi. Povećanju aktivnosti SREBP-1c doprinosi i odgovor stanice na stres koja tada iz endoplazmatskog retikuluma otpušta više SREBP-1c (39).

Smanjena β -oksidacija masnih kiselina posljedica je inaktivacije PPAR- α i AMPK. PPAR- α je hormonski receptor u jezgri odgovoran za regulaciju metabolizma lipida i lipoproteina, a njegova inhibicija uzrokuje smanjenu transkripciju gena važnih za transport i oksidaciju masnih kiselina (44,45). Inhibicija se zbiva direktno, putem etanolskog metabolita acetaldehida koji smanjuje sposobnost vezanja PPAR- α na DNA (46) i indirektno zbog povećane aktivnosti citokroma P450 2E1, koji dodatno generira poremećen omjer $NADH/NAD^+$ i uzrokuje oksidativni stres u stanici (47). Također, smanjuje se aktivnost adenzina, cinka i adiponektina koji povećavaju aktivnost PPAR- α (48–50).

AMPK je serin-treoninska kinaza koja fosforilira acetil-CoA karboksilazu (ACC) i inaktivira ju. ACC limitirajući je enzim u sintezi masnih kiselina. Kada je aktivirana, ACC povećava razine malonil-CoA, prekursora u sintezi masnih kiselina i inhibira karnitin-palmitoil transferazu 1, enzima važnog u β -oksidaciji masnih kiselina (48). Dodatno, AMPK inhibitorno djeluje na SREBP-1c. Posljedično, inhibicijom AMPK etanolom, povećana je sinteza masnih kiselina i pohrana masti u hepatocitima putem navedenih mehanizama, što doprinosi nastanku steatoze (41,49).

Nadalje, oksidativni metabolizam alkohola generira povećani omjer NADH/NAD⁺ u hepatocitima što rezultira daljnjim povećanjem lipogeneze do koje dolazi zbog inhibicije β -oksidacije masnih kiselina i ciklusa limunske kiseline u mitohondrijima. Rezultat je otpuštanje ROS-a i lipidna peroksidacija. Produkti lipidne peroksidacije zajedno s acetaldehidom (metabolitom etanola) i staničnim proteinima proizvode neoantigene koji uzrokuju autoimunski odgovor (50).

Na povećano nakupljanje masti u jetri može utjecati i povećana mobilizacija i dotok masnih kiselina iz masnog tkiva te povećani priljev masnih kiselina iz tankog crijeva putem hilomikrona. Konačno, autofagija, koja ima važnu ulogu u odstranjenju lipidnih kapljica iz hepatocita, inhibirana je kod dugotrajne povećane konzumacije alkohola, što također doprinosi nastanku steatoze (51).

Alkoholni metabolizam dovodi do povećane proizvodnje ROS-a (reactive oxygen species). Glavni izvor ROS-a kod kronične konzumacije alkohola je MEOS, odnosno CYP 2E1. CYP 2E1 je pojačano induciran kod kronične konzumacije alkohola (26). Povećana proizvodnja ROS-a pogoduje lipidnoj peroksidaciji. Najvažniji produkti lipidne peroksidacije su malondialdehid i 4-hidroksinonenal. Oni se vežu za stanične proteine i pritom djeluju kao antigeni koji aktiviraju stanice stečene imunosti, a koje se zatim nakupljaju na mjestu jetrenog oštećenja (52). Reaktivni spojevi kisika također uzrokuju smanjeni transport glutationa iz citoplazme u mitohondrije i smanjenje broja enzima koji kataliziraju pretvorbu homocisteina u metionin što dovodi do smanjenog omjera S-adenozinmetionina i S-adenozinhomocisteina. S-adenozinmetionin umanjuje štetni utjecaj na hepatocite, dok ga S-adenozinmetionin povećava. Tako smanjenje navedenog omjera doprinosi oštećenju jetre posredovanog alkoholom (53).

Acetaldehid, produkt metabolizma etanola, ubrzano se metabolizira u acetat u mitohondrijima (kataliziran aldehidnom dehidrogenazom). To je veoma reaktivna supstanca, visoko toksična po hepatocite jer se veže za stanične proteine i DNA što dodatno doprinosi smanjenom transportu glutationa, lipidnoj peroksidaciji i oštećenju mitohondrija (39,53).

Acetat, sljedeći u nizu metabolita alkohola, otpušta se iz jetre u cirkulaciju, metabolizira se u CO_2 u ciklusu limunske kiseline u mozgu, skeletnim mišićima i srcu. Iako nije direktno hepatotoksičan, istraživanja pokazuju da sudjeluje u reguliranju imunskog odgovora u pacijenata s alkoholnim hepatitisom, tako što potiče proizvodnju i izlučivanje proupalnih citokina iz makrofaga (54,55).

Zbog svih navedenih mehanizama dolazi do oštećenja i nekroze hepatocita, pri čemu se izlučuju endogeni DAMP-ovi (molekularni obrasci povezani s oštećenjem). U stanicama se

istodobno formiraju citosolni proteinski kompleksi tzv. inflammasomi koji putem DAMP signala promoviraju izlučivanje proupalnih citokina. Proupalni citokini kemotaktički privlače upalne stanice na mjesto oštećenja. To doprinosi daljnjem razvitku aseptične upale jetre (52).

Prilikom prekomjernog unosa alkohola, etanol povećava propusnost lipopolisaharida (sastavnog dijela vanjske stijenke gram negativnih bakterija) kroz stijenku tankog i debelog crijeva, koji dopijeva u krv, veže se na LBP i putuje portalnim krvotokom do jetre (56,57). U jetri dopijeva u sinusoidne koje su obložene endotelnim stanicama. Iza njih se nalaze zvjezdaste stanice u Disseovim prostorima i hepatociti. Uz stijenke sinusoida u lumenu nalaze se Kupfferove stanice. One pripadaju retikuloendotelnom sustavu i imaju sposobnost fagocitiranja. Istraživanja na eksperimentalnim modelima, pokazuju da te stanice imaju jednu od glavnih uloga u razvitku alkoholnog hepatitisa (58). Kupfferove stanice vežu kompleks LPS – LPS binding proteina preko membranskog receptora CD14 (59). U serumu pacijenata s jako izraženim alkoholnim hepatitisom pronađene su više koncentracije topljivog CD14 u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom (60). CD14 djeluje kao koreceptor, zajedno s TLR4 i MD2 stvarajući kompleks LPS-LPS binding protein-CD14-TLR4-MD2. Kompleks aktivira signalni kaskadni put preko intracelularnih faktora kao što je faktor mijeloidne diferencijacije (My88) uzrokujući aktivaciju TRIF, NF- κ B, EGR1 faktora. Oni aktiviraju gene koji promoviraju produkciju citokina TNF- α , TGF- β , interleukina 1, interleukina 6, interleukina 8 i 10, PDGF i MCP-1. Proizvedeni citokini uzrokuju dodatnu lipogenezu, promoviraju oštećenje hepatocita i njihovu apoptozu, infiltraciju upalnih stanica i pojačano stvaranje kolagena (53).

Zbog povećane razine TGF- β i PDGF, dolazi do umnažanja, migracije i aktivacije stelatnih (Itoovih) stanica. Stelatne se stanice zatim diferenciraju u miofibroblaste te započinju proizvodnju kolagena, većinom tipa I. Ovi procesi doprinose stvaranju jetrene fibroze (51).

Proizvodnja TNF- α u Kupfferovim stanicama važan je čimbenik u nastanku alkoholnog hepatitisa. TNF- α je citokin koji ima parakrino djelovanje na jetru, ali uzrokuje i sistemske učinke poput vrućice, ubrzanog gubitka kilograma i posljedično anoreksije (53). Prema istraživanjima, koncentracije TNF- α u krvi povišene su u bolesnika s izraženim alkoholnim hepatitisom, izraženije nego u bolesnika s kompenziranom cirozom, alkoholičara koji nemaju bolest jetre i zdravih pojedinaca. Visoke koncentracije koreliraju s povećanom smrtnošću od alkoholnog hepatitisa (61,62). TNF- α djeluje preko receptora na hepatocitima – TNF-R1 i uzrokuje aktivaciju kaspaze 8. Signali posredovani kaspazom 8 uzrokuju oštećenje mitohondrija, otvaranje MTP, što dovodi do otpuštanja citokroma c (63–65). Osim što djeluje na aktiviranje sustava kaspaza, TNF-R1 dovodi do dodatne aktivacije NF- κ B (65), a on zatim potiče ekspresiju gena koji sudjeluju u aktivaciju apoptoze hepatocita preko FAS liganda, koji

uzrokuje aktivaciju kaspaze 3, što zajedničkim djelovanjem s kaspazom 8 promovira odlazak stanice u apoptozu. Novije studije također povezuju aktivaciju FAS liganda na hepatocitima s njihovom povećanom osjetljivošću na oštećenja posredovana NK limfocitima T (66,67).

IL-6, sudjeluje u patofiziologiji alkoholnog hepatitisa dvojako. Istraživanja pokazuju da IL-6 sudjeluje u zaštiti hepatocita od apoptoze i popravku oštećene DNA u mitohondrijima nakon alkoholnog oštećenja jetre (68,69), ali IL-6 može značajno pridonijeti i upalnim zbivanjima u jetri zajedno s IL-1. U prilog toj tezi govore istraživanja koja pokazuju da blokiranje transignalnih puteva u miševa smanjuje infiltraciju mononukleara i neutrofila na mjesto upale (70).

Povećana produkcija IL-1 ključna je u induciranju diferencijacije naivnih CD4⁺ limfocita T u Th17 limfocite T. Th17 limfociti T izlučuju IL-17, koji stimulira neparenhimalne stanice jetre na daljnju proizvodnju proupalnih citokina i kemokina (59). Povišena koncentracija IL-17 dokazana je u plazmi bolesnika s alkoholnim oštećenjem jetre (71) te doprinosi aktivaciji stielatnih stanica koje izlučuju kemokine IL-8 i CXCL1 (59).

IL-8 (koji pripada CXC obitelji kemokina) produciraju i Kupfferove stanice, zajedno s MCP-1. Oni zajedno sudjeluju u poticanju upalnog odgovora, kemotaktičkom privlačenju i nakupljanju neutrofila i makrofaga u jetrene sinusoide (59). U bolesnika s alkoholnim hepatitisom povećana je jetrena ekspresija IL-8 i ostalih CXC kemokina koja se dovodi u korelaciju s preživljenjem i stupnjem portalne hipertenzije (62,72).

Na upalne procese u jetri, alkohol utječe i preko aktivacije sustava komplementa. Na životinjskim modelima je dokazano da nakon akutne izloženosti alkoholu sustav komplementa aktivira se za 2 do 4 dana, a kod kronične izloženosti velikim količinama alkohola, nakon 4 do 6 tjedana (73–75). Smatra se da alkohol u najvećoj mjeri aktivira komplement klasičnim putem, što podupiru istraživanja na miševima kojima je isključen gen za kodiranje C1 komponente komplementa (76). Povišene razine C3a i C5 komponente komplementa koje se vežu na Kupfferove stanice pronađene su kod životinja izloženih alkoholu (75), a aktivacija C3 korelira s otpuštanjem proupalnih citokina i prethodi oksidativnom stresu i dodatnom oštećenju hepatocita (59).

Infiltracija jetre neutrofilima bitna je značajka alkoholnog hepatitisa. Povećana produkcija IL-8, kemokina CXCL1, CXCL4, CXCL5, CXCL6, zatim IL-17, TNF- α , palmitinske kiseline i smanjena funkcija proteosoma, kao što je već navedeno, doprinosi infiltraciji i nakupljanju neutrofila tijekom progresije alkoholnog hepatitisa (51). Neutrofili nakupljeni u sinusoidama migriraju kroz endotel u jetreni parenhim. Za migraciju kroz endotel, ključna je interakcija između integrina CD11b/CD18, koji se nalazi na površini neutrofila i ICAM-1 na površini endotelnih stanica. U jetrenom parenhimu, aktivirani neutrofili proizvode i otpuštaju reaktivne

spojeve kisika i proteolitičke enzime te potiču daljnji upalni odgovor, dajući signal za aktivaciju limfocita i monocita (77) Također, studije pokazuju da se u bolesnika s alkoholnim hepatitisom neutrofili značajno brže aktiviraju iz stanja mirovanja, u usporedbi sa zdravim pojedincima i bolesnicima s cirozom, a brža aktivacija povezuje se s višim koncentracijama LPS-a u plazmi (78).

Patogenezi alkoholnog hepatitisa vjerojatno doprinosi i inhibicija regeneracije jetre. Dokazana je sposobnost regeneracije jetre nakon oštećenja tj. ozljede. Regeneracija se zbiva putem proliferacije preostalih zdravih hepatocita, bilijarnih epitelnih stanica i endotelnih stanica. Ako je proliferacija hepatocita zakočena, jetrene progenitorne stanice proliferiraju i diferenciraju se u hepatocite ili bilijarne epitelne stanice (51). No tijekom kroničnog povećanog unosa alkohola, istraživanja na glodavcima pokazuju kako je takav mehanizam regeneracije zakočen (79,80).

Upala i apoptoza hepatičnog tkiva na kraju je rezultat svih navedenih mehanizama; hepatotoksičnosti posredovane alkoholom, oksidativnog stresa, izlučivanja proinflamatornih citokina i kemokina, aktivacije proapoptotičkih čimbenika kao što su TNF- α i FAS liganda, inhibicije gena koji podržavaju preživljenje (*c-Met* gen), aktivacije urođene i stečene imunosti te inhibicije regenerativne sposobnosti jetre (51).

6. Patologija

Jetra u alkoholnom hepatitisu može biti povećana ili normalne veličine, a na makroskopskim presjecima je crvenkasto prošarana te mekanije konzistencije na dodir (32).

