

Transplantacija jetre u bolesnika starije životne dobi

Vučković, Tin

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:105:011924>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-01**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Tin Vučković

Transplantacija jetre u bolesnika starije životne dobi

Diplomski rad



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Merkur pod vodstvom doc. dr. sc. Nikole Sobočana i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

Popis kratica

AIH – autoimuni hepatitis (eng. *autoimmune hepatitis*)

AIDS – sindrom stečene imunodeficijencije (eng. *acquired immunodeficiency syndrome*)

BIS – bolnički informacijski sustav

CCC – kolangiocelularni karcinom (eng. *cholangiocellular carcinoma*)

CMV - citomegalovirus

CNI – inhibitor kalcineurina (eng. *calcineurin inhibitor*)

DBD – donor nakon moždane smrti (eng. *donor after brain death*)

DCD – donor nakon srčane smrti (eng. *donor after cardiac death*)

DDLT – transplantacija jetre s preminulim donorom (eng. *deceased donor liver transplantation*)

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (eng. *deoxyribonucleic acid*)

ET – Eurotransplant, neprofitna organizacija za koordinaciju transplantacije organa

HAV – virus hepatitisa A (eng. *hepatitis A virus*)

HBV – virus hepatitisa B (eng. *hepatitis B virus*)

HCC – hepatocelularni karcinom (eng. *hepatocellular carcinoma*)

HCV – virus hepatitisa C (eng. *hepatitis C virus*)

HEHE – hepatalni epitelioidni hemangioendoteliom (eng. *hepatic epithelioid haemangioendothelioma*)

HIV – virus humane imunodeficijencije (eng. *human immunodeficiency virus*)

IL - interleukin

INR – internacionalni normalizirani omjer (eng. *international normalized ratio*)

ITBL – ishemijski tip bilijarne ozljede (eng. *ischemic-type biliary lesion*)

LDLT – transplantacija jetre sa živućim donorom (eng. *living donor liver transplantation*)

MELD – model za završni stadij zatajenja jetre (eng. *model for end-stage liver disease*)

MHC – glavni kompleks histokompatibilnosti (eng. *major histocompatibility complex*)

mTOR – ciljno mjesto rapamicina u sisavaca (eng. *mammalian target of rapamycin*)

NAFLD – nealkoholna masna bolest jetre (eng. *non-alcoholic fatty liver disease*)

PBC – primarni bilijarni kolangitis (eng. *primary biliary cholangitis*)

PSC – primarni sklerozirajući kolangitis (eng. *primary sclerosing cholangitis*)

PTLD – posttransplantacijska limfoproliferativna bolest (eng. *posttransplant lymphoproliferative disease*)

Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod	1
1.1. Transplantacija jetre	1
1.2. Indikacije i kontraindikacije za transplantaciju jetre	2
1.2.1. Indikacije	2
1.2.2. Kontraindikacije	3
1.3. Imunosupresivna terapija	3
1.3.1. Inhibitori kalcineurina	3
1.3.2. Antimetaboliti	4
1.3.3. Kortikosteroidi	4
1.3.4. mTOR inhibitori	5
1.4. Komplikacije nakon transplantacije jetre	5
1.4.1. Odbacivanje presatka	5
1.4.2. Infektivne komplikacije	6
1.4.3. Metaboličke komplikacije	6
1.4.4. Kronična bubrežna bolest	7
1.4.5. Maligne bolesti nakon transplantacije jetre	7
1.5. Transplantacije jetre u bolesnika starije životne dobi	8
1.5.1. Starija životna dob primatelja i transplantacija jetre	8
1.5.2. Starija životna dob donora i transplantacija jetre	8
2. Hipoteza	10
3. Ciljevi rada	11
3.1. Glavni cilj rada	11
3.2. Specifični ciljevi rada	11

4. Ispitanici i metode	12
4.1. Ispitanici	12
4.2. Metode	12
5. Rezultati.....	14
5.1. Ukupno preživljenje bolesnika	14
5.2. Preživljenje bolesnika s obzirom na etiologiju jetrene bolesti	15
5.3. Preživljenje bolesnika s obzirom na MELD bodove.....	18
5.4. Ukupno preživljenje jetrenih presadaka.....	20
5.5. Preživljenje jetrenih presadaka s obzirom na etiologiju jetrene bolesti	21
5.6. Preživljenje jetrenih presadaka s obzirom na MELD bodove.....	22
6. Rasprava	23
7. Zaključci.....	26
8. Zahvale.....	27
9. Literatura	28
10. Životopis	34

Sažetak

Naslov: Transplantacija jetre u bolesnika starije životne dobi

Autor: Tin Vučković

Transplantacija jetre terapija je izbora za bolesnike sa završnim stadijem jetrene bolesti. S obzirom na povećanje očekivanog životnog vijeka te starenje opće populacije, sve češće se pojavljuje potreba za transplantacijom jetre u bolesnika starije životne dobi. Budući da ovi bolesnici često imaju komorbiditete koji utječu na rezultate transplantacije te su u većoj opasnosti od malignih bolesti zbog visoke životne dobi, postavlja se pitanje opravdanosti transplantacije ove skupine bolesnika. Cilj ovog rada je analizirati prosječno preživljenje bolesnika starije i mlađe životne dobi nakon transplantacije jetre pomoću Kaplan-Meierove metode te hi-kvadrat testa kako bi se utvrdilo postoji li statistički značajna razlika u njihovom preživljenju. U istraživanje je uključeno 873 bolesnika od čega njih 667 (76,4%) pripada mlađoj dobnoj skupini, a 206 (23,6%) starijoj. Dobiveni rezultati pokazuju da postoji statistički značajna razlika između ukupnog preživljenja bolesnika mlađe i starije životne dobi nakon transplantacije jetre ($p < 0,01$) pri čemu mlađa dobna skupina u prosjeku preživi 11,9 godina, a starija 7,2 godine. Međutim, pokazalo se da ne postoji statistički značajna razlika u preživljenju jetrenih presađaka između starijih i mlađih primatelja ($p > 0,05$). Neke analizirane podskupine pokazale su statistički značajnu razliku u preživljenju, kao što su bolesnici s PSC-om i HCV-om, bolesnici s MELD bodovima u rasponu 15-22 te jetreni presađci čiji primatelji imaju PSC. Ovaj rad je pokazao da transplantacija jetre ima odlične rezultate s petogodišnjom stopom preživljenja mlađih bolesnika 87,9%, a starijih 77,7% što upućuje na to da je transplantacije jetre dobra terapijska opcija i za bolesnike starije životne dobi.

Ključne riječi: transplantacija jetre, starija životna dob, preživljenje, etiologija jetrene bolesti, MELD bodovi

Summary

Title: Liver transplantation in elderly patients

Author: Tin Vučković

Liver transplantation is a therapy of choice for patients with end-stage liver disease. Due to the increase in life expectancy and aging of the general population, the need for liver transplantation in elderly patients is becoming more common. As these patients usually have comorbidities that affect the results of transplantation and they are at a higher risk for malignant diseases due to advanced age, it is questionable whether transplantation is a reasonable option. The aim of this paper is to analyse the average survival time in younger and older patients after liver transplantation using the Kaplan-Meier method and chi-square test and to determine whether there is a statistically significant difference in their survival. The study included 873 patients, of which 667 (76.4%) patients were in the younger age group and 206 (23.6%) in the older age group. The results of the study show that there is a statistically significant difference in overall survival between younger patients and older patients ($p < 0.01$), where younger patients on average survived for 11.9 years after transplantation and elderly patients survived for 7.2 years. However, a statistically significant difference was not found in overall survival of liver grafts between the older and younger recipients ($p > 0.05$). Some analysed subgroups showed statistically significant difference in survival, such as the patients with PSC and HCV, the patients with MELD score in the range of 15-22 and the liver grafts whose recipients have PSC. This paper shows that liver transplantation has excellent results where five-year survival rate of younger patients is 87,9% and 77,7% for elderly patients which suggests that liver transplantation is a good therapeutic option for elderly patients.

Keywords: liver transplantation, elderly patients, survival, etiology of liver disease, MELD score

1. Uvod

1.1. Transplantacija jetre

Transplantacija jetre je terapija izbora za bolesnike s akutnim i kroničnim bolestima koje dovode do završnog stadija jetrene bolesti (1). Prvu ljudsku transplantaciju jetre izveo je Thomas Starzl 1963. godine. Iako bezuspješna jer je trogodišnji bolesnik preminuo tijekom operacije, Starzl je započeo s novom metodom liječenja jetrenih bolesti koja se tijekom sljedećih 60 godina usavršavala (2). Danas transplantacije jetre imaju odlične rezultate pri čemu neki centri javljaju stopu preživljenja bolesnika godinu dana nakon transplantacije višu od 80% zahvaljujući modernim operacijskim tehnikama te postoperativnoj skrbi (3). Donori jetre mogu biti žive, ali i preminule osobe. Transplantacija jetre sa živim donorom (LDLT, eng. *living donor liver transplantation*) tehnika je u kojoj se uklanja dio jetre zdravog donora te transplantira bolesniku kojemu je prethodno uklonjena bolesna jetra. Ova tehnika moguća je zahvaljujući izrazito velikoj regenerativnoj sposobnosti zdrave jetre te povećava broj dostupnih jetrenih presađaka za transplantaciju što je izrazito važno budući da je broj bolesnika kojima je potrebna transplantacija jetre veći od broja donora (4). Potrebno je pažljivo odabrati osobe koje su potencijalni darivatelji organa kako bi se osigurala kvaliteta presatka, ali i sigurnost donora (5). Kod transplantacije jetre s preminulog donora (DDLT, eng. *deceased donor liver transplantation*), donor je preminuo zbog srčanih (DCD, eng. *donor after cardiac death*) ili moždanih (DBD, eng. *donor after brain death*) razloga. Iako je u početku ishod takvih transplantacija bio lošiji u usporedbi s LDLT, s vremenom i iskustvom su se ishodi poboljšavali te je takve presatke počeo koristiti sve veći broj centara s odličnim rezultatima pri čemu je trogodišnje preživljenje primatelja presatka oko 75% (6). Od 2002. godine bolesnici se na listi čekanja za transplantaciju jetre rangiraju prema MELD (eng. *median for end-stage liver disease*) bodovnom sustavu. Za izračunavanje MELD bodova potrebne su vrijednosti serumskog bilirubina i kreatinina te vrijednost internacionalnog normaliziranog omjera (INR, eng. *international normalized ratio*). Najmanji mogući broj bodova iznosi šest, a najveći četrdeset. Bolesnici s većim brojem MELD bodova imaju kraće prosječno preživljenje zbog čega dobivaju veći prioritet za transplantaciju jetre (7).