Mikroskopski su glavna patohistološka obilježja alkoholnog hepatitisa sljedeća: masna pretvorba jetre (steatoza), skupine baloniranih hepatocita s razrijeđenom citoplazmom i Malloryevim tjelešcima, nekroza, lobularna infiltracija upalnih stanica i vidljiva intrasinusoidalna, perisinusoidalna i perilobularna fibroza. Dodatne patološke promjene koje se mogu pojaviti su pjenasta degeneracija hepatocita, akutna sklerozirajuća hijalina nekroza (81,82) i kolestaza u pecirotičnom stadiju (14).

6.1. Steatoza i pjenasta degeneracija hepatocita

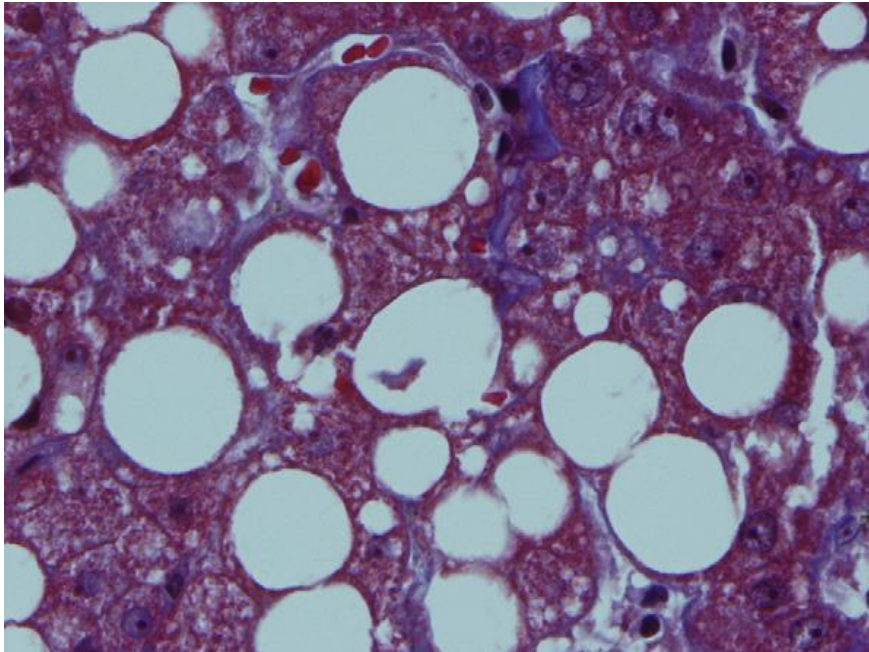
Masna pretvorba jetre jedan je od prvih pokazatelja alkoholnog oštećenja. Najizraženija je u centrolobularnom dijelu, u okolici središnjih vena, ali progresijom se širi i zahvaća cijele lobule (32,82).

Mikroskopski, postoje dva tipa steatoze; makrovezikularna i mikrovezikularna. U makrovezikularnoj steatozi u hepatocitima se nalaze velike svijetle vakuole koje odgovaraju velikim kapljicama masti, a sastoje se od monoglicerida, diglicerida, triglicerida i masnih kiselina. Vakuole zauzimaju velik dio citoplazme hepatocita, potiskujući jezgru i ostale stanične organele na periferiju. Kod nakupljanja većeg broja manjih kapljica masti, nastaje mikrovezikularna steatoza. U mikrovezikularnoj steatozi jezgra u hepatocitima ostaje u središnjem dijelu stanice (32,82).

U pjenastoj degeneraciji hepatocita, koja je manje izražena u pacijenata s AH, mikrovezikularna promjena je najizraženija pojava, najčešće u perivenularnim prostorima. Hepatociti mikroskopski izgledaju povećano i pjenasto zbog mnogobrojnih sitnih kapljica masti nakupljenih u citoplazmi. Smatra se kako oštećenje i disfunkcija mitohondrija ima važnu ulogu u patogenezi pjenaste degeneracije i mikrovezikularne promjene (83). Mitohondriji općenito u steatozi mogu biti izrazito povećani i na mikroskopskim preparatima bojanim hemalaun - eozinom vidljivi su kao okrugle ili ovalne eozinofilne citoplazmatske inkluzije promjera između 2 - 10 μm (82). Neke studije povezuju pojavu megamitohondrija s blažim stupnjem AH, nižom kasnijom incidencijom ciroze i manjim brojem komplikacija (84). Ipak, megamitohondriji nisu specifičan patohistološki nalaz u alkoholnom hepatitisu (82).

Masno promijenjeni hepatociti mogu rupturirati, a zatim se oko njih nakupljaju neutrofilni makrofazi, formirajući lipogranulome (32,82).

Unatoč pojavi steatoze kod pacijenata s AH, stupanj steatoze nije direktan pretkazatelj težine alkoholnog hepatitisa (85).

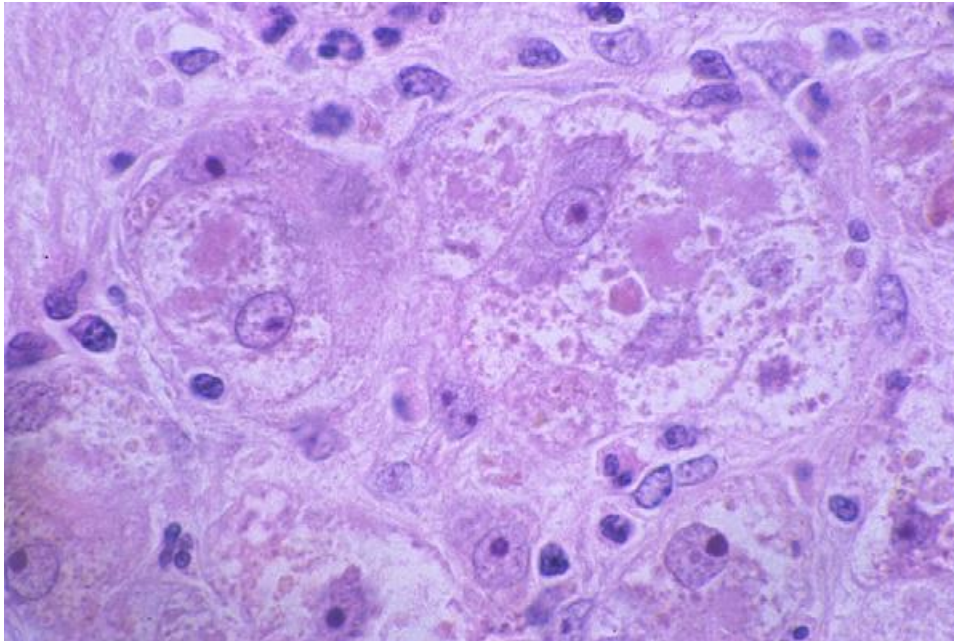


Slika 2. Hepatocelularna steatoza, pokazuje raspršene mikrovezularne kapljice, koje ne potiskuju jezgru hepatocita te makrovezikularne kapljice koje potiskuju jezgru (trikromno bojanje, izvorno povećanje x400). Prema: Crawford (2012) (86). Uz dopuštenje James M. Crawford.

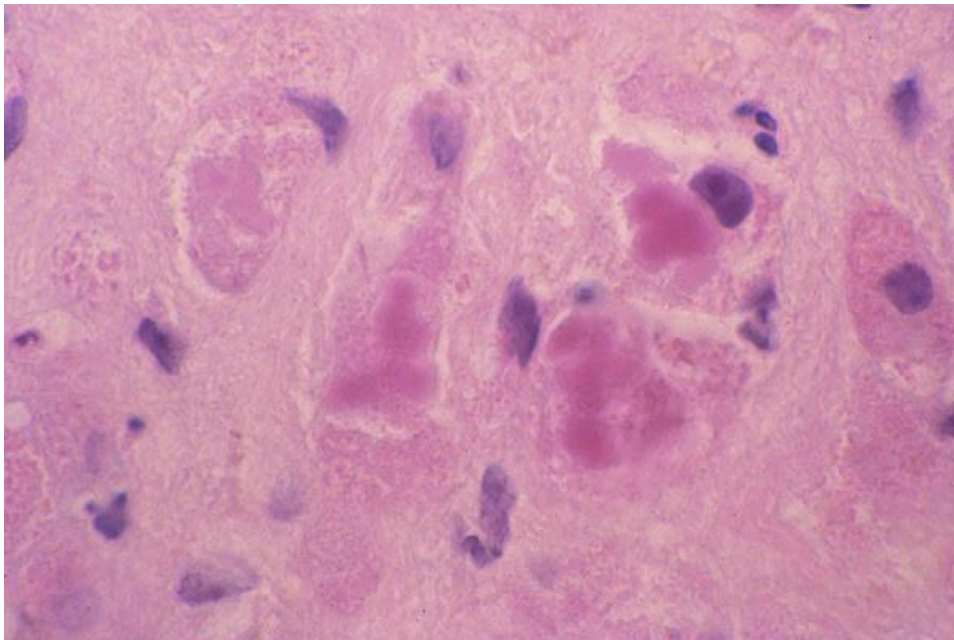
6.2. Balonirani hepatociti i Mallory-Denkova tjelešca

Uz podležeću steatozu mikroskopski su vidljive skupine oštećenih velikih, zaobljenih hepatocita sa svijetlom, nabujalom citoplazmom u kojoj se oko jezgre nalaze Mallory-Denkova tjelešca (alkoholni hijalin). Takvi hepatociti nazivaju se baloniranim i najbrojniji su oko centralnih vena (32). Mallory-Denkova tjelešca su citoplazmatske inkluzije homogenog eozinofilnog sadržaja koje se pojavljuju u obliku nakupina; grudica i tračaka oko jezgre stanice. Nastaju kao posljedica staničnog stresa. Sastoje se od abnormalnih citokeratinskih intermedijarnih filamenata (prvenstveno citokeratina tipa I CK8 i citokeratina tipa II CK18), ubikvitina (regulatornog proteina koji se veže za stanične proteine predodređene za razgradnju u proteosomima), ubikvitin vežućeg proteina p62 (ligand neovisan o fosfotirozinu iz obitelji citoplazmatskih kinaza) i HSP 70 i 35 (82,86). Imunohistokemijsko bojanje ubikvitina korisno je za potvrđivanje prisutnosti Mallory-Denkovih tjelešaca. Njihova prisutnost korelira s težinom steatohepatitisa pa je potvrđivanje njihove prisutnosti korisno u dijagnosticiranju blažih oblika AH u kojima postoji minimalno baloniranje hepatocita i minimalna steatoza (82). Abnormalni citokeratinski filamenti mogu se vezati za TNFR2, utječući na pojačano aktiviranje TNF- α inducirano signalnog puta za apoptozu. Kako je TNF- α citokin bitan i za neutrofilnu infiltraciju, Mallory-Denkova tjelešca nisu samo znak hepatocelularnog oštećenja, već doprinose napredovanju upale u AH (86).

Nadalje, balonirani hepatociti mogu uzrokovati kompresiju na jetrene sinusoidne i reverzibilnu portalnu hipertenziju (85).



Slika 3. Balonirani hepatociti. Veliki, zaobljeni hepatociti sa svijetlom, nabujalom citoplazmom u kojima se nalaze eozinofilne citoplazmatske inkluzije – Malory-Denkova tjelešca. Upalne stanice, uključujući neutrofile, prisutne su u blizini baloniranih hepatocita (bojanje H&E, izvorno povećanje x400) Prema: Crawford (2012) (86). Uz dopuštenje James M. Crawford.

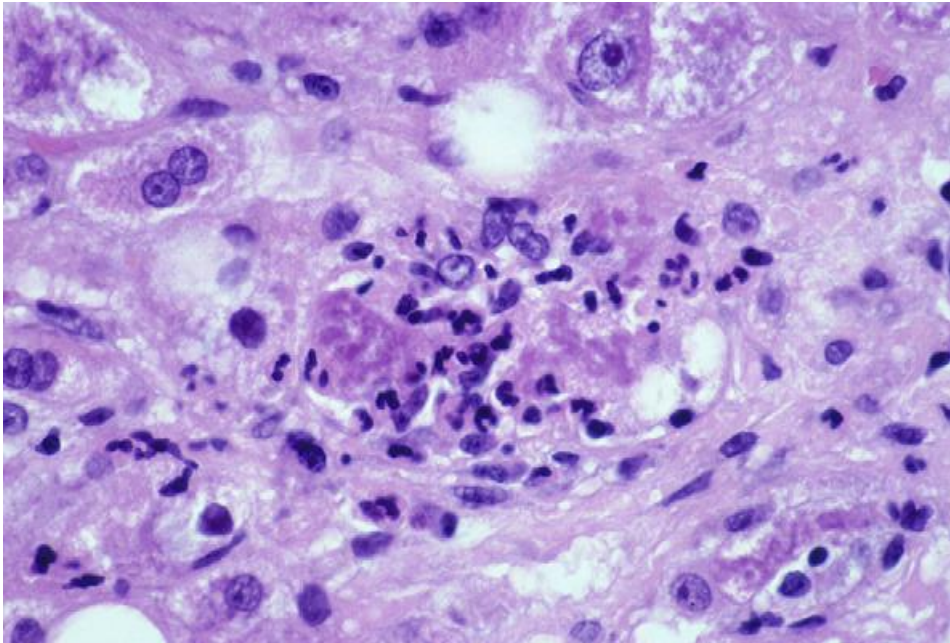


Slika 4. Malory-Denkova tjelešca - citoplazmatske nakupine citokeratinskih niti u hepatocitima. Na ovom prikazu cirotične jetre, hepatociti su okruženi fibrotičnim tkivom (bojanje H&E, izvorno povećanje x400). Prema: Crawford (2012) (86). Uz dopuštenje James M. Crawford.