1.2. Indikacije i kontraindikacije za transplantaciju jetre

1.2.1. Indikacije

Indikacije za transplantaciju jetre su stanja koja dovode do završnog stadija jetrene bolesti u kojemu je jetra značajno oštećena te njena disfunkcija ugrožava život bolesnika. To mogu biti akutna ili kronična zatajenja jetre te tumorske bolesti. Akutno zatajenje jetre je rijetko stanje koje dovodi do nagle pojave žutice, koagulopatije i hepatalne encefalopatije u bolesnika kod kojih prethodno nije zabilježena jetrena bolest (8). Bolest se može dodatno komplicirati edemom mozga, sepsom, bubrežnim zatajenjem te krvarenjem iz probavnog sustava što rezultira visokom smrtnosti bez hitne transplantacije jetre (9). Najčešći uzroci akutnog zatajenja jetre su virusne bolesti kao što su hepatitis A (HAV, eng. *hepatitis A virus*) i hepatitis B (HBV, eng. *hepatitis B virus*) te oštećenje jetre uzrokovano lijekovima, najčešće paracetamolom, no postoji i velik broj slučajeva u kojima uzrok nije poznat (10). Do kroničnog zatajenja jetre dolazi kada upalni proces u jetri traje dugo vremena te se zdravi parenhim postupno zamjenjuje vezivnim tkivom i regenerativnim nodulima što na kraju dovodi do ciroze jetre (11). Najčešći uzroci ciroze jetre su virusne bolesti kao što su HBV i hepatitis C (HCV, eng. *hepatitis C virus*), alkoholna bolest jetre te nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD, eng. *non-alcoholic fatty liver disease*). Rjeđa stanja koja također mogu dovesti do ciroze su bolesti pohranjivanja, kao što su hemokromatoza, Wilsonova bolest te alfa-1 antitripsin deficijencija i bolesti posredovane imunološkim sustavom koje uključuju autoimuni hepatitis (AIH, eng. *autoimmune hepatitis*), primarni bilijarni kolangitis (PBC, eng. *primary biliary cholangitis*) i primarni sklerozirajući kolangitis (PSC, eng. *primary sclerosing cholangitis*) (12). Tumori koji su indikacija za transplantaciju jetre uključuju strogo odabrane skupine bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom (HCC, eng. *hepatocellular carcinoma*), hilarnim kolangiocelularnim karcinomom (CCC, eng. *cholangiocellular carcinoma*), hepatoblastomom, hepatalnim epitelioidnim hemangioendoteliomom (HEHE, eng. *hepatic epithelioid haemangioendothelioma*) te jetrenim metastazama neuroendokrinog tumora (NET, eng. *neuroendocrine tumor*) (13).

1.2.2. Kontraindikacije

Kontraindikacije za transplantaciju jetre mogu biti apsolutne i relativne. Apsolutne kontraindikacije uključuju moždanu smrt, teške kardiopulmonalne bolesti te druga stanja koja ograničavaju životni vijek, aktivnu nekontroliranu infektivnu bolest, nekontroliranu sepsu, ekstrahepatalnu malignu bolest te aktivnu konzumaciju alkohola (14). Po pravilima Eurotransplant (ET) organizacije, bolesnici moraju apstinirati od konzumacije alkohola u periodu od šest mjeseci kako bi imali pravo upisa na transplantacijsku listu (15). Iako se HIV infekcija nekada smatrala kontraindikacijom za transplantacijsko liječenje, mogućnost transplantacije jetre u tih bolesnika treba individualno procijeniti zbog postojanja vrlo učinkovite antiretroviralne terapije koja sprječava progresiju bolesti čak i uz terapiju imunosupresivnim lijekovima koji se koriste nakon transplantacije jetre (15, 16). Relativne kontraindikacije uključuju psihosocijalna stanja koja rezultiraju lošom suradljivošću bolesnika, uznapredovalu životnu dob te značajnu pretilost i pothranjenost (15, 17).

1.3. Imunosupresivna terapija

Imunosupresivna terapija nakon transplantacije jetre potrebna je kako bi se smanjila stopa akutnog i kroničnog odbacivanja presatka što značajno pridonosi preživljenju bolesnika (18). Danas postoje brojni lijekovi koji se koriste u tu svrhu zbog čega je odbacivanje presatka postalo rijetkost, ali kronična primjena tih lijekova rezultira brojnim nuspojavama koje predstavljaju značajan problem u dugoročnom praćenju ovih bolesnika (19). Lijekovi koji se koriste za imunosupresiju su inhibitori kalcineurina (CNI, eng. *calcineurin inhibitors*), antimetaboliti, kortikosteroidi i mTOR (eng. *mammalian target of rapamycin*) inhibitori (19, 20). Da bi se postigla adekvatna imunosupresija te značajno smanjila šansa za odbacivanje presatka, bolesnici dobivaju kombinaciju više lijekova po raznim protokolima, a jedan od najčešće primjenjivanih je trojna terapija kortikosteroidima, CNI te antimetabolitima (26).

1.3.1. Inhibitori kalcineurina

Inhibitori kalcineurina skupina su lijekova koji se vežu za unutarstanične molekule imunofilina. Kompleks imunofilina i CNI inhibira aktivnost kalcineurina što dovodi do inhibicije aktivnosti limfocita T koji su jedna od glavnih vrsta stanica odgovorne za

odbacivanje presatka. Najznačajniji pripadnici ove skupine lijekova su takrolimus i ciklosporin (21). Iako značajno pridonose smanjenju stope odbacivanja presatka, dugotrajna primjena ovih lijekova povezana je s nuspojavama kao što su kronično bubrežno zatajenje, neurotoksičnost, hipertenzija te novonastali *diabetes mellitus* (22, 23).

1.3.2. Antimetaboliti

Antimetaboliti su skupina lijekova koji inhibicijom raznih enzima blokiraju stvaranje purina koji su potrebni za sintezu deoksiribonukleinske kiseline (DNA, eng. *deoxyribonucleic acid*) što ometa normalno odvijanje staničnog ciklusa. Posebno osjetljivi na ovu inhibiciju su limfociti što posljedično dovodi do imunosupresije. Ovoj skupini lijekova pripadaju azatioprin, mikofenolat mofetil i mikofenolat natrij (24). Lijekovi ove skupine se u pravilu dobro podnose, a rjeđa nuspojava im je da uzrokuju gastrointestinalnu nepodnošljivost, odnosno mučninu, povraćanje i proljev. Također, preduga upotreba ovih lijekova ili pogrešno doziranje mogu dovesti do nuspojava koje uključuju supresiju koštane srži koja dovodi do pancitopenije, hepatotoksičnost te razvoj malignih bolesti kao što su limfomi (25).

1.3.3. Kortikosteroidi

Kortikosteroidi su skupina lijekova koji tradicionalno predstavljaju osnovu imunosupresivne terapije nakon transplantacije jetre. Oni smanjuju sposobnost vezanja protutijela te komplementa, smanjuju izlučivanje interleukina (IL) 2 i 6 te povećavaju izlučivanje IL10. Najčešće korišteni lijekovi iz ove skupine su hidrokortizon, prednizolon, prednizon i metilprednizolon. Dugoročna primjena ovih lijekova je ograničena jer je povezana s mnogobrojnim nuspojavama zbog čega mnogi transplantacijski centri ciljaju smanjiti ili u potpunosti ukinuti primjenu kortikosteroida do tri mjeseca nakon transplantacije jetre (26). Nuspojave kortikosteroidne terapije dijele se na one nakon kratkoročne te dugoročne uporabe. Nuspojave nakon kratkoročne uporabe uključuju kožne manifestacije kao što su akne, hiperpigmentacije kože, hirzutizam i strije, zatim intoleranciju glukoze te *diabetes mellitus*, pankreatitis i hipertenziju. Dugoročna upotreba kortikosteroida može dovesti do osteoporoze, povećanja tjelesne mase, adrenalne insuficijencije te hiperlipidemije (27).