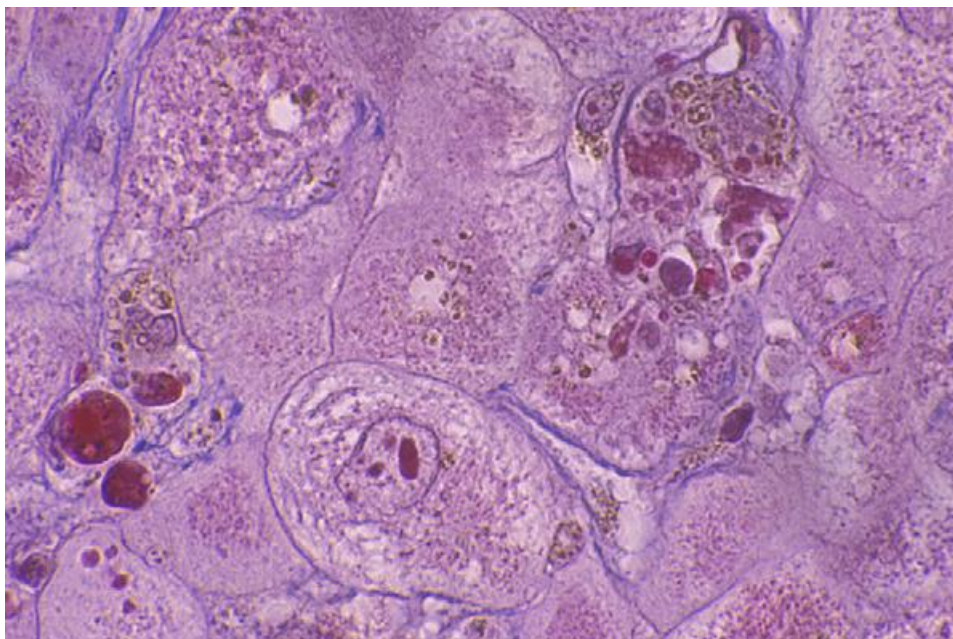
6.3. Upalna infiltracija

Upala prisutna u AH-u, karakterizirana je mikroskopski vidljivom neutrofilnom infiltracijom u području sinusoida i oko degeneriranih i nekrotiziranih baloniranih hepatocita, a neutrofilni mogu i invadirati unutar nekrotiziranih baloniranih stanica. Prisutni su i limfociti te aktivirane Kupfferove stanice, koje mogu sadržavati lipidne vakuole. Ipak, oni su relativno neprimjetni na rutinskim mikroskopskim preparatima (82).

Nadalje, u AH-u može se zbivati i upalna infiltracija portalnih prostora, iako u manjem postotku slučajeva. Ona je vjerojatno rezultat privlačenja cirkulirajućih upalnih stanica kao dio stečenog imunološkog odgovora. Mogu se pronaći limfociti, plazma stanice, neutrofilni, makrofazi, eozinofili i mastociti, koji infiltriraju prošireni mezenhimalni prostor unutar portalnih prostora (86).



Slika 5. Neutrofilna upala parenhima jetre u alkoholnom hepatitisu. Neutrofilni su grupirani oko hepatocita s Malory-Denkovim tjelešcima (bojenje H&E, izvorno povećanje x400). Prema: Crawford (2012) (86). Uz dopuštenje James M. Crawford.

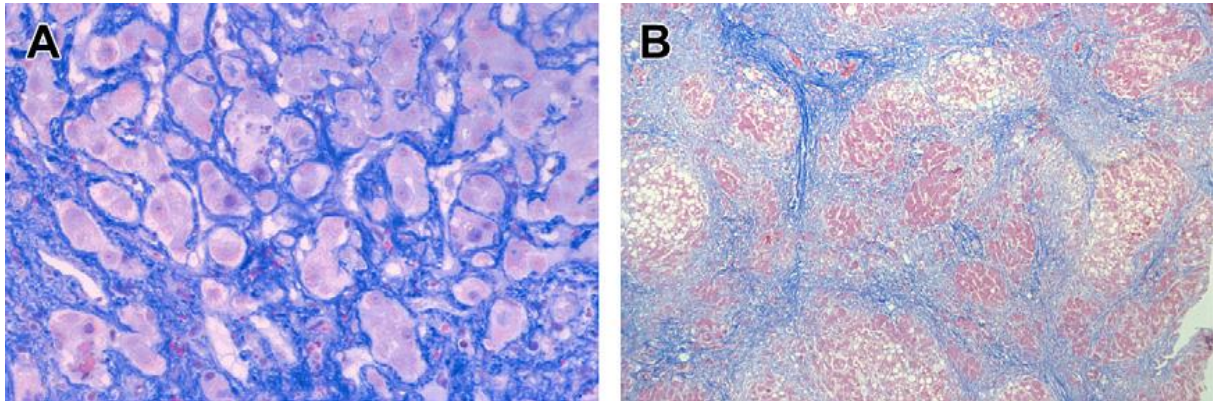


Slika 6. Parenhimski debris u alkoholnom hepatitisu. Vidljiva su apoptotička tjelešca hepatocita (eozinofilni sferoidni materijal, dolje lijevo) i nekroze (heterogeni granulirani materijal, gore desno). Obje forme okružene su Kupferovim stanicama kao dio imunskog odgovora (trikromno bojanje, izvorno povećanje x400). Prema: Crawford (2012) (86). Uz dopuštenje James M. Crawford.

6.4. Fibroza

Fibroza narušava arhitekturu parenhima jetre (87). U AH-u vidljivo je odlaganje kolagena oko centralnih vena, u stijenjkama sinusoida i oko pojedinačnih hepatocita (32). Perivenularna, perisinusoidalna i pericelularna fibroza rezultat je aktivacije stelatnih (Itoovih) stanica. One se aktivacijom diferenciraju u miofibroblaste i proizvode kolagen tipa I (88). Fibroza vodi zadebljanju stijenke centralnih vena, odakle se dalje pružaju fibrozni tračci u perisinusoidalne prostore i hepatocite (32,82). Nastala rahla fibroza daje karakterističan zvjezdoliki oblik u centru lobula, jasno vidljiv prilikom primjene posebnih histoloških bojanja za kolagen (trikromsko i retikulinsko bojenje) (82). Upalne promjene, zajedno s fibrozom u uznapredovalim stadijima, istraživanja povezuju s okluzijom centralnih vena (flebosklerozom) i terminalnih hepatičnih venula. Takvo stanje naziva se sklerozirajuća hijalina nekroza (89).

Mikroskopski vidljive promjene koje nastaju u tijeku AH, nisu specifične. One se preklapaju s drugim kliničkim entitetima, posebice NASH-om (32). Ipak, obično su jače izražene u AH-u, no same za sebe nisu dostatne za postavljenje dijagnoze. Tako je u individualnih pacijenata nemoguće samo na temelju biopsije razlučiti jesu li nastale morfološke promjene povezane s konzumacijom alkohola (14).



Slika 7. Fibroza u alkoholnom hepatitisu. (A) Perisinusoidalna fibroza oko hepatocita. Prisutna je neutrofilna upala. (B) Alkoholni hepatitis koji napreduje do ciroze. Parenhim je u velikoj mjeri podijeljen perilobularnom i perisinusoidalnom fibrozom koja napreduje i izolira otočiće jetrenog tkiva –regeneratorne čvoriće. (trikromno bojanje, izvorno povećanje x400 [A], x40 [B]). Prema: Crawford (2012) (86). Uz dopuštenje James M. Crawford.

7. Klinička slika

Klinička slika alkoholnog hepatitisa može varirati od vrlo blage pa sve do životno ugrožavajućeg stanja s teškom jetrenom insuficijencijom (90). Najčešće se pacijent prezentira između 40. i 60. godine života, iako su dokumentirani slučajevi pacijenata u 20-tim te nakon 80. godine života (91). Simptomi mogu podsjećati na simptome toksičnog ili virusnog oštećenja jetre (90).

Tipičan klinički znak je nagla pojava žutice. Žuticu mogu pratiti sljedeći znaci i simptomi : umor, slabost, mučnina, povraćanje, gubitak apetita uz gubitak na tjelesnoj težini, pothranjenost, vrućica, tahikardija, bol u gornjem desnom kvadrantu, hepatomegalija i jetreni šum. U teškim slučajevima nalaze se ascites, edemi, encefalopatija, akutno zatajenje bubrega, hepatorenalni sindrom i krvarenja (53,90,92,93).

Ključni znak u AH-a je nagla pojava žutice. Žutica je prisutna u 40 – 60% slučajeva, ali hiperbilirubinemija je prisutna u gotovo svakog pacijenta. Pojava nespecifičnih simptoma (umor, slabost, mučnina, povraćanje i anoreksija) varira od slučaja do slučaja, ali je primjećena veća učestalost kod težih oblika bolesti (91) .

U 90% slučajeva prisutna je pothranjenost (94). Pothranjenost može nastati kao posljedica premalog unosa proteina (Kwashiorkor) ili generalnog nutritivnog deficita (marazam). Ona je i rizični čimbenik za razvitak infekcija, kojima su pacijenti s AH-om veoma skloni. Također, različita istraživanja povezuju pothranjenost s negativnim ishodom bolesti. Pacijenti pritom mogu imati smanjenu mišićnu masu, edeme stopala i potkoljenice (95,96). Uz pothranjenost, vidljiv je i gubitak na tjelesnoj težini, što se može povezati s povećanim unosom alkohola (koji ima veliku kalorijsku vrijednost, 7 kcal/g) u odnosu na ostale namirnice, ali također i sa sistemnim upalnim odgovorom koji pogoduje smanjenju apetita i gubitku na tjelesnoj težini.

Prisutna povišena temperatura, koja je u polovice slučajeva viša od 39,4 °C, pripisuje se AH-u, samo kada je isključena mogućnost maligne bolesti i infekcije (90). Bitno je prepoznati i liječiti infekciju jer ¼ pacijenata s AH-om ima koegzistirajuću infekciju, a smatra se kako je loš odgovor na kortikosteroidnu terapiju i manja stopa preživljenja povezana upravo sa supostojećim infekcijama (97). Najčešće sjelo infekcije je urinarni trakt, a ostale česte infekcije su spontani bakterijski peritonitis, pneumonija, tuberkuloza i septikemija (98,99). Valja napomenuti da kod pacijenata mogu biti prisutni znakovi SIRS-a, iako ne mora biti dokazana infekcija, a SIRS je povezan s razvojem MOF-a i posljedično smrću (100).

Često je prisutna bol u gornjem desnom kvadrantu, koja ponekad može nalikovati na akutni abdomen (101). Hepatomegalija, zajedno s bolnom osjetljivošću jetre na palpaciju rezultat je

bubrenja jetrenih stanica i rastezanja Glissonove kapsule s aktivacijom nociceptora što uzrokuje bolne senzacije (102).

Auskultatorno čujni jetreni šum nastaje zbog povećanog krvnog protoka kroz jetru. U slučaju prisutnosti šuma potrebna je daljnja obrada, jer HCC, ako postoji, u korelaciji je sa stupnjem jačine šuma. Ipak, treba naglasiti da je nalaz šuma prisutan tek u 2% slučajeva (103).

Ascites nastaje zbog prolaznog povišenja portalnog tlaka (zbog oticanja hepatocita) ili zbog portalne hipertenzije u sklopu ciroze (102). Hepatalna encefalopatija, koja se prezentira neurološkim i psihičkim simptomima poput „flapping“ tremora, ekstrapiramidalnih simptoma, dezorijentiranosti i promjenama u ponašanju te hepatorenalni sindrom i krvarenja nastala zbog koagulopatije i/ili trombocitopenije, mogu biti prisutni kao samostalne manifestacije u sklopu AH-a ili kao dio podležeće ciroze jetre (102). Encefalopatija se u početku teško može razlikovati od intoksikacije alkoholom ili od simptoma apstinencijske krize (90). Sva tri nalaza (hepatalna encefalopatija, hepatorenalni sindrom i krvarenja) upućuju na teški AH s lošom prognozom (91,102). Podležeća ciroza prisutna je u 50-60% slučajeva (11). Znakovi kronične bolesti jetre: „spider“ angiomi, palmarni eritem, splenomegalija, ginekomastija, atrofija testisa, amenoreja, i Dupuytrenova kontraktura također mogu biti prisutni te u tom slučaju upućuju na cirozu (3).

Zaključno, pacijenti mogu pokazivati znakove apstinencijske krize. Blagi i umjereni simptomi uključuju anksioznost i razdražljivost, glavobolju, pojačano znojenje, vlažnu kožu, tahikardiju i tremor ruku. Delirium tremens javlja se u teškim slučajevima. Pritom pacijent može biti dezorijentiran, zbunjen i uznemiren te imati vizualne halucinacije, konvulzije i groznicu. Učestalost apstinencijske krize obrnuto je proporcionalna težini alkoholnog hepatitisa. Pojavljuje se u oko 35% blagih i u 15% teških slučajeva AH-a (91).

8. Dijagnostika

8.1. Anamneza

Kod svih pacijenata kod kojih se na osnovi kliničke slike postavi sumnja na AH, treba uzeti detaljnu anamnezu i ispitati navike konzumiranja alkohola (104). Kod nekih pacijenata, prije pojave prvih simptoma, bilježi se drastično povećanje unosa alkohola zbog nedavnih stresnih događaja u njihovom životu, kao što su smrt bliske osobe, gubitak posla ili rastava. Nije neuobičajeno da pacijenti smanje ili potpuno prestanu konzumirati alkohol prije pojave simptoma, a da su prije toga dugi vremenski period konzumirali velike količine alkohola. Kada se simptomi razviju, može biti prisutna odbojnost prema alkoholu, što može navesti na pogrešno postavljanje dijagnoze, npr. NASH-a (53).

Stoga je vrlo važno detektirati prekomjernu uporabu alkohola, njezino trajanje i obrasce uživanja alkoholnih pića. U kliničkoj praksi danas se najčešće koriste AUDIT, AUDIC-c i CAGE upitnik (104).