1.3.4. mTOR inhibitori

Inhibitori ciljnog mjesta rapamicina u sisavaca (mTOR) imunosupresivni su lijekovi koji inhibiraju djelovanje mTOR serin-treonin kinaze što onemogućava proliferaciju limfocita B i T. Lijekovi koji pripadaju ovoj skupini su sirolimus i everolimus. Ovi se lijekovi u većini transplantacijskih centara koriste kao lijekovi druge linije, najčešće kod bolesnika koji loše podnose terapiju CNI zbog nefotoksičnosti i neurotoksičnosti ili su transplantirani zbog malignih bolesti. Mogu uzrokovati trombozu hepatalne arterije i gubitak presatka, pa se ne preporuča njihova upotreba u ranom periodu nakon transplantacije (27). Ostale nuspojave uključuju leukopeniju, trombocitopeniju, anemiju, usporeno cijeljenje, *diabetes mellitus*, hiperkolesterolemiju te bubrežno oštećenje (28).

1.4 Komplikacije nakon transplantacije jetre

Komplikacije nakon transplantacije jetre mogu se pojaviti u ranom i kasnom postoperativnom razdoblju. Mogu se svrstati u tri kategorije, a to su komplikacije povezane s lijekovima, presatkom i primateljem. Komplikacije povezane s lijekovima uključuju nuspojave imunosupresivne terapije kao što su *diabetes mellitus*, hipertenzija, kronično bubrežno zatajenje te infektivne bolesti. Komplikacije povezane s presatkom odnose se na strikture žučnih vodova uzrokovane ishemijom (ITBL, eng. *ischemic-type biliary lesions*) te ponovna pojava primarne bolesti u presatku kao što su HBV, HCV, PSC te PBC. Komplikacije povezane s primateljem uključuju odbacivanje presatka, posttransplantacijske limfoproliferativne bolesti (PTLD, eng. *posttransplant lymphoproliferative disease*) te tumore (29). U ovom poglavlju detaljnije će biti opisani odbacivanje presatka, infektivne i metaboličke komplikacije, kronična bubrežna bolest te pojava malignih bolesti nakon transplantacije jetre.

1.4.1. Odbacivanje presatka

Jetra se smatra imunoprivilegiranim organom što znači da je relativno otporna na oštećenja uzrokovana protutijelima te ima nisku stopu kroničnog odbacivanja (30). Razlozi za ovo nisu u potpunosti objašnjeni, no smatra se da je jedan od važnijih faktora činjenica da je ekspresija molekula glavnog kompleksa histokompatibilnosti (MHC, eng. *major histocompatibility complex*) u jetrenim stanicama relativno niska

(31). Incidencija ranog, akutnog odbacivanja jetre kreće se od 20% do 70% i vrlo dobro odgovara na imunosupresivnu terapiju. Iako se ranije smatralo da akutno stanično odbacivanje nema veći klinički značaj, novija istraživanja pokazala su da smanjuje ukupno preživljenje bolesnika i jetrenog presatka (46). Kronična odbacivanja znatno su rjeđa, ali i opasnija od akutnih jer su povezana s rizikom za gubitak presatka te se incidencija danas kreće od 4% do 8% za razliku od incidencija u prošlosti koje su iznosile od 15% do 20%. Smatra se da je ovaj napredak postignut zahvaljujući suvremenim lijekovima koji se koriste za imunosupresiju te napretkom protokola po kojima se oni daju (32, 33). Najznačajniji rizični čimbenici za kronično odbacivanje presatka su infekcija citomegalovirusom (CMV), PSC, PBC, AIH i nizak stupanj imunosupresije (32).

1.4.2. Infektivne komplikacije

Jedan od najvažnijih uzroka morbiditeta i mortaliteta bolesnika nakon transplantacije jetre su infektivne bolesti. Bakterijske infekcije su najčešće (70%), nakon čega slijede virusne (20%) te gljivične (8%) infekcije (34). Transplantacijski faktori koji doprinose infektivnim komplikacijama su reperfuzijska ozljeda jetre, količina intraoperativne transfuzije krvi, tip i stupanj imunosupresije te produljen boravak u jedinicama intenzivnog liječenja. Lošije stanje primatelja povezano je s češćim infektivnim komplikacijama, a rizični faktori uključuju MELD bodove veće od 30, pothranjenost, bubrežno zatajenje te prisutnost infekcije ili kolonizacije virusima kao što je CMV. Ekstenzivna uporaba antibiotika koji se koriste u liječenju bakterijskih infekcija uzrokuje veću podložnost infekcijama uzrokovanih bakterijom *Clostridium difficile* te gljivičnim infekcijama uzrokovanih vrstama *Candida* te *Aspergillus*. U ranom posttransplantacijskom periodu u svrhu profilakse infekcije CMV-om i *Pneumocystis jirovecii* u terapiju se uvode valganciklovir i trimetoprim sulfametoksazol (47, 48). Poseban problem je prisutnost infekcije virusima kao što su HBV, HCV te HIV kod primatelja organa zbog mogućnosti ponovne pojave infekcije nakon transplantacije jetre. Međutim, uporabom modernih antivirusnih lijekova postižu se dobri rezultati transplantacije i kod ovih bolesnika (34).

1.4.3. Metaboličke komplikacije

Metaboličke komplikacije nakon transplantacije jetre rezultat su posttransplantacijskog dobitka na tjelesnoj masi, smanjene tjelesne aktivnosti,

uporabe imunosupresivnih lijekova te promjena u metabolizmu i hemodinamici nakon transplantacije (35, 36). One uključuju pretilost, arterijsku hipertenziju, dislipidemiju, *diabetes mellitus* i bubrežno zatajenje (36). Sve ovo dovodi do povećanog rizika od kardiovaskularnih bolesti što je posebno važno uzimajući u obzir da se prosječna dob primatelja jetrenih presađaka postepeno povećava (37). Unatoč činjenici da je stopa kratkoročnog preživljenja nakon transplantacije jetre izrazito visoka, dugoročno preživljenje najčešće je ograničeno upravo ovim komplikacijama. Zbog toga postoji potreba za razvojem jasnih strategija za prevenciju, rano otkrivanje te liječenje ovih komplikacija u ovoj visokorizičnoj skupini bolesnika čime bi se povećala stopa dugoročnog preživljenja ovih bolesnika (35-37).

1.4.4. Kronična bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest jedan je od glavnih komorbiditeta bolesnika s transplantacijom jetre koji smanjuje stope preživljenja primatelja i presatka. Velik broj bolesnika ima određeni stupanj akutne ili kronične bubrežne bolesti u trenutku transplantacije, međutim mogu razviti i novonastalu bubrežnu bolest nakon transplantacije (38, 39). Razvoju kronične bubrežne bolesti značajno pridonosi akutno bubrežno oštećenje koje se često događa nakon transplantacije jetre te upotreba nefrotoksičnih imunosupresivnih lijekova od kojih je najznačajniji takrolimus. Ako postoje znakovi bubrežnog oštećenja, jedna od mogućih terapijskih opcija je zamjena takrolimusa drugim imunosupresivnim lijekovima koji ne izazivaju nefrotoksičnost. U tu svrhu razni transplantacijski centri koriste različite protokole koji štede bubrežnu funkciju na način da primjenjuju kombinaciju mikofenolata ili mTOR inhibitora s niskim dozama kortikosteroida (39, 40).

1.4.5. Maligne bolesti nakon transplantacije jetre

Novonastale maligne bolesti nakon transplantacije jetre dva do četiri puta su češće u odnosu na opću populaciju te uzrokuju gotovo 30% smrti bolesnika deset godina nakon transplantacije (41). Uzrok veće učestalosti malignih bolesti u ovoj populaciji objašnjava se kroničnom uporabom imunosupresivnih lijekova, ali i fiziološkim starenjem, životnim stilom te kroničnim virusnim infekcijama. Najčešće novonastale neoplazme nakon transplantacije jetre uključuju kožne tumore, PTLD, rak pluća, tumore glave i vrata, rak jednjaka i želuca te rak dojke. Ciljani programi probira korisni su kod ovih bolesnika jer se pokazalo da se unatoč imunosupresiji mogu

postići stope preživljenja slične onima u neimunokompromitiranih bolesnika. Zbog toga je važno uspostaviti strategije onkološkog nadzora ovih bolesnika s ciljem profilakse i liječenja novonastalih neoplazmi (42).

1.5. Transplantacije jetre u bolesnika starije životne dobi

1.5.1. Starija životna dob primatelja i transplantacija jetre

S obzirom na povećanje očekivanog životnog vijeka te općeg starenja populacije, sve češće se pojavljuje potreba za transplantacijom jetre u bolesnika starijih od 65 godina. Najčešće indikacije za transplantaciju jetre u starijoj populaciji su HCC, kronična HCV infekcija, NAFLD te alkoholna bolest jetre. Ovi bolesnici znatno češće imaju i komorbiditete kao što su hipertenzija, dislipidemija, *diabetes mellitus* te bubrežne bolesti koji negativno utječu na rezultate transplantacije, a zbog uznapredovale životne dobi pod većim su rizikom od obolijevanja od malignih bolesti (43). Broje studije i metaanalize pokazale su da stariji bolesnici imaju podjednaku korist od transplantacije jetre kao i mlađi bolesnici (44). Međutim, zbog uznapredovale životne dobi njihov prirodni životni vijek znatno je kraći od mlađe populacije te imaju kraće posttransplantacijsko preživljenje. Budući da postoji znatan manjak jetrenih presađaka u odnosu na bolesnike na listama čekanja za transplantaciju, postavlja se etičko pitanje opravdanosti transplantacije starijih bolesnika. Zbog toga je važno pažljivo odabrati bolesnike koji bi imali najveću korist od transplantacije jer su studije pokazale da stariji bolesnici podvrgnuti transplantaciji jetre mogu doseći očekivanu životnu dob opće populacije, dok bi bez transplantacije većina tih bolesnika umrla unutar godinu dana (43, 44).

1.5.2. Starija životna dob donora i transplantacija jetre

Zbog znatnog manjka jetrenih presađaka, sve češće se koriste presađci kojima su donori osobe starije životne dobi (45). Zbog faktora donora, ovi presađci su povezani s lošijom funkcijom te povećanim rizikom za gubitak presađka. Međutim, smanjenjem rizičnih faktora za odbacivanje kod primatelja mogu se postići prihvatljivi rezultati transplantacije i s ovakvim presađcima. Stariji jetreni presađci su znatno osjetljiviji na ishemiju te reperfuzijsku ozljedu zbog čega vrijeme hladne ishemije ovih presađaka treba svesti na minimum (43). Također, bolji rezultati se postižu ako se presađci

starijih donora daju mlađim primateljima koji su klinički stabilniji, što znači da im je MELD zbroj manji od 27, nemaju HCV infekciju, nisu hospitalizirani te nemaju potrebe za dijalizom. S obzirom na sve ovo, jetreni presadci starijih donora mogu se koristiti kako bi se povećao broj dostupnih organa za transplantaciju, ali treba pažljivo odabrati primatelje ovakvih organa kako bi se postigao prihvatljiv rezultat i preživljenje primatelja (43, 45).

2. Hipoteza

Hipoteza ovog rada je da je životna dob primatelja jetrenih presadaka veća od 65 godina povezana s lošijim preživljenjem primatelja i presatka.

3. Ciljevi rada

3.1. Glavni cilj rada

Glavni cilj ovog rada je istražiti preživljenje primatelja i presatka ovisno o dobi primatelja. Mlađa dobna skupina odnosi se na bolesnike mlađe od 65 godina, dok starija dobna skupina uključuje bolesnike starije od 65 godina.

3.2. Specifični ciljevi rada

- a) ispitati postoji li statistički značajna razlika u ukupnom preživljenju bolesnika nakon transplantacije jetre s obzirom na dob bolesnika
- b) ispitati postoji li statistički značajna razlika u preživljenju bolesnika nakon transplantacije jetre s obzirom na dob bolesnika prema etiologiji jetrene bolesti
- c) ispitati postoji li statistički značajna razlika u preživljenju bolesnika nakon transplantacije jetre s obzirom na dob bolesnika prema MELD bodovima
- d) ispitati postoji li statistički značajna razlika u ukupnom preživljenju jetrenih presadaka nakon transplantacije jetre s obzirom na dob bolesnika
- e) ispitati postoji li statistički značajna razlika u preživljenju jetrenih presadaka nakon transplantacije jetre s obzirom na dob bolesnika prema etiologiji jetrene bolesti
- f) ispitati postoji li statistički značajna razlika u preživljenju jetrenih presadaka nakon transplantacije jetre s obzirom na dob bolesnika prema MELD bodovima

4. Ispitanici i metode

4.1. Ispitanici

Podaci su prikupljeni o 873 bolesnika koji su podvrgnuti transplantaciji jetre u Kliničkoj bolnici Merkur u razdoblju od svibnja 2008. godine do siječnja 2022. godine. Podaci koji su se prikupljali su spol i datum rođenja bolesnika, dob bolesnika, etiologija jetrene bolesti, datum transplantacije jetre, bodovi po MELD bodovnom sustavu, preživljenje bolesnika, datum smrti u slučaju smrtnog ishoda te uzrok smrti bolesnika. Dob je određena kao broj godina koje su protekle od datuma rođenja do datuma transplantacije. Ako je dob bolesnika 64 godine ili manje, oni su svrstani u mlađu dobnu skupinu, a ako je 65 godina ili više, svrstani su u stariju dobnu skupinu. Vrijednosti MELD bodova dobivene su iz baze podataka ET organizacije, a odnose se na MELD bodove zabilježene kod bolesnika u trenutku transplantacije jetre. Za kraj istraživanja odabran je datum 1. lipanj 2022. godine te ako je kod nekog od bolesnika došlo do smrtnog ishoda nakon tog datuma, on nije zabilježen, to jest ti bolesnici se smatraju živima za vrijeme trajanja istraživanja. Preživljenje bolesnika izračunato je kao broj mjeseci koji su protekli od datuma transplantacije do kraja istraživanja, odnosno do datuma smrti u slučaju smrtnog ishoda. Od 873 bolesnika, njih 246 (28,18%) je ženskog spola, a 627 (71,82%) muškog. Njih 667 (76,4%) pripada mlađoj dobnoj skupini, a 206 (23,6%) pripada starijoj dobnoj skupini. Najmlađi bolesnik ima 16 godina, a najstariji 76 te prosječna dob bolesnika iznosi 56,75 godina. Mlađa dobna skupina sastoji se od 472 (70,76%) muškarca te 195 (29,24%) žena. Starija dobna skupina sastoji se od 155 (75,24%) muškaraca te 51 (24,76%) žene.

4.2. Metode

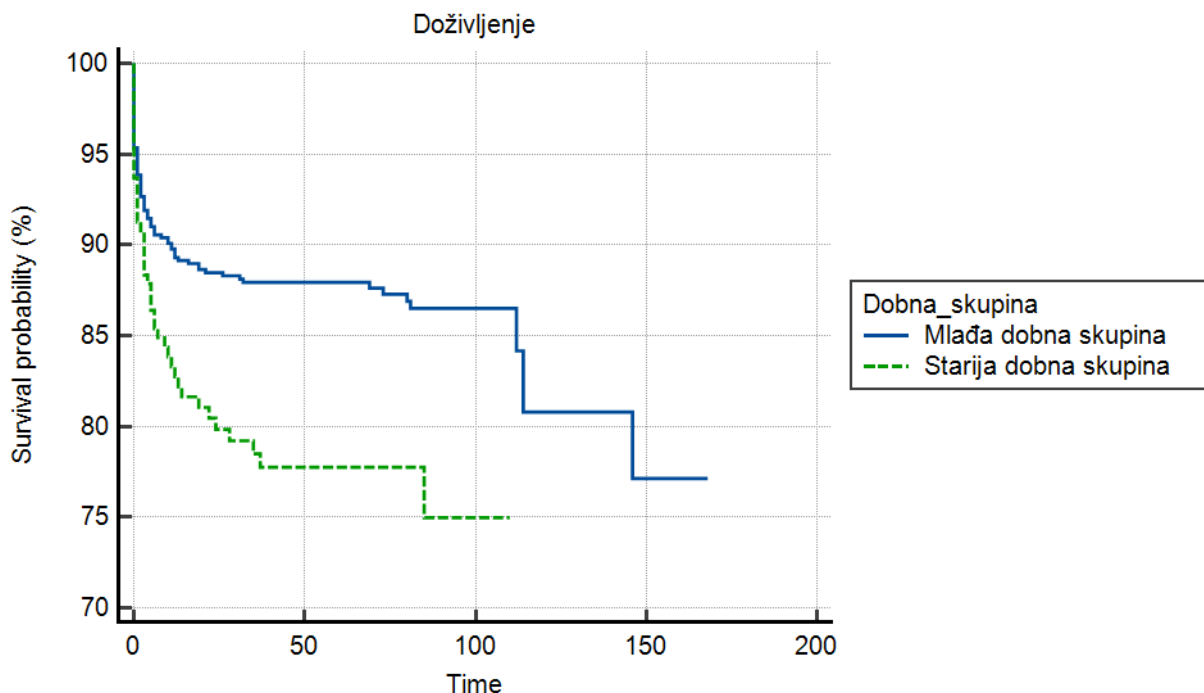
Podaci potrebni za izradu diplomskog rada prikupljeni su u računalni program Microsoft Excel, a dobiveni su iz bolničkog informacijskog sustava (BIS) Kliničke bolnice Merkur uz dopuštenje Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Merkur. Za analizu prikupljenih podataka korištene su deskriptivne i inferencijalne statističke metode. Deskriptivne metode korištene su za opis karakteristika ispitanika kao što su prosječna dob, prosječno preživljenje te grafički prikaz preživljenja bolesnika pomoću Kaplan-Meierove metode. Od inferencijalnih metoda korišten je hi-kvadrat test za

određivanje postojanja statistički značajne razlike između promatranih skupina bolesnika. Rezultati hi-kvadrat testa prikazani su kao hi-kvadrat vrijednost koja brojčano prikazuje razliku između dvije ispitivane skupine, što znači da veća vrijednost predstavlja veću razliku između skupina te p-vrijednost. P-vrijednost označava statističku značajnost rezultata pri čemu p-vrijednost manja od 0,05 znači da je razlika između promatranih skupina statistički značajna, a vrijednost veća od 0,05 označava da razlika između skupina nije statistički značajna.