AUDIT upitnik smatra se zlatnim standardom i najviše je korišten upitnik u kliničkoj praksi zbog svoje visoke osjetljivosti i specifičnosti (104). To je zajednički projekt šest zemalja i Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) razvijen u svrhu procjene opasne i štetne konzumacije alkohola. Upitnik se sastoji od 10 pitanja koja istražuju konzumaciju alkohola, ponašanje povezano s alkoholom te probleme povezane s konzumacijom alkohola. Prva tri pitanja procjenjuju rizičnu konzumaciju alkohola, 4.-6. pitanje procjenjuje simptome ovisnosti o alkoholu, 7. i 8. pitanje nuspojave, a 9. i 10. probleme povezane s konzumacijom alkohola. Svaki odgovor boduje se od 0 – 4 boda, a maksimalan rezultat je 40 bodova (105).

Smatra se kako rezultat ≥ 5 za muškarce (osjetljivost 77%, specifičnost 76%) i ≥ 3 za žene (osjetljivost 86%, specifičnost 74%) ukazuje na nezdravu konzumaciju alkohola, a rezultat ≥ 6 za muškarce (osjetljivost 84%, specifičnost 76%) i ≥ 4 za žene (osjetljivost 88%, specifičnost 76%) je visoko suspektan na ovisnost o alkoholu. Ispunjavanje i evaluacija upitnika traje u praksi između 2 i 5 minuta (106).

Tablica 1. AUDIT – Alcohol use disorders identification test. Preuzeto i izmijenjeno prema: Babor i suradnici (2001) (107)

| | |
|---|---|
| 1. Koliko često popijete piće koje sadrži alkohol? | |
| a) Nikad | 0 |
| b) Mjesečno ili rjeđe | 1 |
| c) 2 do 4 puta mjesečno | 2 |
| d) 2 do 3 puta tjedno | 3 |
| e) 4 ili više puta tjedno | 4 |
| 2. Koliko pića koje sadrže alkohol popijete u tipičnom danu kada pijete? | |
| a) 1 ili 2 | 0 |
| b) 3 ili 4 | 1 |
| c) 5 ili 6 | 2 |
| d) 7 do 9 | 3 |
| e) 4 10 i više | 4 |
| 3. Koliko često popijete šest ili više pića u jednoj prigodi? | |
| a) Nikad | 0 |
| b) Manje od jedanput mjesečno | 1 |
| c) Mjesečno | 2 |
| d) Tjedno | 3 |
| e) Dnevno ili gotovo dnevno | 4 |
| 4. Koliko često ste u zadnjoj godini primijetili da se niste mogli zaustaviti nakon što ste počeli piti? | |
| a) Nikad | 0 |
| b) Manje od jedanput mjesečno | 1 |
| c) Mjesečno | 2 |
| d) Tjedno | 3 |
| e) Dnevno ili gotovo dnevno | 4 |
| 5. Koliko često u posljednjoj godini niste uspjeli učiniti ono što se od vas očekivalo radi alkohola? | |
| a) Nikad | 0 |
| b) Manje od jedanput mjesečno | 1 |

| | |
|---|---|
| c) Mjesečno | 2 |
| d) Tjedno | 3 |
| e) Dnevno ili gotovo dnevno | 4 |
| 6. Koliko često ste tijekom prošle godine imali potrebu za prvim pićem u jutro da bi ste se “pokrenuli” nakon što ste puno pili noć prije? | |
| a) Nikad | 0 |
| b) Manje od jedanput mjesečno | 1 |
| c) Mjesečno | 2 |
| d) Tjedno | 3 |
| e) Dnevno ili gotovo dnevno | 4 |
| 7. Koliko često tijekom prošle godine ste imali osjećaj krivnje ili žaljenja nakon pijenja? | |
| a) Nikad | 0 |
| b) Manje od jedanput mjesečno | 1 |
| c) Mjesečno | 2 |
| d) Tjedno | 3 |
| e) Dnevno ili gotovo dnevno | 4 |
| 8. Koliko često se tijekom prošle godine niste bili u stanju sjetiti onog što se događalo prethodnu noć jer ste pili? | |
| a) Nikad | 0 |
| b) Manje od jedanput mjesečno | 1 |
| c) Mjesečno | 2 |
| d) Tjedno | 3 |
| e) Dnevno ili gotovo dnevno | 4 |
| 9. Jeste li Vi ili netko drugi bili ozlijeđeni kao posljedica Vašeg pijenja? | |
| a) Nikad | 0 |
| b) Manje od jedanput mjesečno | 1 |
| c) Mjesečno | 2 |
| d) Tjedno | 3 |
| e) Dnevno ili gotovo dnevno | 4 |

| | |
|---|---|
| 10. Je li Vaš rođak, prijatelj, liječnik ili drugi zdravstveni radnik izrazio zabrinutost zbog Vašeg pijenja ili Vam savjetovao da smanjite pijenje? | |
| a) Nikad | 0 |
| b) Manje od jedanput mjesečno | 1 |
| c) Mjesečno | 2 |
| d) Tjedno | 3 |
| e) Dnevno ili gotovo dnevno | 4 |

AUDIT–consumption (AUDIT– c) skraćena je inačica AUDIT upitnika. Sastoji se od prva tri pitanja AUDIT-a, referirajući se na proteklu godinu u pacijentovom životu. Maksimalan rezultat je 12 bodova. Upitnik se smatra pozitivnim ako je rezultat ≥ 4 za muškarce i ≥ 3 za žene (osjetljivost 73%, specifičnost 91%). Rezultat ≥ 7 bodova povezan je s povećanim rizikom ovisnosti o alkoholu (osjetljivost 85%, specifičnost 89%) (108–110).

Tablica 2. AUDIT-c. Preuzeto i izmijenjeno prema: Bradley i suradnici (2007) (110)

| | |
|---|---|
| 1. Koliko često ste u posljednjih godinu dana konzumirali pića koja sadrže alkohol? | |
| a) Nikad | 0 |
| b) Mjesečno ili rjeđe | 1 |
| c) 2 do 4 puta mjesečno | 2 |
| d) 2 do 3 puta tjedno | 3 |
| e) 4 ili više puta tjedno | 4 |
| 2. Koliko ste pića koja sadrže alkohol popili u tipičnom danu kada pijete u proteklih godinu dana? | |
| a) 1 ili 2 | 0 |
| b) 3 ili 4 | 1 |
| c) 5 ili 6 | 2 |
| d) 7 do 9 | 3 |
| e) 4 10 i više | 4 |
| 3. Koliko često popijete šest ili više pića u jednoj prigodi u posljednjih godinu dana? | |
| a) Nikad | 0 |
| b) Manje od jedanput mjesečno | 1 |
| c) Mjesečno | 2 |

| | |
|-----------------------------|---|
| d) Tjedno | 3 |
| e) Dnevno ili gotovo dnevno | 4 |

CAGE upitnik sastoji se od 4 pitanja, a odgovor na njih može biti „DA“ ili „NE“. CAGE je akronim od eng. C – cut down, A – annoyed, G – guilty i E – eye opener, što se odnosi na engleske glavne riječi u 4 pitanja upitnika. Smatra se pozitivnim ako pacijent odgovori na dva ili više pitanja s „DA“ (111).

Tablica 3. CAGE upitnik. Prema: Ewing (1984) (111)

| | |
|---|---|
| 1. Jeste li ikad osjetili da biste trebali smanjiti konzumaciju alkohola? | |
| a) Da | 0 |
| b) Ne | 1 |
| 2. Živcira li Vas kada ljudi kritiziraju koliko alkohola konzumirate? | |
| a) Da | 0 |
| b) Ne | 1 |
| 3. Jeste li ikad osjetili krivnju zbog konzumacije alkohola? | |
| a) Da | 0 |
| b) Ne | 1 |
| 4. Jeste li ikad osjetili potrebu za pićem odmah nakon buđenja kako biste smirili živce ili se riješili mamurluka? | |
| a) Da | 0 |
| b) Ne | 1 |

Iako se zbog kratkoće CAGE upitnik vrlo često koristi u kliničkoj praksi, meta analize ne mogu potvrditi najbolja svojstva probira CAGE upitnika, posebice u diferencijaciji između pretjerane konzumacije alkohola i ovisnosti o alkoholu. Stoga se AUDIT upitnik još uvijek smatra najboljim izborom, poglavito jer ima veću dijagnostičnu vrijednost i razlučivost u osoba kod kojih sumnjamo na etilizam (112). Treba naglasiti kako mnogi pacijenti poriču pretjeranu konzumaciju alkohola ili umanjuju količinu konzumiranog alkohola (113) pa u slučajevima kada se ne može dobiti adekvatna anamneza može biti potrebno uzeti heteroanamnezu od članova obitelji ili partnera kako bi se potvrdila zloupotreba alkohola (53).

8.2. Laboratorijski nalazi

Laboratorijske abnormalnosti samostalno ne mogu potvrditi dijagnozu AH-a, ali zajedno s tipičnom kliničkom slikom u pacijenata s anamnezom prekomjerne uporabe alkohola upućuju na AH (14).

Osnovni laboratorijski nalazi koje je potrebno napraviti svakom pacijentu sa sumnjom na AH su: testovi jetrene funkcije (AST, ALT, GGT, bilirubin), kompletna krvna slika, testovi koagulacije (PV, INR) i serumski albumin (53,104,114).

ALT je aminotransferaza najviše zastupljena u staničnoj citoplazmi hepatocita te su povišene vrijednosti ALT-a visoko indikativne za hepatocelularno oštećenje, dok je AST aminotransferaza manje specifična za jetreno tkivo i najviše je zastupljena, osim u jetri, u stanicama skeletnog i srčanog mišićja. U stanicama se osim u citoplazmi, nalazi i u mitohondrijima (114). Laboratorijski nalazi karakteristično pokazuju povišene vrijednosti serumskog AST-a, koji je obično dvostruko viši od gornje granice normale, ali rijetko prelazi vrijednosti više od 300 IU/mL, dok su vrijednosti ALT-a u serumu povišene, ali ne u tolikoj mjeri kao AST. Nadalje, omjer AST/ALT uobičajeno je ≥ 2 , iako nalaz nije visoko specifičan (53). Smatra se kako povišeni omjer nastaje zbog smanjene aktivnosti jetrene alanin aminotransferaze i zbog alkoholom induciranog nedostatka piridoksal-5'-fosfata (aktivni oblik vitamina B6) i povišenih vrijednosti jetrenog mitohondrijskog aspartata (115).

Gama glutamiltransferaza (GGT) u serumu potječe većinom iz hepatobilijarnog sustava (114). U AH-u često su povišene razine serumskog GGT-a. Poznato je da kronična konzumacija alkohola podiže razine serumskog GGT-a i koristi se kao mjera procjene za prekomjernu konzumaciju alkohola (104). Ipak, sama povišena razina GGT-a ima vrlo nisku specifičnost i osjetljivost jer je povišena u mnogim patološkim stanjima kao što je hepatobilijarna opstrukcija, HCC te kod uporabe antikonvulzivnih lijekova (116).

Hiperbilirubinemija je prisutna u svih pacijenata te su vrijednosti ukupnog serumskog bilirubina > 5 mg/dL ($86 \mu\text{mol/L}$) (53).

U krvnoj slici prisutna je leukocitoza (s neutrofilnom dominacijom), makrocitoza s MCV > 100 fL (uzrokovana manjkom vitamina B12 i/ili folata), trombocitopenija (koja nastaje zbog toksičnog učinka alkohola na koštanu srž i sekvestracije trombocita u slezeni) (102).

Vrlo rijetko može doći do leukemoidne reakcije koja je povezana s visokom smrtnošću (117).

Povišene vrijednosti CRP-a upućuju na akutno oštećenje jetre ili na koegzistirajuću infekciju (104).

Prisutna koagulopatija rezultat je malnutricije koja dovodi do nedostatka vitamina K i smanjenja sinteze faktora zgrušavanja (posebice ovisnih o vitaminu K). To se očituje produljenjem protrombinskog vremena (koje nastaje 24h unutar nastupa bolesti) i povišenjem INR-a (53,102,118).

Hipoalbuminemija (vrijednosti albumina < 3.5 g/dL) prisutna je u pacijenata sa slabom sintetičkom funkcijom jetre i upućuje na podležeću cirozu (104).

Nadalje, povišene serumske vrijednosti kreatinina ukazuju na razvitak hepatorenalnog sindroma i loš su prognostički znak (119), a elektrolitni disbalansi: hipokalemija, hipofosfatemija i hipomagnezijemija također mogu biti prisutni u pacijenata s AH-om (3).

Potrebno je laboratorijski isključiti ostale diferencijalno dijagnostičke uzroke hepatocelularne ozljede. Zbog toga se u nejasnim slučajevima određuju markeri kroničnih virusnih hepatitisa: anti-HCV, HBsAg i HBcAg. Za isključivanje autoimunog hepatitisa određuju se razine ANA i SMA protutijela te razine gamma globulina, a serumsko željezo i fernetin za isključivanje hemokromatoze. Za isključenje Wilsonove bolesti poželjno je odrediti vrijednosti serumskog ceruloplazmina i bakar u 24h urinu te vrijednosti α_1 -antitripsina u slučaju deficijencije (104).

Naposljetku, svim pacijentima s postavljenom sumnjom na AH, treba uzeti uzorke za hemokulturu i urinokulturu, zbog velike učestalosti koinfekcija (4).

8.3. Slikovne metode

Slikovne dijagnostičke metode; ultrazvuk (UZV), kompjuterizirana tomografija (CT) i magnetska rezonanca (MR) korisne su za utvrđivanje prisutnosti bolesti jetre, no ne mogu potvrditi alkoholnu etiologiju bolesti te nisu ključne za postavljanje dijagnoze AH. One pomažu isključiti ostale uzroke abnormalnih laboratorijskih nalaza kao što su bilijarna opstrukcija, neoplazme i infiltrativne bolesti. Najčešće se koristi ultrazvučna dijagnostika jer se CT i MR standardno ne koriste kao inicijalne pretrage zbog nedovoljne dostupnosti i visoke cijene (104).

Ultrazvučna dijagnostika u AH-u može prikazati steatozu, ascites i znakove podležeće ciroze. Specifičan je sonografski nalaz prikaz paralelnih cjevastih struktura koje podsjećaju na paralelne kanale tzv. „pseudo parallel channel sign“. Pulsnim dopplerom ustanovljeno je da taj ultrazvučni znak nastaje zbog dilatirane intrahepatalne grane jetrene arterije i susjedne grane portalne vene (120). Također, mjerenjem protoka krvi Duplex Doppler UZV-om može se pronaći povišena vršna brzina sistoličkog protoka (PSV) u jetrenoj arteriji i povećanje njezinog promjera (121).

8.4. Biopsija jetre

Iako kliničari dijagnozu alkoholnog hepatitisa postavljaju prvenstveno na temelju kliničke slike i laboratorijskih nalaza, biopsija jetre ipak ostaje zlatni standard u potvrđivanju njegove dijagnoze. Ona potvrđuje dijagnozu u 85% svih slučajeva i u 95% slučajeva kada je prisutna značajna hiperbilirubinemija (122).

Biopsija jetre invazivna je dijagnostička metoda koja se izvodi se kako bi se potvrdila dijagnoza u nejasnim slučajevima, isključile ili potvrdile podležeće druge jetrene bolesti (pronađene u 10-20%) (14) i kako bi se osigurale prognostičke informacije za pacijenta (84,123,124).

Uobičajeno se izvodi perkutanim putem pod kontrolom ultrazvuka, a alternativno laparoskopskim pristupom ili transjugularnim putem (14).

Međutim, korisnost biopsije u potvrđivanju dijagnoze još je uvijek predmet rasprava. Koagulopatija, trombocitopenija i ascites su uobičajene manifestacije u pacijenata s AH-om te je u tim slučajevima perkutana biopsija kontraindicirana (113).

Transjugularna biopsija izvodi se u slučajevima kada zbog teške koagulopatije i trombocitopenije postoji visok rizik od krvarenja. Kanulira se desna v.jugularis interna te se kateterom prolazi kroz v.cavu inferior do jetrene vene. Potom se kroz jetrenu venu tankom iglom uzme uzorak jetrenog parenhima. Uspješnost transjugularne biopsije iznosi 95%, a komplikacije se razvijaju u 0,2% slučajeva (najčešće krvarenje na mjestu probijanja jetrene kapsule) (125).

Transjugularna biopsija može također pružiti dodatne informacije o tlakovima u portalnom venskom sustavu i vrijednost zaglavljenog jetrenog venskog tlaka („wedge hepatic venous gradient“) (126).

Glavna ograničenja vezana za rutinsko izvođenje biopsije predstavljaju komplikacije (intrahepatično krvarenje, pneumotoraks), cijena, nedostupnost transjugularne biopsije izvan tercijarnih zdravstvenih ustanova te nedostatno iskustvo liječničkog tima (14).

Histološke značajke jetrenog parenhima koje se mogu vidjeti na bioptatima opisane su u poglavlju Patologija.

9. Procjena težine alkoholnog hepatitisa

Za procjenu težine alkoholnog hepatitisa razvijeni su prognostički modeli, u svrhu otkrivanja pacijenata pod visokim rizikom od ranog smrtnog ishoda te procjene korisnosti uvođenja kortikosteroidne terapije, među koja spadaju mDF, GAHS, AIBC score, Lille score i MELD (14,53).

9.1. Maddrey's discriminant function

"Maddrey's discriminant function" prvi je razvijeni prognostički model i najviše korišten u kliničkoj praksi. Razvijen je 1978.godine kao "discriminant function (DF)" (127), a modificiran 1989.godine u "modified discriminant dunction (mDF)" (128) te se modificirana verzija koristi i danas. Vrijednost modela se računa prema formuli:

$$\text{mDF} = 4.6 \times ([\text{PV-kontrolni PV}] \text{u sekundama}) + \text{vrijednost serumskog bilirubina (mg/dL)}$$

U modificiranoj verziji, vrijednost ≥ 32 upućuje na težak oblik alkoholnog hepatitisa te se u takvih pacijenata preporučuje uvođenje specifične terapije. Ipak, treba naglasiti da recentna istraživanja pokazuju 85% 28-dnevno preživljenje u pacijenata s mDF vrijednosti ≥ 32 , a koji nisu primali specifičnu kortikosteroidnu terapiju (129,130). Vrijednosti < 32 ukazuju na blaže oblike bolesti s 10% jednomjesečnim mortalitetom (131).

Korištenje PV-a u formuli, može biti limitirajući čimbenik mDF-a, zbog moguće varijabilnosti rezultata ovisno o osjetljivosti tromboplastinskog reagensa koji je dostupan u laboratoriju (113).

9.2. GAHS

"Glasgow alcoholic hepatitis score" (GASH) je multivarijabilan model razvijen 2005.godine u istraživanju varijabli povezanih s 28-dnevnim i 84-dnevnim preživljavanjem pacijenata s AH-om (132). Model na temelju dobi, vrijednosti serumске uree, ukupnog serumskog bilirubina, broja leukocita i protrombinskog vremena određuje skupinu neliječenih pacijenata pod visokim rizikom rane smrti koji bi mogli imati koristi od uvođenja kortikosteroidne terapije (53).

Tablica 4. GASH - Glasgow alcoholic hepatitis score. Preuzeto i izmijenjeno prema Forrest i suradnici (2005) (132)

| Broj bodova | 1 | 2 | 3 |
|---|----------------|----------------------------|-----------------|
| Dob (u godinama) | <50 | ≥ 50 | / |
| Broj leukocita ($10^9/L$) | <15 | ≥ 15 | / |
| UREJA mmol/L (mg/dL) | <5 (<14) | ≥ 15 (≥ 14) | / |
| BILIRUBIN $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL) | <125 (<7.3) | 125 - 250 (7.3 - 14.6) | >250 (>14.6) |
| PV / PV control ili INR | <1.5 | 1.5 - 2.0 | > 2.0 |

Rezultat GAHS-a iznosi minimalno 5, a maksimalno 12 bodova. Što je viši broj bodova, prognoza je lošija.

Nadalje, retrospektivna studija Forrest-a i suradnika iz 2007.godine pokazala je kako pacijenti s GAHS ≥ 9 i mDF ≥ 32 imaju izrazito lošu prognozu bez kortikosteroidne terapije ili u slučaju da je takva terapija kontraindicirana (84-dnevna stopa preživljavanja bez terapije 38%, a liječenih kortikosteroidima 59%), dok pacijenti s GAHS < 9 i mDF ≥ 32 nemaju značajniju korist od rane primjene kortikosteroidne terapije (133).

9.3. Lille model

Lille model napravljen je za procjenu odgovora pacijenata s AH-om na kortikosteroide nakon 1.-tjedne primjene. Izračunava se na temelju dobi, vrijednosti serumskog bilirubina 1. i 7. dana, protrombinskog vremena, serumskog albumina i prisutnosti renalne insuficijencije. Raspon je od 0 do 1. Rezultat ≥ 0.45 ukazuje na nedostatak odgovora na kortikosteroidnu terapiju i sugerira prestanak uzimanja terapije te se povezuje sa 75% mortalitetom u 6-mjesečnom razdoblju (134).

Evaluacijom Lille modela ustanovljena su tri obrasca odgovora na kortikosteroidnu terapiju; potpuni (Lille score ≤ 0.16), djelomični (Lille score 0.16 – 0.56) i nedostatan odgovor (Lille score ≥ 0.56) te bi se kod nedostatnog odgovora terapija trebala ukinuti sedmog dana terapije (135). Lille model može se izračunati preko www.lillemodel.com.

9.4. ABIC model

ABIC (eng. „Age – Bilirubin – INR – Creatinine“) najnoviji je prognostički model. Klasificira pacijente u kategorije niskog (< 6.71), srednjeg (6.71–8.99) i visokog (≥ 9.00) rizika mortaliteta unutar 90 dana od nastupa bolesti. Kao varijable koristi dob, serumске vrijednosti bilirubina i kreatinina te INR (136).

9.5. MELD

MELD (eng. „Model for End-stage Liver Disease“) prvotno je razvijen za procjenu kratkoročne prognoze cirotičnih pacijenata koji se podvrgavaju TIPS-u (eng. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt) (137), a danas je univerzalni prognostički model za određivanje prioriteta pacijenata za transplantaciju jetre (138). Za izračun se koriste vrijednosti serumskog bilirubina i kreatinina te INR, a definiran je kao $[9.5 \times \log_{10}(\text{kreatinin(mg/dL)})] + [3.78 \times \log_{10}(\text{bilirubin(mg/dL)})] + [11.20 \times \log_{10}(\text{INR})] + 6.43$ (137). Vrijednost se može izračunati na besplatnoj web stranici <https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/transplant-medicine/calculators/meld-model/itt-20434705>.

Istraživanja su pokazala kako MELD model može također procijeniti kratkoročni mortalitet u pacijenata hospitaliziranih zbog AH-a, u istoj mjeri ili bolje od mDF-a (139,140). Pacijenti s

MELD rezultatom >20 su pod visokim rizikom mortaliteta unutar 90 dana (139). Rezultat MELD-a ≥ 21 povezuje se s 90-dnevnim mortalitetom od 20% te se sugerira da su pacijenti s tom vrijednošću prikladni za uključivanje u eksperimentalna istraživanja koja istražuju novu potencijalnu terapiju alkoholnog hepatitisa (139).

10. Liječenje

Liječenje AH zahtijeva multidisciplinarni pristup koji uključuje apstinenciju od alkohola, opće mjere liječenja te specifičnu farmakološku terapiju (102).

10.1. Apstinencija

Osnovna mjera sprječavanja daljnje progresije bolesti je apstinencija od alkohola (53). Apstinencija poboljšava ishod i histološke značajke jetrene ozljede, smanjuje portalni tlak i usporava progresiju bolesti prema cirozi (85). Zbog toga, ključna je individualno skrojena psihološka i socijalna suportivna terapija (53). Ona uključuje psihijatrijski tretman (biheavioralno – kognitivnu terapiju i stručno vođene grupe liječenih alkoholičara) te primjenu farmakološke terapije. U farmakološkoj terapiji upotrebljavaju se lijekovi koji smanjuju želju za unosom alkohola: baklofen (agonist GABA-B receptora), naltrekson i nalmeften (opioidni antagonisti) i akamprosot (antagonist NMDA receptora). Ipak, potrebno je naglasiti da nisu provedena istraživanja koja ispituju efikasnost navedenih lijekova u AH-u (53). Ako dođe do pojave sindroma ustezanja i delirium tremensa, primjenjuju se kratkodjelujući benzodiazepini, unatoč njihovom potencijalu precipitiranja encefalopatije (141).

10.2. Opće mjere liječenja

Opće mjere podrazumijevaju liječenje ascitesa (restrikcijom unosa soli i primjenom diuretika), hepatalne encefalopatije (laktuloza i rifaksimn) i koegzistirajućih infekcija (primjenom antibiotika izabranih na temelju antibiograma) (53). Nadalje, preporučuje se dnevni unos 1.2–1.3 grama proteina i 35-40 kcal po kilogramu tjelesne mase (142), zbog pothranjenosti koja je prisutna u gotovo svih pacijenata, a koja utječe na lošiju prognozu bolesti (143). Ako se pacijenti ne mogu adekvatno samostalno peroralno hraniti, preporučuje se upotreba nazogastrične sonde. Također, potrebna je suplementacija vitaminima zbog njihove deficijencije, poglavito vitamina B-kompleksa, kako bi se prevenirao nastanak Wernickeove encefalopatije (14). Posljedni problem koji treba naglasiti je mogući razvitak akutne bubrežne ozljede (eng. AKI – Acute kidney injury), koja negativno utječe na preživljenje pacijenta (144) te se stoga preporučuju mjere prevencije bubrežnog zatajenja. One uključuju izbjegavanje ili pažljivu uporabu diuretika (ako se koriste u terapiji ascitesa), izbjegavanje nefrotoksičnih lijekova te primjenu volumnih ekspandera ako su potrebni (14).

10.3. Kortikosteroidi

Kortikosteroidna terapija koristi se u pacijenata s teškim AH-om kako bi se smanjila upala i modulirao imunski odgovor.

Kortikosteroidi prolaze kroz staničnu membranu te se u citoplazmi vežu na svoje receptore (eng. glucocorticoid receptors – GRs ili GCRs) i aktiviraju ih. Nakon aktivacije, receptorski

kompleks se odvaja i putuje u jezgru. U jezgri se GR veže za sljedove DNA koji se nazivaju elementi glukokortikoidnog odgovora (eng. glucocorticoid response elements) i tako inhibiraju djelovanje transkripcijskih faktora NF-KB i AP-1 bitnih u proizvodnji proupalnih citokina (4,145). Taj učinak se u AH-u manifestira smanjenjem serumskih razina proinflammatoryh citokina, prvenstveno TNF- α i IL-8, zatim smanjenjem razina topljivog ICAM-1 u venskoj krvi jetre i smanjenom ekspresijom ICAM-1 na membrani hepatocita (145,146) te inhibicijom proizvodnje kolagena, čime se reducira hepatocelularna ozljeda (102).

Smjernice preporučuju upotrebu kortikosteroida kod pacijenata s teškim AH-om, definiranim s mDF \geq 32 ili GAHS \geq 9 ili prisutnošću hepatalne encefalopatije (14). U tu svrhu propisuje se prednizolon (oralno) u dozi od 40 mg na dan ili metilprednizolon (intravenski) u dozi od 32 mg na dan ako pacijent ne može oralno uzimati terapiju. Nakon 7 dana, procjenjuje se odgovor pacijenata na terapiju koristeći Lille model. Ako je Lille score \geq 0.45, prekida se terapija kortikosteroidima i razmatra se mogućnost transplantacije jetre u odabranih pacijenata jer daljnje liječenje kortikosteroidima povećava rizik od infekcije i rane smrti. Osobito se preporučuje prestanak uzimanja terapije u pacijenata s nedostatnim odgovorom tj. Lille score \geq 0.56 (eng. null-responders). Lille score $<$ 0.45 indicira nastavak terapije kortikosteroidima u istoj dozi kroz sljedeća 3 tjedna. Na kraju liječenja, kortikosteroidi se prestaju uzimati odjednom ili se doza postupno smanjuje i prekida kroz naredna 3 tjedna (14).