5. Rezultati

5.1. Ukupno preživljenje bolesnika

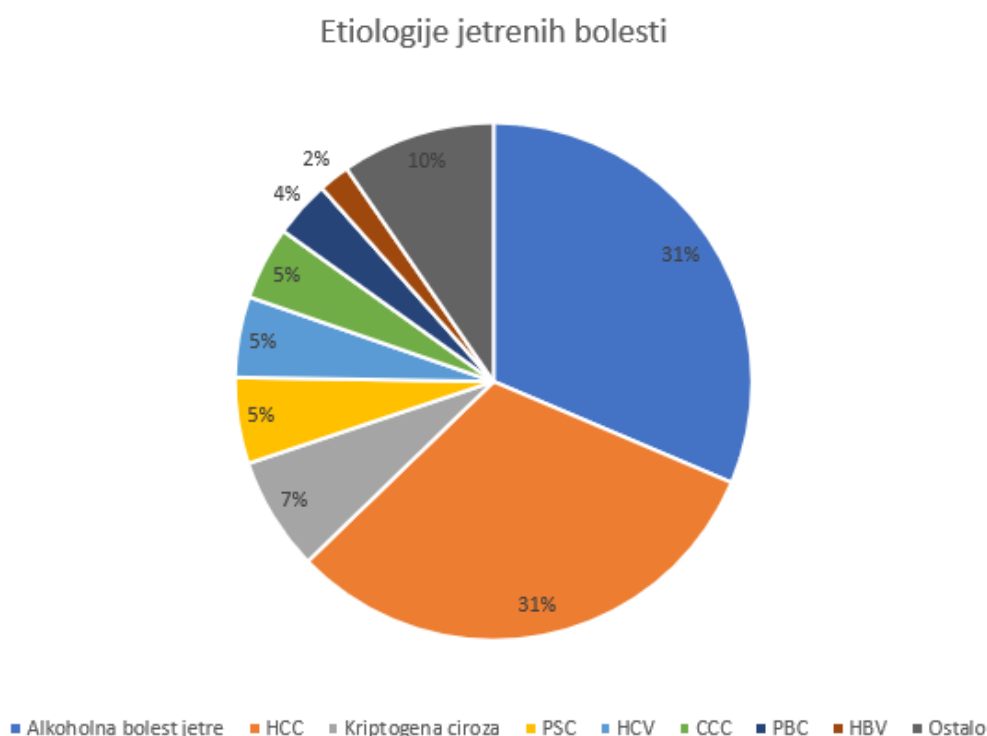
Od 873 bolesnika koji su podvrgnuti transplantaciji jetre u periodu od svibnja 2008. do siječnja 2022. godine, smrtni ishod je zabilježen kod njih 130, odnosno 14,89% od ukupnog broja bolesnika. Od toga je njih 44 u starijoj dobnoj skupini što predstavlja 21,36% te skupine, a njih 86, odnosno 12,89% iz mlađe dobne skupine. Ukupno prosječno preživljenje nakon transplantacije jetre iznosi 11,6 godina, pri čemu mlađa dobna skupina u prosjeku preživi 11,9, a starija 7,2 godina nakon transplantacije. Ukupna stopa jednogodišnjeg preživljenja iznosi 87,8%, odnosno 89,3% za mlađu te 82,7% za stariju dobnu skupinu. Pet godina nakon transplantacije jetre preživi 85,6% od ukupnog broja bolesnika, odnosno 87,9% mlađe te 77,7% starije skupine bolesnika (Slika 1). Dvije krivulje preživljenja po dobnim skupinama uspoređene su pomoću hi-kvadrat testa te dobivena p-vrijednost iznosi 0.0008 što znači da postoji statistički značajna razlika u preživljenju ovih dvaju skupina bolesnika.



Slika 1. Prikaz ukupnog preživljenja bolesnika u mjesecima po dobnim skupinama pomoću Kaplan-Meierove metode

5.2. Preživljenje bolesnika s obzirom na etiologiju jetrene bolesti

Od svih bolesnika o kojima su prikupljeni podaci, njih 274 (31%) trebalo je transplantaciju jetre zbog alkoholne bolesti jetre. Ista učestalost zabilježena je i kod HCC-a te je 274 (31%) bolesnika trebalo transplantaciju jetre iz tog razloga. Ostale indikacije za transplantaciju jetre zabilježene kod bolesnika uključuju kriptogenu cirozu jetre (62 bolesnika, 7%), PSC (47 bolesnika, 5%), HCV (44 bolesnika, 5%), CCC (40 bolesnika, 5%), PBC (31 bolesnik, 4%), HBV (17 bolesnika, 2%) te ostalo (84 bolesnika, 10%). U 10% razloga za transplantaciju jetre koje su navedene pod ostalo spadaju hemokromatoza, akutno zatajenje jetre, autoimuni hepatitis, sekundarna bilijarna ciroza, Wilsonova bolest te NET. Međutim, sve one su rijetke bolesti koje su zabilježene kod 15 ili manje bolesnika (Slika 2).

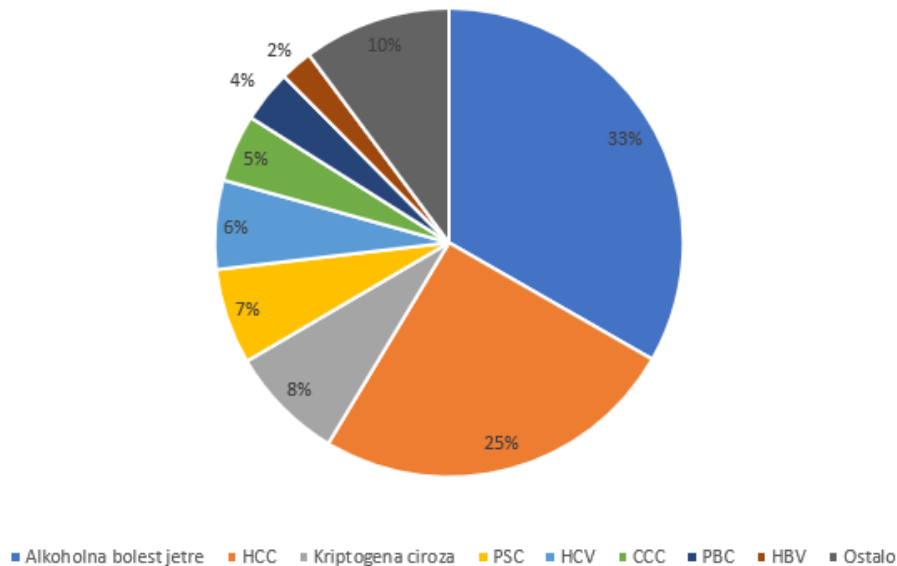


Slika 2. Grafički prikaz etiologije jetrenih bolesti kod ispitivanih bolesnika

Ako se promatra samo mlađa doba skupina, pet najčešćih indikacija za transplantaciju jetre su iste, ali u nešto drugačijim omjerima. Na prvom mjestu je ponovno alkoholna bolest jetre koja je zabilježena kod 222 bolesnika, odnosno 33%

te skupine. Ostale česte etiologije jetrene bolesti u toj skupini su HCC (169 bolesnika, 25%), kriptogena ciroza jetre (53 bolesnika, 8%), PSC (44 bolesnika, 7%), HCV (41 bolesnik, 6%), CCC (31 bolesnik, 5%), PBC (24 bolesnika, 4%), HBV (15 bolesnika, 2%) te ostalo (68 bolesnika, 10%) (Slika 3).

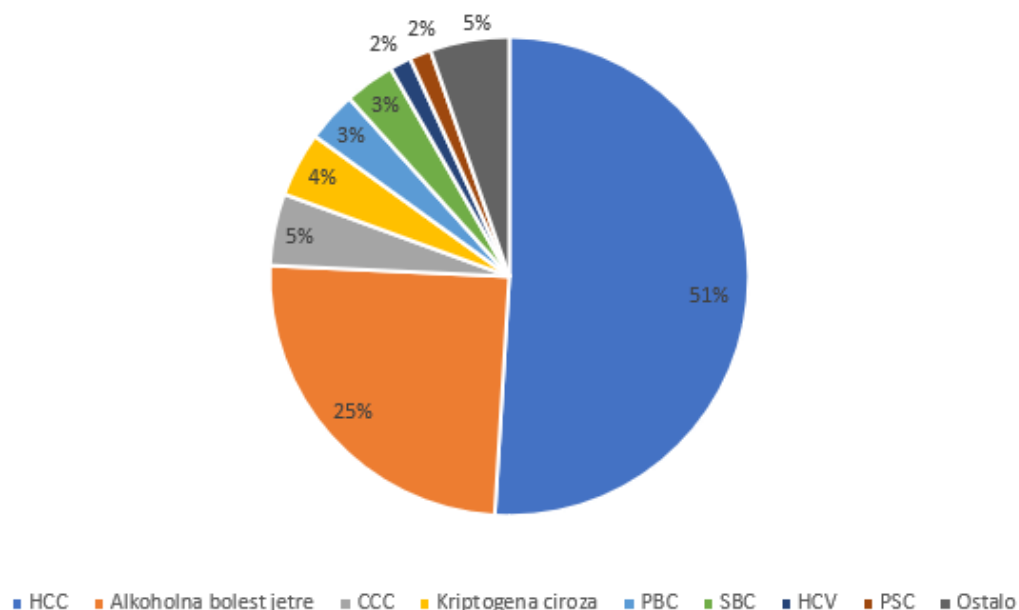
Etiologije jetrene bolesti u mlađoj dobnoj skupini



Slika 3. Grafički prikaz etiologije jetrenih bolesti u bolesnika mlađe dobne skupine

Učestalost pojedinih indikacija za transplantaciju jetre u bolesnika starije životne dobi znatno se razlikuje od onih iz mlađe dobne skupine. Tako je najčešći razlog za transplantaciju jetre ove skupine bolesnika HCC koji je zabilježen kod 105 bolesnika što predstavlja 51% ove skupine bolesnika. Sljedeća najčešća indikacija za transplantaciju je alkoholna bolest jetre koja je zabilježena kod 51 bolesnika, odnosno 25% starije dobne skupine. Nakon toga slijede CCC (10 bolesnika, 5%), kriptogena ciroza jetre (9 bolesnika, 4%), PBC (7 bolesnika, 3%), SBC (7 bolesnika, 3%), HCV (3 bolesnika, 2%), PSC (3 bolesnika, 2%) te ostalo (11 bolesnika, 5%). U 5% ostalih bolesti ubrajaju se HBV, policistična bolest jetre te autoimuni hepatitis, a nije zabilježen niti jedan slučaj Wilsonove bolesti niti hemokromatoze (Slika 4).