Apsolutne kontraindikacije za primjenu kortikosteroida su: sepsa, krvarenje iz gastrointestinalnog sustava, aktivna hepatitis B infekcija, aktivna tuberkuloza i hepatorenalni sindrom. Relativne kontraindikacije su nekontrolirani diabetes melitus i aktivna infekcija, iako određene studije smatraju kako ukidanje terapije nije indicirano uz primjenu odgovarajuće antimikrobne terapije (147).

Uporaba kortikosteroida u terapiji AH je dvojbeno zbog razilaženja nalaza pojedinačnih studija i metaanaliza o utjecaju primjene kortikosteroida na stopu preživljenja zbog velikih varijacija u težini bolesti (148,149). Ipak, STOPAH studija, velika randomizirana kontrolirana studija provedena u Ujedinjenom kraljevstvu između 2011.-2014. godine na pacijentima s kliničkom dijagnozom teškog AH (mDF \geq 32) pokazala je granično smanjenje 28-dnevnog mortaliteta na 14% u pacijenata liječenih prednizolonom (40mg na dan) nasuprot kontrolnoj skupini u kojoj je mortalitet bio 17% (129).

10.4. Pentoksifiln

Pentoksifiln, inhibitor fosfodiesteraze, koji među ostalim inhibira produkciju TNF- α , razmatrao se kao prva linija liječenja u pacijenata s teškim AH-om koji zbog kontraindikacija nisu primili terapiju ili su zbog nedostatnog odgovora prestali uzimati terapiju kortikosteroidima (14).

Ranija istraživanja pokazala su povećanje stope 6-mjesečnog preživljenja u pacijenata liječenih pentoksifilinom, no smatra se da je poboljšana stopa preživljenja rezultat smanjenja incidencije hepatorenalnog sindroma kao uzroka smrti, a ne značajnijeg poboljšanja jetrene funkcije (150). Novija istraživanja ipak nisu pokazala značajnije smanjenje mortaliteta kod primjene pentoksifilina samostalno ili u kombinaciji s kortikosteroidima (129,151). Također, rana zamjena kortikosteroida pentoksifilinom u pacijenata s nedostatnim odgovorom (Lille score ≥ 0.45) nije poboljšala 2-mjesečnu stopu preživljenja u odnosu na pacijente s nedostatnim odgovorom liječenih samo kortikosteroidima (152).

Stoga se zbog nedostatka čvrstih dokaza o porastu stope preživljenja pacijenata s teškim AH-om na pentoksifilnoj terapiji, u EASL smjernicama iz 2018.godine, ovaj lijek više ne preporučuje (14).

10.5. Faktor stimulacije granulocitnih kolonija – GCSF

U liječenju AH razmatra se liječenje faktorom stimulacije granulocitnih kolonija (GCSF), glikoproteina koji potiče koštanu srž na proizvodnju i otpuštanje neutrofila i matičnih stanica ($CD34^+$) zbog toga što se nedostatna autoregeneracija jetre smatra mogućim patogenetskim faktorom koji dovodi do progresivnog zatajenja jetre u alkoholnom hepatitisu (14,153).

Istraživanje provedeno 2008. godine, pokazuje kako primjena GCSF-a u AH-u potiče mobilizaciju $CD34^+$ matičnih stanica, povećava razine cirkulatornog HGF-a i inducira proliferaciju jetrenih progenitornih stanica (154).

Dvije randomizirane placebo studije provedene u Indiji također su pokazale značajno poboljšanu stopu preživljenja, smanjenje rizika od infekcija i AKI kod primjene GCSF-a (155,156).

Nasuprot tome, europsko istraživanje terapijske primjene GCSF-a u liječenju pacijenata s dekompenziranom cirozom (većinom uzrokovanom AH-om) nije dokazalo pozitivan utjecaj GCSF-a na stopu preživljenja (157).

Stoga su potrebna daljnja istraživanja prije upotrebe GCSF-a kao standardne terapijske opcije u teškom AH (14).

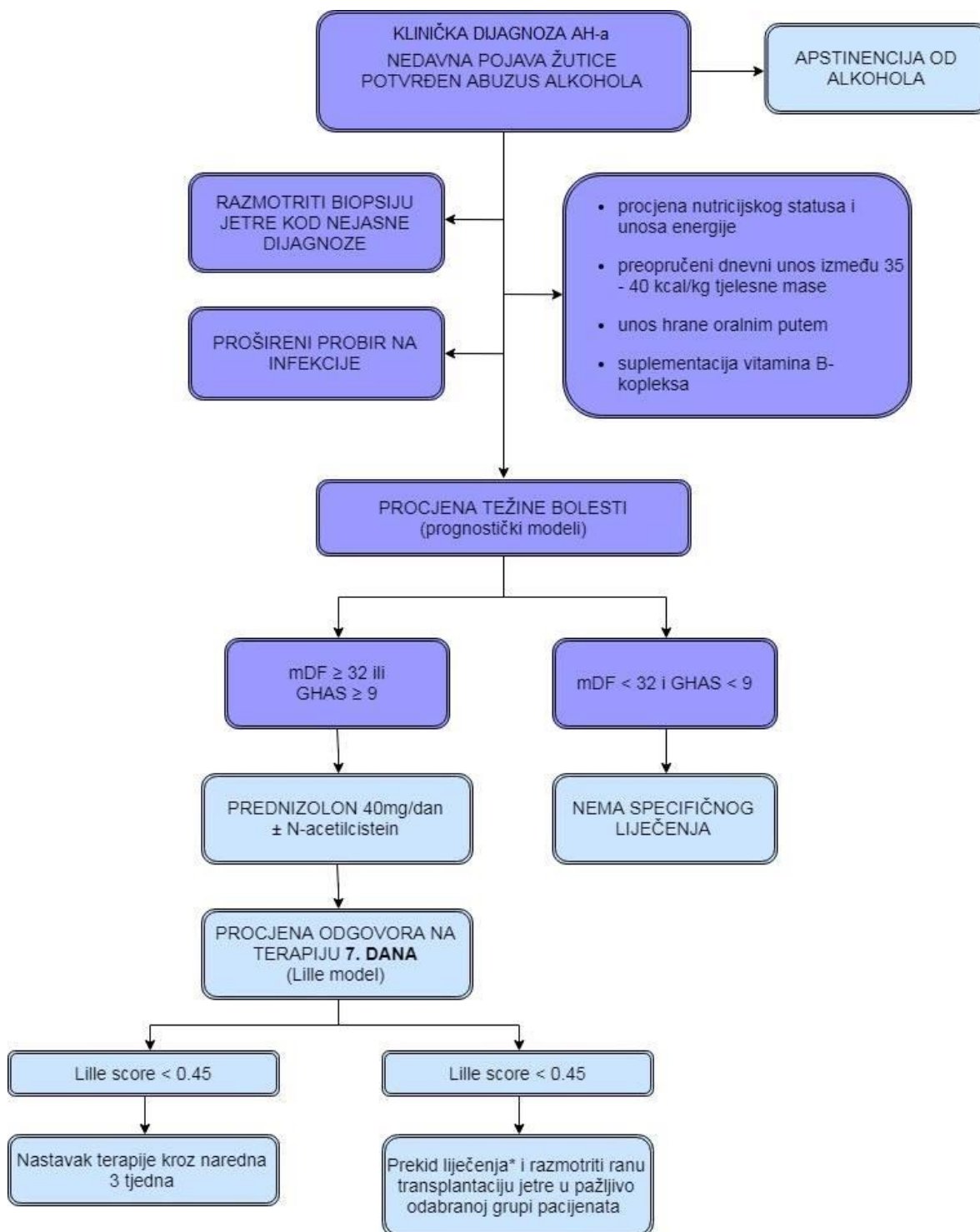
10.6. Ostale farmakološke mjere liječenja

Zbog povećane jetrene i serumske koncentracije TNF- α , a koji ima značajnu ulogu u inflamatornim procesima u jetri, istraživala se primjena inhibitora TNF- α (infiksimab, etanercept) u liječenju AH (14). Ipak, zbog porasta incidencije teških infekcija i stope smrtnosti primjena ovih lijekova se ne preporučuje (158,159). Nadalje, istražuje se korisnost primjene N-acetilcisteina (NAC) i ostalih antioksidansa u liječenju AH, zbog sve više dokaza

o bitnoj ulozi oksidativnog stresa u nastanku alkoholom inducirane jetrene ozljede. Konzumacija alkohola smanjuje endogeni antioksidacijski kapacitet i uzrokuje nedostatak antioksidansa (160). Zbog toga što NAC povećava zalihi glutationa i posljedično limitira oksidativni stres, nekoliko studija istraživalo je primjenu NAC-a u liječenju AH. Tri različite studije nisu pokazale poboljšanje stope preživljenja (130,161,162), dok je multicentrično istraživanje provedeno u Francuskoj pokazalo je smanjenje stope mortaliteta i smanjenje incidencije hepatorenalnog sindroma i infekcija prilikom primjene NAC-a kombiniranog s prednizolonom (163). Posljedično, preporuča se dodatno testiranje primjene NAC zajedno s prednizolonom, kako bi se potvrdila njegova efikasnost u liječenju (14). Hepatoprotektivni preparati: vitamin E, kohlicin, propioliouracil i silimarin nisu pokazali značajan utjecaj na smanjenje stope mortaliteta (53).

10.7. Transplantacija jetre

Još uvijek nije postignut međunarodni konsenzus oko kriterija za transplantaciju jetre u AH-u. Većina transplantacijskih programa smatra AH kontraindikacijom za transplantaciju ili zahtijevaju 6-mjesečni period apstinencije za ulazak na transplantacijsku listu. Nažalost, tijekom tog perioda visok postotak pacijenata umire (53). Stoga se razmatra postupak rane transplantacije u pacijenata s teškim AH-om koji ne odgovaraju na primjenu kortikosteroidne terapije. Istraživanje Mathurina i suradnika pokazalo je nedvosmisleno poboljšanje preživljavanja pacijenata koji su prošli postupak rane transplantacije. Postupak selekcije pacijenata za ranu transplantaciju uključuje sljedeće kriterije: Lille score ≥ 0.45 ili pogoršanje jetrene funkcije 7.dana liječenja, neprisutnost komorbiditeta, konsenzus multidisciplinarnog tima, socijalnu integraciju i potporu članova obitelji (164). EALS smjernice iz 2018. godine preporučuju daljnja ispitivanja primjene rane transplantacije jetre kao terapijske opcije u pažljivo odabranoj podgrupi pacijenata s teškim alkoholnim hepatitisom (14).



Slika 8. Algoritam liječenja alkoholnog hepatitisa. Preuzeto i izmijenjeno prema EASL Clinical Practice Guidelines (2018) (14)

11. Zahvale

Zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc.Ivici Grgureviću na uloženom trudu i vremenu prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem i svojoj obitelji na podršci, razumijevanju i pomoći, tijekom cijelog mog školovanja, a posebice tijekom zadnjih mjeseci studija.

Hvala svim kolegama i prijateljima, posebno kolegici Iris Čerfalvi na razumijevanju i pomoći tijekom izrade diplomskog rada, ali i tijekom studiranja na Medicinskom fakultetu.

Hvala Matej, na beskrajnoj podršci i strpljenju.

Na kraju, posebna zahvala mom prerano preminulom ocu Franji, što je vjerovao u mene u trenucima kad sama nisam.

12. Literatura

1. Sohail U, Satapathy SK. Diagnosis and Management of Alcoholic Hepatitis. *Clin Liver Dis.* 2012;16:717–36.
2. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, Kamath PS, Lucey MR, Mathurin P, et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology.* 2016;150:785–90.
3. Fung P, Pylsopoulos N. Emerging concepts in alcoholic hepatitis. *World J Hepatol.* 2017;9(12):567–85.
4. Mitchell MC, Friedman LS, McClain CJ. Medical management of severe alcoholic hepatitis: Expert review from the clinical practice updates Committee of the AGA Institute. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(1):5–12.
5. WHO. Global status report on alcohol and health 2018 [Internet]. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2018. Available from: https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/gsr_2018/en/
6. Shield KD, Rylett M, Rehm J. Public health successes and missed opportunities. Trends in alcohol consumption and attributable mortality in the WHO European Region, 1990–2014. In: WHO Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe. 2016.
7. WHO. GLOBAL STATUS REPORT on noncommunicable diseases 2014 [Internet]. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2014. Available from: <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>
8. OECD. Tackling Harmful Alcohol Use: Economics and Public Health Policy. Paris 2015.
9. Sheron N. Alcohol and liver disease in Europe-Simple measures have the potential to prevent tens of thousands of premature deaths. *J Hepatol.* 2016;64:957–967.
10. Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, Vilstrup H. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999 – 2008: A nationwide population based cohort study. *J Hepatol.* 2011;54(4):760–4.
11. O’Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ. Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(1):14–32.

12. Wilfred de Alwis NM, Day PC. Genetics of Alcoholic Liver Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis.* 2007;27(1):44–54.
13. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, Tiribelli C, Manenti F, Sodde M, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. *Gut.* 1997;41:845–50.
14. The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018;69(1):154–81.
15. Frezza M, Di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med.* 1990;322(2):95–9.
16. Shibuya A, Yoshida A. Genotypes of alcohol-metabolizing enzymes in Japanese with alcohol liver diseases: a strong association of the usual Caucasian-type aldehyde dehydrogenase gene (ALDH1(2)) with the disease. *Am J Hum Genet.* 1988;43:744–8.
17. Sato N, Lindros KO, Baraona E, Ikejima K, Mezey E, Järveläinen HA, et al. Sex Difference in Alcohol-Related Organ Injury. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001;25(5):40–5.
18. Diehl AM. Obesity and alcoholic liver disease. *Alcohol.* 2004;34:81–7.
19. Trembling PM, Apostolidou S, Parkes J, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Tanwar S, et al. Influence of bmi and alcohol on liver-related morbidity and mortality in a cohort of 108,000 women from the general population from UKCTOCS. *J Hepatol.* 2013;58:S51–2.
20. Xu J, Lai KKY, Verlinsky A, Lugea A, French SW, Cooper MP, et al. Synergistic steatohepatitis by moderate obesity and alcohol in mice despite increased adiponectin and p-AMPK. *J Hepatol.* 2011;55(3):673–82.
21. Corrao G, Arico S. Independent and Combined Action of Hepatitis C Virus Infection and Alcohol Consumption on the Risk of Symptomatic Liver Cirrhosis. *Hepatology.* 1998;27(4):914–9.
22. Fletcher LM, Dixon JL, Purdie DM, Powell LW, Crawford DHG. Excess Alcohol Greatly Increases the Prevalence of Cirrhosis in Hereditary Hemochromatosis. *Gastroenterology.* 2002;122:281–9.
23. Atkinson S, Way M, Mcquillin A, Morgan M, Thursz M. A Genome-Wide Association Study Identifies PNPLA3 and SLC38A4 as Risk Loci for Alcoholic Hepatitis. *J Hepatol.* 2016;64:S134.

24. Frenzer A, Butler WJ, Norton ID, Wilson JS, Apte M V, Pirola RC, et al. Polymorphism in alcohol-metabolizing enzymes , glutathione S - transferases and apolipoprotein E and susceptibility to alcohol- induced cirrhosis and chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:177–82.
25. Monzoni A, Masutti F, Saccoccio G, Bellentani S, Tiribelli C, Giacca M. Genetic Determinants of Ethanol-Induced Liver Damage. *Mol Med.* 2001;7(4):255–62.
26. Cederbaum AI. Alcohol Metabolism. *Clin Liver Dis.* 2012;16(4):667–85.
27. Kwo, Paul Y; Ramchandani, VA; O`connor, S; Amann, D; Carr, LG; Sandrasegaran, K; Kopecky, KK; Li T. Gender differences in alcohol metabolism: relationship to liver volume and effect of adjusting for body mass. *Gastroenterology.* 1998;115(6):1552–7.
28. Levitt MD, Furne J, Demaster E. First-Pass Metabolism of Ethanol Is Negligible in Rat Gastric Mucosa. 1997;21(2).
29. Lee S-L, Chau G-Y, Yao C-T, Wu C-W, Yin S-J. Functional assessment of human alcohol dehydrogenase family in ethanol metabolism: significance of first-pass metabolism. *Alcohol Exp Res.* 2006;30(7):1132–42.
30. Fritsch, Helga; Kühnel W. Priručni anatomski atlas u tri sveska Drugi svezak UNUTARNJI ORGANI. 2001. 200–201 p.
31. Paul K, Sedman A. Pharmacokinetics of Ethanol After Oral Administration in the Fasting State. 1977;5(3).
32. Damjanov I, Jukić S, Nola M. *Patologija.* 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2010. 262 p.
33. Zintzaras E, Stefanidis I, Santos M, Vidal F. Do Alcohol-Metabolizing Enzyme Gene Polymorphisms Increase the Risk of Alcoholism and Alcoholic Liver Disease? *Hepatology.* 2006;43:352–61.
34. Caro AA, Cederbaum AI. OXIDATIVE STRESS , TOXICOLOGY , AND PHARMACOLOGY OF CYP2E1. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2004;44:27–42.
35. Lieber S. Cytochrome P-4502E 1: Its Physiological and Pathological Role. 2018;77(2).
36. Zimatkin SM, Liopo A V, Deitrich RA. Distribution and Kinetics of Ethanol Metabolism in Rat Brain. *Alcohol Clin Exp Res.* 1998;22(8):1623–7.
37. Thurmant RG, Handler JA. New perspectives in catalase dependent ethanol metabolism. *Drug Metab Rev.* 1989;20:679–88.

38. Deng X, Deitrich RA. Putative Role of Brain Acetaldehyde in Ethanol Addiction. *Curr Drug Abuse Rev.* 2008;1:3–8.
39. Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: Pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology.* 2011;141(5):1572–1585.
40. Fischer M, You M, Matsumoto M, Crabb DW. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) agonist treatment reverses PPARalpha dysfunction and abnormalities in hepatic lipid metabolism in ethanol-fed mice. *J Biol Chem.* 2003;278(30):27997–8004.
41. You M, Matsumoto M, Pacold CM, Cho WK, Crabb DW. The role of AMP-activated protein kinase in the action of ethanol in the liver. *Gastroenterology.* 2004;127:1798–808.
42. Ji C, Chan C, Kaplowitz N. Predominant role of sterol response element binding proteins (SREBP) lipogenic pathways in hepatic steatosis in the murine intragastric ethanol feeding model. *J Hepatol.* 2006;45:717-724.
43. Eberlé D, Hegarty B, Bossard P, Ferré P, Foufelle F. SREBP transcription factors: Master regulators of lipid homeostasis. 2004;86(11):839–848.
44. Yu S, Rao S, Reddy JK. Peroxisome proliferator-activated receptors, fatty acid oxidation, steatohepatitis and hepatocarcinogenesis. *Curr Mol Med.* 2003;3:561–572.
45. Wagner M, Zollner G, Trauner M. Nuclear receptors in liver disease. *Hepatology.* 2011;53:1023–1034.
46. Galli A, Pinaire J, Fischer M, Dorris R, Crabb DW. The transcriptional and DNA binding activity of peroxisome proliferator-activated receptor alpha is inhibited by ethanol metabolism. *J Biol Chem.* 2001;276(1):68–75.
47. Kang X, Zhong W, Liu J, Song Z, McClain CJ, Kang YJ, et al. Zinc supplementation reverses alcohol-induced steatosis in mice through reactivating hepatocyte nuclear factor-4alpha and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha. *Hepatology.* 2009;50(4):1241–50.
48. Viollet B, Guigas B, Leclerc J, Hebrard S, Lantier L, Mounier R, et al. AMP-activated protein kinase in the regulation of hepatic energy metabolism: from physiology to therapeutic perspectives. *Acta Physiol.* 2009;196:81–98.
49. Li Y, Xu S, Mihaylova MM, Zheng B, Hou X, Jiang B, et al. AMPK phosphorylates and inhibits SREBP activity to attenuate hepatic steatosis and atherosclerosis in diet-

- induced insulin-resistant mice. *Cell Metab.* 2011;13:376–88.
50. You M, Crabb DW. Recent advances in alcoholic liver disease II. Minireview: molecular mechanisms of alcoholic fatty liver. *Am J Physiol Liver Physiol.* 2004;287:G1–6.
 51. Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology.* 2011;141(5):1572–85.
 52. Dunn W, Shah VH. Pathogenesis of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis.* 2016;20(3):445–456.
 53. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med.* 2009;360(26):2758–69.
 54. Kendrick SFW, O’Boyle G, Mann J, Zeybel M, Palmer J, Jones DEJ, et al. Acetate, the key modulator of inflammatory responses in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 2010;51(6):1988–97.
 55. Shen Z, Ajmo JM, Rogers CQ, Liang X, Le L, Murr MM, et al. Role of SIRT1 in regulation of LPS- or two ethanol metabolites-induced TNF-alpha production in cultured macrophage cell lines. *Am J Physiol Liver Physiol.* 2009;296:G1047–G1053.
 56. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology.* 2005;41:422-433.
 57. Uesugi T, Froh M, Arteel GE, Bradford BU, Wheeler MD, Gäbele E, et al. Role of lipopolysaccharide-binding protein in early alcohol-induced liver injury in mice. *J Immunol.* 2002;168:2963–9.
 58. Adachi Y, Bradford BU, Gao W, Bojes HK, Thurman RG. Inactivation of Kupffer cells prevents early alcohol-induced liver injury. *Hepatology.* 1994;20:453-460.
 59. Duddempudi AT. Immunology in alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis.* 2012;16(4):687–98.
 60. Schäfer C, Parlesak A, Schütt C, Bode JC, Bode C. Concentration of lipopolysaccharidebinding protein, bactericidal/permeability-increasing protein, soluble CD14 and plasma lipids in relation to endotoxaemia in patients with alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol.* 2002;37(1):81–6.
 61. Bird GL, Sheron N, Goka AK, Alexander GJ, Williams RS. Increased plasma tumor necrosis factor in severe alcoholic hepatitis. *Ann Intern Med.* 1990;112:917–20.

62. Colmenero J, Bataller R, Sancho-Bru P, Bellot P, Miquel R, Moreno M, et al. Hepatic Expression of Candidate Genes in Patients With Alcoholic Hepatitis: Correlation With Disease Severity. *Gastroenterology*. 2007;132:687–97.
63. Yin M, Wheeler MD, Kono H, Bradford BU, Gallucci RM, Luster MI, et al. Essential role of tumor necrosis factor alpha in alcohol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology*. 1999;117:942–52.
64. Neuman MG, Shear NH, Bellentani S. Role of cytokines in ethanol induced cytotoxicity in vitro in Hep G2 cells. *Gastroenterology*. 1998;115:157-166.
65. Roman J, Colell A, Blasco C, Caballeria J, Pares A, Rodes J, et al. Differential role of ethanol and acetaldehyde in the induction of oxidative stress in HEP G2 cells: effect on transcription factors AP-1 and NF-kappaB. *Hepatology*. 1999;30(6):1473–80.
66. Zhou Z, Sun X, Kang YJ. Ethanol induced apoptosis in mouse liver: Fas and cytochrome c-mediated caspase-3 activation pathway. *Am J Pathol*. 2001;159:329–38.
67. Minagawa M, Deng Q, Liu ZX, Tsukamoto H, Dennert G. Activated natural killer T cells induce liver injury by Fas and tumor necrosis factor-alpha during alcohol consumption. *Gastroenterology*. 2004;126:1387-1399.
68. Sheron N, Bird G, Goka J, Williams A, Williams R. Elevated plasma interleukin-6 and increased severity and mortality in alcoholic hepatitis. *Clin Exp Immunol*. 1991;84:449–53.
69. Hong F, Kim W, Tian Z, Jaruga B, Ishac E, Shen X, et al. Elevated interleukin-6 during ethanol consumption acts as a potential endogenous protective cytokine against ethanol-induced apoptosis in the liver: involvement of induction of Bcl-2 and Bcl-xL proteins. *Oncogene*. 2002;21:32–43.
70. Rabe B, Chalaris A, May U, Waetzig GH, Seegert D, Williams AS, et al. Transgenic blockade of interleukin 6 transsignaling abrogates inflammation. *Blood*. 2008;111(3):1021–9.
71. Lafdil F, Miller AM, Ki SH, Gao B. Th17 cells and their associated cytokines in liver diseases. *Cell Mol Immunol*. 2010;7(4):250–4.
72. Dominguez M, Miquel R, Colmenero J, Moreno M, García-Pagán JC, Bosch J, et al. Hepatic expression of CXC chemokines predicts portal hypertension and survival in patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterologist*. 2009;136(5):1639–50.

73. Pritchard MT, McMullen MR, Stavitsky AB, Cohen JI, Lin F, Medof ME, et al. Differential contributions of C3, C5 and decay-accelerating factor to ethanol-induced fatty liver in mice. *Gastroenterology*. 2007;132(3):1117–26.
74. Jarvelainen HA, Vakeva A, Lindros KO, Meri S. Activation of complement components and reduced regulator expression in alcohol-induced liver injury in the rat. *Clin Immunol*. 2002;105(1):57–63.
75. Roychowdhury S, McMullen MR, Pritchard MT, Hise AG, Van Rooijen N, Medof ME, et al. An early complement-dependent and TLR-4-independent phase in the pathogenesis of ethanol induced liver injury in mice. *Hepatology*. 2009;49(4):1326–34.
76. Cohen JI, Roychowdhury S, McMullen MR, Stavitsky AB. Complement and alcoholic liver disease: role of C1q in the pathogenesis of ethanol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology*. 2010;139(2):664–74.
77. Xu J, Liu X, Gao B, Karin M, Tsukamoto H, Kisseleva T. New Approaches for Studying Alcoholic Liver Disease. *Curr Pathobiol Rep*. 2014;2:171–83.
78. Mookerjee RP, Stadlbauer V, Lidder S, Wright GAK, Hodges SJ, Davies NA, et al. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology*. 2007;46:831–40.
79. Michalopoulos GK. Liver regeneration. *J Cell Physiol*. 2007;213:286–300.
80. Saso K, Moehren G, Higashi K, Hoek JB. Differential inhibition of epidermal growth factor signaling pathways in rat hepatocytes by long-term ethanol treatment. *Gastroenterology*. 1997;112:2073–88.
81. MacSween RN, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis*. 1986;6:221–32.
82. Lefkowitz JH. Morphology of Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2005;9:37–53.
83. Kleiner DE. Histopathological evaluation of drug-induced liver disease. Bethesda, Maryland, USA. National Cancer Institute. In: *Drug-Induced Liver Disease*. Third Edit. Elsevier Inc.; 2013. p. 241–63.
84. Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, Abraldes JG, Rojo-Duarte A, Louvet A, et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 2014;146(5):1231–9.
85. Sohail U, Satapathy SK. Diagnosis and management of alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis*. 2012;16:717–36.