Etiologije jetrene bolesti u starijoj dobnoj skupini



Slika 4. Grafički prikaz etiologije jetrenih bolesti u bolesnika starije dobne skupine

Tablica 1 prikazuje rezultate analize preživljenja bolesnika po dobnim skupinama s obzirom na etiologiju jetrene bolesti. Za analizu su odabrane alkoholna bolest jetre, HCC, kriptogena ciroza jetre, PSC, HCV, CCC i PBC. Za analizu je korištena Kaplan-Meierova metoda za izračun prosječnog preživljenja bolesnika, a za određivanje statističke značajnosti preživljenja između mlađe i starije skupine korišten je hi-kvadrat test. Vrijednost hi-kvadrat predstavlja brojčanu razliku između promatranih skupina bolesnika, pri čemu veća vrijednost hi-kvadrat testa označava veću razliku između skupina. Smatra se da je razlika u prosječnom preživljenju bolesnika statistički značajna ako je p-vrijednost manja od 0,05. Rezultati analize pokazuju da iako postoji razlika u prosječnom preživljenju između skupina bolesnika za svaku pojedinu etiologiju jetrene bolesti, ona u većini slučajeva nije statistički značajna. Statistički značajna razlika pronađena je samo za PSC ($p = 0,0001$) te HCV ($p = 0,011$).

Tablica 1. Prikaz prosječnog preživljenja bolesnika u godinama s obzirom na etiologiju jetrene bolesti uz rezultate hi-kvadrat testa

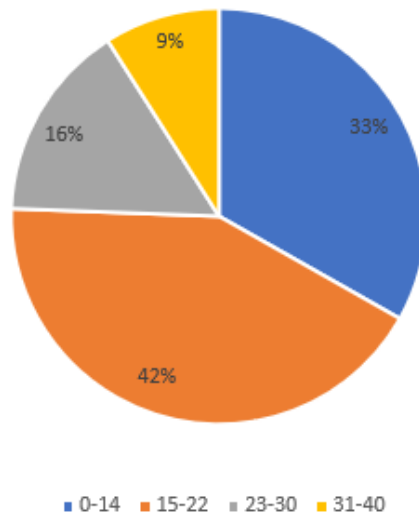
	Prosječno preživljenje		Hi-kvadrat test	
	Mlađa dobna skupina	Starija dobna skupina	Hi-kvadrat	p-vrijednost
Etiologija jetrene bolesti				
Alkoholna bolest jetre	12,1	7,6	2,04	0,1528
HCC	12,2	7,5	1,48	0,2233
Kriptogena ciroza	11,2	7,3	0,02	0,8784
PSC	11,8	1,5	14,50	0,0001
HCV	12,3	3,5	6,50	0,0110
CCC	6,5	4,7	0,91	0,3390
PBC	8,8	5,0	3,44	0,0640

5.3. Preživljenje bolesnika s obzirom na MELD bodove

Tablica 2 prikazuje rezultate analize preživljenja bolesnika po dobnim skupinama s obzirom na MELD bodove. Iz ove analize isključeni su svi bolesnici s malignim bolestima jetre, odnosno s HCC-om i CCC-om. Zbog toga, ukupan broj analiziranih bolesnika je 559, od čega je njih 467 (83,5%) u mlađoj dobnoj skupini, a 92 (16,5%) u starijoj. Bolesnici su raspoređeni u četiri kategorije s obzirom na iznos MELD bodova koji su zabilježeni u trenutku transplantacije jetre. Prva kategorija uključuje bolesnike s MELD bodovima od 6 do 14 te se u toj kategoriji nalazi 183 bolesnika, od toga 155 (84,7%) u mlađoj te 28 (15,3%) u starijoj dobnoj skupini. Druga kategorija uključuje bolesnike s MELD bodovima od 15 do 22, u njoj se nalazi 236 bolesnika, od toga 198 (83,9%) mlađe i 38 (16,1%) starije dobne skupine. Treća kategorija uključuje bolesnike s MELD bodovima od 23 do 30, u njoj se nalazi 91 bolesnik, od toga 72 (79,1%) u mlađoj te 19 (20,9%) u starijoj dobnoj skupini. Četvrta kategorija uključuje bolesnike s MELD bodovima od 31 do 40, a u njoj se nalazi 49 bolesnika, od toga 42 (85,7%) u mlađoj te 7 (14,3%) u starijoj dobnoj skupini. Slike 5 i 6 grafički prikazuju raspodjelu MELD bodova u dobnim skupinama.

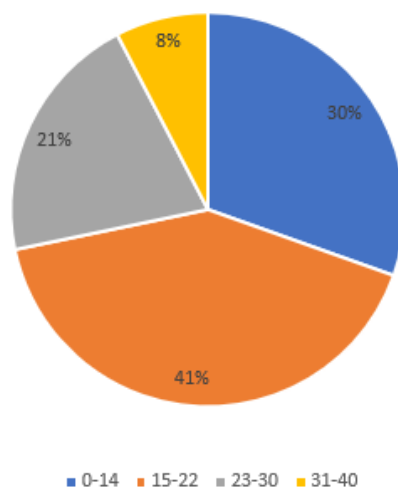
Rezultati hi-kvadrat testa pokazuju da nema statistički značajne razlike između preživljenja bolesnika starije i mlađe dobne skupine s MELD bodovima 6-14, 23-30 te 31-40 ($p > 0,05$). Međutim, statistički značajna razlika pronađena je u preživljenju bolesnika s MELD bodovima 15-22 ($p < 0,01$).

MELD bodovi mlađe dobne skupine



Slika 5. Grafički prikaz MELD bodova u bolesnika mlađe dobne skupine

MELD bodovi starije dobne skupine



Slika 6. Grafički prikaz MELD bodova u bolesnika starije dobne skupine

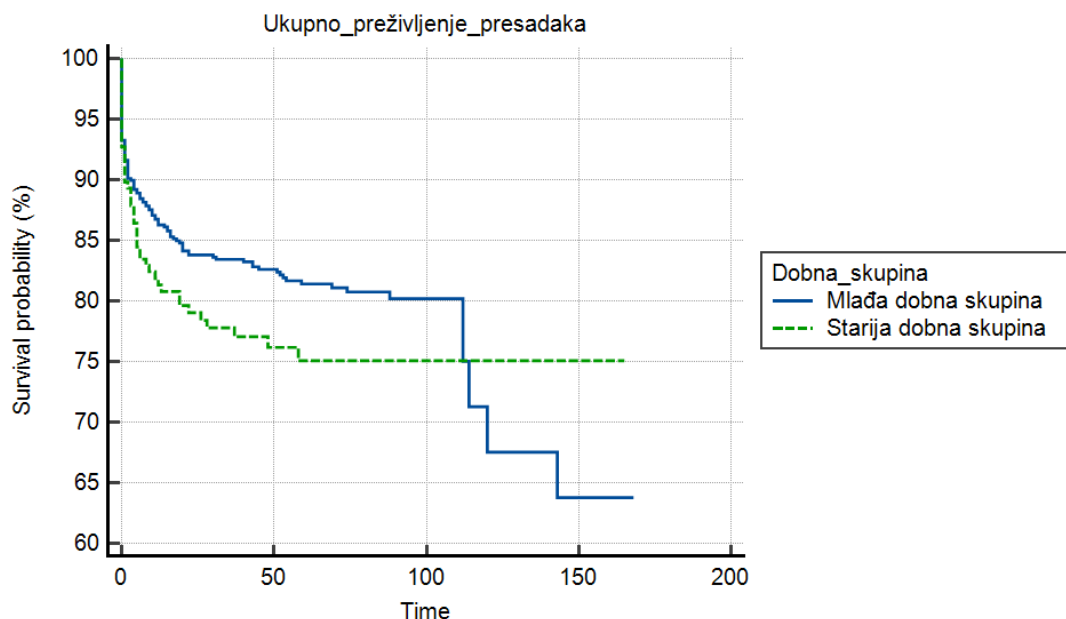
Tablica 2. Prikaz prosječnog preživljenja bolesnika u godinama s obzirom na MELD bodove uz rezultate hi-kvadrat testa

MELD bodovi	Prosječno preživljenje		Hi-kvadrat test	
	Mlađa dobna skupina	Starija dobna skupina	Hi-kvadrat	p-vrijednost
6-14	12,9	7,6	3,26	0,0708
15-22	10,8	6,0	9,56	0,0020
23-30	11,0	7,4	0,03	0,8598
31-40	12,1	4,9	1,63	0,2008

5.4. Ukupno preživljenje jetrenih presadaka

Od ukupnog broja bolesnika, smrt jetrenog presatka zabilježena je kod njih 172 (19,7%). Od toga je 125 (18,74%) smrti presadaka zabilježeno kod bolesnika mlađe dobne skupine, a 47 (22,82%) kod starije. Prosječno preživljenje presadaka je 10,7 godina, odnosno 10,8 godina kod mlađih primatelja te 10,5 godina kod starijih.