86. Crawford JM. Histologic findings in alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis.* 2012;16(4):699–716.
87. Elpek GÖ. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. *World J Gastroenterol.* 2014;20(23):7260–76.
88. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest.* 2005;115(2):209–18.
89. Kishi M, Maeyama S, Iwaba A, Ogata S, Koike J, Uchikoshi T. Hepatic veno-occlusive lesions and other histopathological changes of the liver in severe alcoholic hepatitis—a comparative clinicohistopathological study of autopsy cases. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000;24(4 Suppl):74S-80S.
90. Ivančević Ž, editor. *Harrison: Principi interne medicine.* 3. hrv.izd. Split: Placebo; 2007.
91. Basra G, Basra S, Parupudi S. Symptoms and signs of acute alcoholic hepatitis. *World J Hepatol.* 2011;3(5):118–20.
92. Maddrey WC. Alcoholic hepatitis: clinicopathologic features and therapy. *Semin Liver Dis.* 1998;8:91–102.
93. Bruha R, Dvorak K, Petryl J. Alcoholic liver disease. *World J Hepatol.* 2012;4(3):81–90.
94. Sass DA, Shaikh OS. Alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis.* 2006;10:219–37.
95. Mendenhall C, Roselle GA, Gartside P, Moritz T. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies. *Alcohol Clin Exp Res.* 1995;19:635–41.
96. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, Morgan TR, Nemchausky BA, Tamburro CH, et al. Protein energy malnutrition in severe alcoholic hepatitis: diagnosis and response to treatment. *J Parenter Enter Nutr.* 1995;19:258–65.
97. Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre V, et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology.* 2009;137:541–8.
98. Lischner MW, Alexander JF, Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis. I. The acute disease. *Am J Dig Dis.* 1971;16:481–94.
99. Mendenhall CL. Alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol.* 1981;10:417–41.
100. Michelena J, Altamirano J, Abrales JG, Affò S, Morales-Ibanez O, Sancho-Bru P, et al. Systemic Inflammatory Response and Serum Lipopolysaccharide Levels Predict

- Multiple Organ Failure and Death in Alcoholic Hepatitis. *Hepatology*. 2015;62(3):762–772.
101. Friedman S. Alcoholic hepatitis: Clinical manifestations and diagnosis. In: UpToDate, Runyon, BA edit. UpToDate [Internet]. 2019 [Pristupljeno 12.05.2019.] Preuzeto od: <https://www.uptodate.com/contents/alcoholic-hepatitis-clinical-manifestations-and-diagn>.
 102. Liang R, Liu A, Perumpail RB, Wong RJ, Ahmed A. Advances in Alcoholic liver disease Advances in alcoholic liver disease : An update on alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(42):11893–903.
 103. Zoneraich S, Zoneraich O. Diagnostic significance of abdominal arterial murmurs in liver and pancreatic disease. A phonoarteriographic study. *Angiology*. 1971;22:197–205.
 104. Torruellas C, French SW, Medici V. Diagnosis of alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(33):11684–99.
 105. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, De La Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption — II. *Addiction*. 1993;88:791–804.
 106. Johnson JA, Lee A, Vinson D, Seale JP. Use of AUDIT-based measures to identify unhealthy alcohol use and alcohol dependence in primary care: a validation study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013;37(Suppl 1):E253–9.
 107. Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. The alcohol use disorders identification test: guidelines for use in primary care. 2nd Ed. World Health Organization: Switzerland, 2001. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67205/WHO_MSD_MSB_01.6a.pdf?sequence=1
 108. Bradley KA, Bush KR, Epler AJ, Dobie DJ, Davis TM, Sporleder JL, et al. Two brief alcohol-screening tests From the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): validation in a female Veterans Affairs patient population. *Arch Intern Med*. 2003;163:821–9.
 109. Rubinsky AD, Kivlahan DR, Volk RJ, Maynard C, Bradley KA. Estimating risk of alcohol dependence using alcohol screening scores. *Drug Alcohol Depend*. 2010;108:29–36.

110. Bradley KA, DeBenedetti AF, Volk RJ, Williams EC, Frank D, Kivlahan DR. AUDIT-C as a brief screen for alcohol misuse in primary care. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007;31:1208–17.
111. Ewing JA. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. *JAMA.* 1984;252:1905–7.
112. Aertgeerts B, Buntinx F, Kester A. The value of the CAGE in screening for alcohol abuse and alcohol dependence in general clinical populations: A diagnostic meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2004;57(1):30–9.
113. Dugum M, Zein N, McCullough A, Hanouneh I. Alcoholic hepatitis: Challenges in diagnosis and management. *Clev Clin J Med.* 2015;82(4):226–36.
114. Sertić J, editor. *Klinička kemija i molekularna dijagnostika u kliničkoj praksi.* 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada;
115. Vech RL, Lumeng L, Li TK. Vitamin B6 metabolism in chronic alcohol abuse: the effect of ethanol oxidation on hepatic pyridoxal 5'-phosphate metabolism. *J Clin Invest.* 55:1026–32.
116. Helander A. Biological markers in alcoholism. *J Neural Transm Suppl.* 2003;66:15–32.
117. Mitchell RG, Michael M, Sandidge D. High mortality among patients with the leukemoid reaction and alcoholic hepatitis. *South Med J.* 1991;84:281–2.
118. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(1):18–35.
119. Mutimer DJ, Burra P, Neuberger JM, Hubscher S, Buckels JA, Mayer AD, et al. Managing severe alcoholic hepatitis complicated by renal failure. *Q J Med.* 1993;86(10):649–56.
120. Sumino Y, Kravetz D, Kanel GC, McHutchison JG, Reynolds TB. Ultrasonographic diagnosis of acute alcoholic hepatitis 'Pseudoparallel Channel Sign' of intrahepatic artery dilatation. *Gastroenterology.* 1993;105:1477–82.
121. Han SHB, Rice S, Cohen SM, Reynolds TB, Fong TL. Duplex Doppler ultrasound of the hepatic artery in patients with acute alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2002;34(5):573–7.
122. Hamid R, Forrest EH. Is histology required for the diagnosis of alcoholic hepatitis? a review of published randomised controlled trials. *Gut.* 2011;60(suppl 1):A233.
123. Kryger P, Schlichting P, Dietrichson O, Juhl E. The Accuracy of the Clinical Diagnosis

- in Acute Hepatitis and Alcoholic Liver Disease . Clinical versus Morphological Diagnosis. *Scand J Gastroenterol*. 1983;18:507–512.
124. Ramond M, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Theodore C, Chaput J. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 1992;326:507–512.
 125. MSD priručnik dijagnostike i terapije - Biopsija jetre [Internet]. Available from: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/bolesti-jetre-i-zuci/pretrage-za-bolesti-jetre-i-zucnih-vodova/biopsija-jetre>
 126. Singal AK, Kodali S, Vucovich LA, Darley-Usmar V, Schiano TD. Diagnosis and Treatment of Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016;49:1390–402.
 127. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 1978;75(2):193–9.
 128. Carithers RL, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone Therapy in Patients with Severe Alcoholic Hepatitis. *Ann Intern Med*. 1989;110(9):685–90.
 129. Thursz MR, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day CP, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2015;372:1619–28.
 130. Phillips M, Curtis H, Portmann B, Donaldson N, Bomford A, Grady JO. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis — A randomised clinical trial. *J Hepatol*. 2006;44:784–90.
 131. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RLJ, Ramond M, Maddrey WC, Garstide P, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol*. 2002;36:480–7.
 132. Forrest EH, Evans CDJ, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut*. 2005;54:1174–9.
 133. Forrest EH, Morris AJ, Stewart S, Phillips M, Oo YH, Fisher NC, et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut*. 2007;56:1743–6.

134. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille Model: A New Tool for Therapeutic Strategy in Patients with Severe Alcoholic Hepatitis Treated with Steroids. *Hepatology*. 2007;45(6):1348–54.
135. Mathurin P, O’Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis : meta-analysis of individual patient data. *Gut*. 2011;60(2):255–60.
136. Dominguez M, Rincon D, Abrales JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A New Scoring System for Prognostic Stratification of Patients With Alcoholic Hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(11):2747–56.
137. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Ter Borg PCJ. A Model to Predict Poor Survival in Patients Undergoing Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts. *Hepatology*. 2000;31(4):864–71.
138. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers WK, Therneau TM, D’Amico G, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33:464–70.
139. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Narayanan Menon K V, et al. MELD Accurately Predicts Mortality in Patients With Alcoholic Hepatitis. *Hepatology*. 2005;41(2):353–8.
140. Srikrueja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu K. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2005;42:700–6.
141. Kosten TR, O’Connor PG. Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med*. 2003;348:1786–95.
142. Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver. *Clin Nutrition*. 2006;25:285–94.
143. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, Morgan TR, Nemchausky BA, Tamburro CH, et al. Protein energy malnutrition in severe alcoholic hepatitis: diagnosis and response to treatment. The VA Cooperative Study Group #275. *J Parenter Enter Nutr*. 1995;19:258–65.
144. Altamirano J, Fagundes C, Dominguez M, García E, Michelena J, Cárdenas A, et al. Acute kidney injury is an early predictor of mortality for patients with alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(1):65-71.e3.

145. Taieb J, Mathurin P, Elbim C, Cluzel P, Arce-Vicioso M, Bernard B, et al. Blood neutrophil functions and cytokine release in severe alcoholic hepatitis: effect of corticosteroids. *J Hepatol.* 2000;32:579–86.
146. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Pugin J, Giostra E, Frossard J-L, Borisch B, et al. Rapid changes in alcoholic hepatitis histology under steroids: correlation with soluble intercellular adhesion molecule-1 in hepatic venous blood. *J Hepatol.* 2001;35:582–9.
147. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline : Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2018;13(2):175–194.
148. Christensen E, Gluud C. Glucocorticoids are ineffective in alcoholic hepatitis: A meta-analysis adjusting for confounding variables. *Gut.* 1995;37:113–8.
149. Imperiale T, O'Connor J, McCullough A. Corticosteroids Are Effective in Patients With Severe Alcoholic Hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:3066–3068.
150. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2000;119:1637–48.
151. Mathurin P, Louvet A, Duhamel A, Nahon P, Carbonell N, Boursier J, et al. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc.* 2013;310:1033–41.
152. Louvet A, Diaz E, Dharancy S, Coevoet H, Texier F, Thevenot T, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol.* 2008;48:465–70.
153. Dubuquoy L, Louvet A, Lassailly G, Truant S, Boleslawski E, Artru F, et al. Progenitor cell expansion and impaired hepatocyte regeneration in explanted livers from alcoholic hepatitis. *Gut.* 2015;64:1949–1960.
154. Spahr L, Lambert J-F, Rubbia-Brandt L, Chalandon Y, Frossard J, Giostra E, et al. Granulocyte-colony stimulating factor induces proliferation of hepatic progenitors in alcoholic steatohepatitis: a randomized trial. *Hepatology.* 2008;48:221–229.
155. Garg V, Garg H, Khan A, Trehanpati N, Kumar A, Sharma BC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34(+) cells and improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology.* 2012;142:505-512.e1.
156. Singh V, Sharma AK, Narasimhan RL, Bhalla A, Sharma N, Sharma R. Granulocyte colony-stimulating factor in severe alcoholic hepatitis: a randomized pilot study. *Am J*

- Gastroenterol. 2014;109:1417–23.
157. Spahr L, Chalandon Y, Terraz S, Kindler V, Rubbia-Brandt L, Frossard J-L, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients with decompensated alcoholic liver disease: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2013;8:e53719.
 158. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet M-A, et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2004;39:1390–1397.
 159. Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, Abrams GA, Patel T, Aqel B, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterologist*. 2008;135:1953–60.
 160. Fernandez-Checa JC, Ookhtens M, Kaplowitz N. Effect of chronic ethanol feeding on rat hepatocytic glutathione. Compartmentation, efflux, and response to incubation with ethanol. *J Clin Invest*. 1987;80:57–62.
 161. Moreno C, Langlet P, Hittelet A, Lasser L, Degré D, Evrard S, et al. Enteral nutrition with or without N-acetylcysteine in the treatment of severe acute alcoholic hepatitis: A randomized multicenter controlled trial. *J Hepatol*. 2010;53:1117–22.
 162. Stewart S, Prince M, Bassendine M, Hudson M, James O, Jones D, et al. A randomized trial of antioxidant therapy alone or with corticosteroids in acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2007;47:277–83.
 163. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet M-A, Benferhat S, Gorla O, Chatelain D, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2011;365:1781–9.
 164. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2011;365:1790–800.

13. Prilozi

13.1. Popis tablica

| | |
|--|----|
| Tablica 1. Audit – alcohol use disorders identification test | 23 |
| Tablica 2. Audit-c..... | 25 |
| Tablica 3. Cage upitnik..... | 26 |
| Tablica 4. Gash - Glasgow alcoholic hepatitis score | 30 |

13.2. Popis slika

| | |
|--|----|
| Slika 1. Metabolizam alkohola | 6 |
| Slika 2. Hepatocelularna steatoza. | 15 |
| Slika 3. Balonirani hepatociti..... | 16 |
| Slika 4. Malory-Denkova tjelešca..... | 16 |
| Slika 5. Neutrofilna upala parenhima jetre u alkoholnom hepatitisu | 17 |
| Slika 6. Parenhimski debris u alkoholnom hepatitisu | 18 |
| Slika 7. Fibroza u alkoholnom hepatitisu | 19 |
| Slika 8. Algoritam liječenja alkoholnog hepatitisa..... | 37 |

14. Životopis

Osobni podaci

Ime i prezime: Laura Čmarec-Buhin

Adresa: Marije Snježne 11, 10 000 Zagreb, Hrvatska

Datum rođenja: 03.09.1992.

e-mail: laura.cmarec@gmail.com

mobitel: +385 91 2986 751

Obrazovanje

2011. – 2019. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2007. – 2011. XV. Gimnazija Zagreb – Prirodoslovno-matematička gimnazija

1999. – 2007. Osnovna škola Čučerje Zagreb

Stručni članci

Grgurević I, Čmarec-Buhin L. Ultrazvučne metode u obradi bolesnika s hepatitisom C. Medix. 2019;135:112-117.

Strani jezici

Engleski – aktivno

Njemački – pasivno

Edukacije

BLS certifikat

StEPP trauma edukacija „Zbrinjavanje teško ozlijeđene osobe“

Demonstrature

Ak. godina 2013./2014. - Demonstrator na Katedri za anatomiju, Medicinski fakultet Zagreb

Izvannastavne aktivnosti

2012. pasivni sudionik ZIMS - Zagreb International Medical Summit

2016. pasivni sudionik CROSS12 Croatian Student Summit 12

2018. Bolnica za medvjediće Zrinjevac (EMSA Zagreb)