Ukupna jednogodišnja stopa preživljenja presadaka iznosi 85,1%. U mlađoj dobnoj skupini jednu godinu preživi 86,3% presadaka, a u starijoj 81,3%. Pet godina nakon transplantacije jetre preživi 80,0% presadaka, odnosno njih 81,4% u mlađih primatelja te 75,1% u starijih. Hi-kvadrat testom je analizirana statistička značajnost razlike u preživljenju presadaka mlađih i starijih primatelja te je dobivena vrijednost 0,0803 što znači da razlika nije statistički značajna (Slika 7).



Slika 7. Prikaz ukupnog preživljenja jetrenih presadaka u mjesecima pomoću Kaplan-Meierove metode

5.5. Preživljenje jetrenih presadaka s obzirom na etiologiju jetrene bolesti

U tablici 3 navedeni su rezultati analize preživljenja jetrenih presadaka s obzirom na dob primatelja te etiologiju jetrene bolesti. Za analizu je korišten hi-kvadrat test te p-vrijednost za određivanje statističke značajnosti. Od jetrenih bolesti za analizu su odabrane alkoholna bolest jetre, HCC, kriptogena ciroza jetre, PSC, HCV, CCC te PBC. Za rezultat je dobiveno da ne postoji statistički značajna razlika u preživljenju jetrenih presadaka mlađih i starijih primatelja ovisno o etiologiji jetrene bolesti osim u slučaju PSC-a gdje p-vrijednost iznosi 0,0038 što upućuje na to da presadci primatelja starije životne dobi s PSC-om imaju statistički značajno lošije preživljenje u odnosu na presatke mlađih primatelja s PSC-om.

Tablica 3. Prikaz prosječnog preživljenja jetrenih presađaka u godinama s obzirom na etiologiju jetrene bolesti uz rezultate hi-kvadrat testa

	Prosječno preživljenje		Hi-kvadrat test	
	Mlađa dobna skupina	Starija dobna skupina	Hi-kvadrat	p-vrijednost
Etiologija jetrene bolesti				
Alkoholna bolest jetre	11,2	7,8	0,001	0,9795
HCC	11,6	10,6	2,88	0,09
Kriptogena ciroza	10,2	5,5	0,65	0,4175
PSC	8,2	1,5	8,40	0,0038
HCV	6,9	3,5	1,75	0,1864
CCC	10,4	7,3	0,81	0,3674
PBC	8,4	5,0	1,83	0,1765

5.6. Preživljenje jetrenih presađaka s obzirom na MELD bodove

Tablica 4 prikazuje rezultate analize preživljenja jetrenih presađaka s obzirom na MELD bodove. Jetreni presađci podijeljeni su u četiri kategorije koje su iste kategorijama u koje su podijeljeni bolesnici prema MELD bodovima. Rezultati analize pomoću hi-kvadrat testa pokazuju da ne postoji statistički značajna razlika u preživljenju jetrenih presađaka mlađih i starijih primatelja budući da nijedna dobivena p-vrijednost nije manja od 0,05.

Tablica 4. Prikaz prosječnog preživljenja jetrenih presađaka u godinama s obzirom na MELD bodove uz rezultate hi-kvadrat testa

MELD bodovi	Prosječno preživljenje		Hi-kvadrat test	
	Mlađa dobna skupina	Starija dobna skupina	Hi-kvadrat	p-vrijednost
6-14	11,3	7,2	0,52	0,4709
15-22	9,3	6,1	2,74	0,0981
23-30	10,5	7,0	0,02	0,8805
31-40	11,3	5,9	0,06	0,8021

6. Rasprava

Budući da postoji sve veći broj starijih bolesnika kojima je potrebna transplantacija jetre i kronični nedostatak jetrenih presađaka, sve češće se postavlja pitanje opravdanosti i učinkovitosti transplantacije jetre u bolesnika starije životne dobi. Cilj ovog rada je istražiti prosječno preživljenje primatelja i presatka s obzirom na dob primatelja. U ispitivanoj kohorti od 873 bolesnika transplantiranih u Kliničkoj bolnici Merkur u periodu od svibnja 2008. godine do siječnja 2022. godine, njih 667 bilo je mlađe, a 206 starije od 65 godina. Pokazalo se da postoji razlika u etiologijama jetrenih bolesti između mlađih i starijih bolesnika pri čemu su najčešće indikacije za transplantaciju mlađe dobne skupine alkoholna bolest jetre (33%), HCC (25%), kriptogena ciroza jetre (8%), PSC (7%) i HCV (6%), a starije HCC (51%), alkoholna bolest jetre (25%), CCC (5%), kriptogena ciroza jetre (4%) te PBC (3%). Dobiveni rezultati sukladni su rezultatima ostalih transplantacijskih centara u svijetu. Također sukladno rezultatima ostalih centara, evidentiran je pad broja transplantiranih zbog ciroze jetre uzrokovane HCV-om što je posljedica terapije HCV infekcije direktno djelujućim antiviralnim lijekovima (49). U ovom istraživanju relativno je velik udio transplantiranih bolesnika s kriptogenom cirozom jetre za koju smatramo da je u velikom broju uzrokovana neprepoznatim NAFLD-om. Jasno je vidljiva i znatno veća učestalost malignih jetrenih bolesti HCC-a i CCC-a u starijoj populaciji što je povezano s trajanjem kroničnih jetrenih bolesti. Ovo istraživanje je potvrdilo hipotezu ovog diplomskog rada, a to je da postoji statistički značajna razlika između preživljenja starijih i mlađih bolesnika nakon transplantacije jetre pri čemu stariji bolesnici u prosjeku preživljavaju oko 5 godina manje od mlađih. Ovaj rezultat može se objasniti prirodno kraćim životnim vijekom starijih bolesnika, komorbiditetima koje ovi bolesnici imaju znatno češće od mlađe populacije te vjerojatno i drugim čimbenicima koji nisu uzeti u obzir u ovom istraživanju. Analiza prosječnog preživljenja mlađih i starijih bolesnika prema etiologiji jetrene bolesti pokazala je da ne postoji statistički značajna razlika u njihovom preživljenju, osim u slučaju bolesnika s PSC-om i HCV-om. Ovo se objašnjava time što je PSC bolest za koju nema učinkovite terapije te ona u velikom broju slučajeva recidivira u jetreni presađak nakon transplantacije jetre čime uzrokuje oštećenje presatka i dovodi do značajnog morbiditeta bolesnika (50). Također, hepatojejunalna anastomoza kreirana kod

bolesnika transplantiranih zbog PSC-a povezana je s češćom incidencijom ascedentnog kolangitisa i sekundarnog oštećenja jetrenog presatka koje može dovesti do sekundarne bilijarne ciroze presatka i potrebe za ponovnom transplantacijom jetre. Sličan problem recidiviranja osnovne bolesti u jetreni presadak prisutan je i kod HCV infekcije, no danas je minoriziran zbog liječenja direktno djelujućim antivirusnim lijekovima prije ili nakon transplantacije jetre. U ovom radu istraženo je i kako težina bolesti prije transplantacije jetre koja je određena MELD bodovima utječe na preživljenje bolesnika. Rezultati pokazuju da ne postoji statistički značajna razlika u preživljenju bolesnika starije i mlađe životne dobi prema MELD bodovima osim u skupini bolesnika s MELD bodovima u rasponu 15-22. Ovo nije očekivani rezultat budući da je za pretpostaviti da bolesnici s najtežom bolesti, odnosno najvećim MELD bodovima imaju i najlošije preživljenje. Međutim, dobivena je velika razlika u prosječnom preživljenju ovih bolesnika gdje mlađi bolesnici s najvišim MELD bodovima u prosjeku preživljavaju 12,1 godinu, a stariji 4,9 godina. Razlog zašto ova razlika u preživljenju po rezultatima hi-kvadrat testa nije statistički značajna je taj što hi-kvadrat test ima svoja ograničenja kada se koristi za analizu malog broja ispitanika, a u ovom istraživanju u skupini bolesnika s najvišim MELD bodovima zabilježeno je samo sedam bolesnika. Zbog toga bi dobivene rezultate ove podskupine bolesnika trebalo provjeriti istraživanjem koje će uključiti veći broj bolesnika s MELD bodovima u rasponu od 31 do 40. Istraživanje je pokazalo da nema statistički značajne razlike u ukupnom preživljenju jetrenih presadaka između mlađih i starijih primatelja. Također nema značajne razlike u preživljenju presadaka prema etiologiji jetrene bolesti primatelja osim u skupini primatelja s PSC-om što je prethodno objašnjeno. Statistički značajna razlika u preživljenju presadaka nije pronađena niti prema MELD bodovima. Ovo istraživanje pokazalo je da transplantacija jetre ima odlične rezultate pri čemu je prosječno preživljenje bolesnika nakon transplantacije 11,6 godina, odnosno 11,9 godina za mlađe bolesnike te 7,2 godine za starije. Prosječno preživljenje jetrenih presadaka je 10,7 godina, odnosno 10,8 godina u mlađoj dobnoj skupini, a 10,5 godina u starijoj. Petogodišnja stopa preživljenja bolesnika iznosi 85,6%, odnosno 87,9% za mlađe bolesnike te 77,7% za starije. Ovo je postignuto zahvaljujući dobroj selekciji bolesnika koji su kandidati za transplantaciju, relativno visokoj dostupnosti jetrenih presadaka u Republici Hrvatskoj te kratkim vremenom hladne ishemije zbog brzog transporta jetrenih presadaka u transplantacijske centre. Također, vodeće etiologije za transplantaciju jetre, a to su

alkoholna bolest jetre i HCC, pokazuju najbolje rezultate u preživljenju bolesnika i presatka uz uvjet da su bolesnici prije transplantacije adekvatno obrađeni i selekcionirani. Dobri rezultati transplantacijskog programa jetre u Republici Hrvatskoj postignuti su i time što postoje dva dobro koordinirana transplantacijska centra koja omogućuju sistematično praćenje bolesnika što znatno pridonosi njihovom dugoročnom preživljenju.

7. Zaključci

1. Ukupno preživljenje bolesnika nakon transplantacije jetre prosječno iznosi 11,6 godina pri čemu mlađa dobna skupina prosječno preživi 11,9 godina, a starija 7,2 godina što je statistički značajna razlika ($p < 0,01$).
2. Preživljenje bolesnika starije i mlađe dobne skupine s obzirom na etiologiju jetrene bolesti nije pokazalo statistički značajne razlike ($p > 0,05$), osim u slučaju PSC-a gdje je prosječno preživljenje mlađe skupine 11,8 godina, a starije 1,5 godinu ($p < 0,01$) te HCV-a gdje je prosječno preživljenje mlađe skupine 12,3 godina, a starije 3,5 godina ($p < 0,05$).
3. Prosječno preživljenje starije i mlađe dobne skupine s obzirom na MELD bodove nije pokazalo statistički značajne razlike ($p > 0,05$), osim u slučaju skupine bolesnika s MELD bodovima u rasponu 15-22 gdje je prosječno preživljenje mlađe dobne skupine 10,8 godina, a starije 6,0 godina ($p < 0,01$).
4. Ukupno preživljenje jetrenih presađaka nakon transplantacije jetre prosječno iznosi 10,7 godina pri čemu presađci mlađih primatelja prosječno prežive 10,8 godina, a starijih 10,5 godina što nije statistički značajna razlika ($p > 0,05$).
5. Preživljenje jetrenih presađaka u mlađih i starijih primatelja s obzirom na etiologiju jetrene bolesti primatelja nije pokazalo statistički značajne razlike ($p > 0,05$) osim u slučaju PSC-a gdje je prosječno preživljenje presađaka mlađih primatelja 8,2 godine, a starijih 1,5 godinu ($p < 0,01$).
6. Preživljenje jetrenih presađaka u mlađih i starijih primatelja s obzirom na MELD bodove nije pokazalo statistički značajne razlike ($p > 0,05$).

8. Zahvale

Zahvaljujem mentoru, doc. dr. sc. Nikoli Sobočanu na uloženom vremenu i trudu te svim savjetima koji su mi pomogli u izradi ovog diplomskog rada.

Hvala bratu Sanjinu i prijatelju Ottu na „tehničkoj podršci“ tijekom pisanja rada. Bez vas bih zauvijek ostao u fazi prikupljanja podataka.

Zahvaljujem i sestri Vedrani te njenom suprugu Davoru zbog kojih ovaj diplomski rad izgleda kao da znam što radim.

Posebno zahvaljujem svojim roditeljima Gordani i Žarku te prijateljima koji su bili uz mene tijekom ovih šest godina studiranja i olakšali mi i one najteže studentske dane.

9. Literatura

1. Burra, P., & Germani, G. (2018). Liver transplantation: indications and outcomes. *Minerva Gastroenterology*, 64(2). doi:10.23736/s1121-421x.17.02471-0
2. STARZL, T E et al. "HOMOTRANSPLANTATION OF THE LIVER IN HUMANS." *Surgery, gynecology & obstetrics* vol. 117 (1963): 659-76.
3. Waki K, Tamura S, Sugawara Y, Yamashiki N, Kadowaki T, Kokudo N. An analysis of the OPTN/UNOS Liver Transplant Registry. *Clin Transpl*. 2009;55-64. PMID: 20524276.
4. Jadlowiec, Caroline C, and Timucin Taner. "Liver transplantation: Current status and challenges." *World journal of gastroenterology* vol. 22,18 (2016): 4438-45. doi:10.3748/wjg.v22.i18.4438
5. Middleton PF, Duffield M, Lynch SV, Padbury RT, House T, Stanton P, Verran D, Maddern G. Living donor liver transplantation--adult donor outcomes: a systematic review. *Liver Transpl*. 2006 Jan;12(1):24-30. doi: 10.1002/lt.20663. PMID: 16498709.
6. Lee KW, Simpkins CE, Montgomery RA, Locke JE, Segev DL, Maley WR. Factors affecting graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Transplantation*. 2006 Dec 27;82(12):1683-8. doi: 10.1097/01.tp.0000250936.73034.98. Erratum in: *Transplantation*. 2007 Feb 27;83(4):521. PMID: 17198260.
7. Singal AK, Kamath PS. Model for End-stage Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2013 Mar;3(1):50-60. doi: 10.1016/j.jceh.2012.11.002. Epub 2012 Dec 1. PMID: 25755471; PMCID: PMC3940492.
8. Koch A, Trautwein C, Tacke F. Akutes Leberversagen [Acute liver failure]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2017 May;112(4):371-381. German. doi: 10.1007/s00063-017-0282-0. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28444411; PMCID: PMC7095934.
9. Grek A, Arasi L. Acute Liver Failure. *AACN Adv Crit Care*. 2016 Oct;27(4):420-429. doi: 10.4037/aacnacc2016324. PMID: 27959298.
10. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet*. 2010 Jul 17;376(9736):190-201. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60274-7. PMID: 20638564.

11. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021 Oct 9;398(10308):1359-1376. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34543610.
12. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019 Dec 15;100(12):759-770. PMID: 31845776.
13. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, Castaing D, Neuhaus P, Jamieson N, Salizzoni M, Pollard S, Lerut J, Paul A, Garcia-Valdecasas JC, Rodríguez FS, Burroughs A; All contributing centers (www.eltr.org); European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol*. 2012 Sep;57(3):675-88. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.015. Epub 2012 May 16. PMID: 22609307.
14. Ahmed A, Keeffe EB. Current indications and contraindications for liver transplantation. *Clin Liver Dis*. 2007 May;11(2):227-47. doi: 10.1016/j.cld.2007.04.008. PMID: 17606204.
15. Farkas, Stefan et al. "Overview of the indications and contraindications for liver transplantation." *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* vol. 4,5 a015602. 1 May. 2014, doi:10.1101/cshperspect.a015602
16. Grossi P. Liver transplantation in HIV-positive individuals: a new paradigm. *Transplant Proc*. 2003 May;35(3):1005-6. doi: 10.1016/s0041-1345(03)00247-1. PMID: 12947837.
17. Alqahtani SA. Update in liver transplantation. *Discov Med*. 2012 Aug;14(75):133-41. PMID: 22935210.
18. Gotthardt DN, Bruns H, Weiss KH, Schemmer P. Current strategies for immunosuppression following liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg*. 2014 Dec;399(8):981-8. doi: 10.1007/s00423-014-1191-9. Epub 2014 Apr 20. PMID: 24748543.
19. Nedredal GI, Picon RV, Chedid MF, Foss A. Immunosuppression in Liver Transplantation: State of the Art and Future Perspectives. *Curr Pharm Des*. 2020;26(28):3389-3401. doi: 10.2174/1381612826666200610183608. PMID: 32520679.

20. Gotthardt DN, Bruns H, Weiss KH, Schemmer P. Current strategies for immunosuppression following liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg.* 2014 Dec;399(8):981-8. doi: 10.1007/s00423-014-1191-9. Epub 2014 Apr 20. PMID: 24748543.
21. Azzi JR, Sayegh MH, Mallat SG. Calcineurin inhibitors: 40 years later, can't live without .. *J Immunol.* 2013 Dec 15;191(12):5785-91. doi: 10.4049/jimmunol.1390055. PMID: 24319282.
22. de Mare-Bredemeijer EL, Metselaar HJ. Optimization of the use of Calcineurin inhibitors in liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012 Feb;26(1):85-95. doi: 10.1016/j.bpg.2012.01.017. PMID: 22482528.
23. Farouk SS, Rein JL. The Many Faces of Calcineurin Inhibitor Toxicity- What the FK? *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020 Jan;27(1):56-66. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.006. PMID: 32147003; PMCID: PMC7080294.
24. Silvis NG. Antimetabolites and cytotoxic drugs. *Dermatol Clin.* 2001 Jan;19(1):105-18, viii-ix. doi: 10.1016/s0733-8635(05)70233-3. PMID: 11155576.
25. Gomollón F, García López S. Are we giving azathioprine too much time? *World J Gastroenterol.* 2008 Sep 28;14(36):5519-22. doi: 10.3748/wjg.14.5519. PMID: 18810769; PMCID: PMC2746338.
26. Di Maira T, Little EC, Berenguer M. Immunosuppression in liver transplant. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2020 Jun-Aug;46-47:101681. doi: 10.1016/j.bpg.2020.101681. Epub 2020 Sep 11. PMID: 33158467.
27. Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol.* 2001 Oct;33(4):289-94. doi: 10.1097/00004836-200110000-00006. PMID: 11588541.
28. Nguyen LS, Vautier M, Allenbach Y, Zahr N, Benveniste O, Funck-Brentano C, Salem JE. Sirolimus and mTOR Inhibitors: A Review of Side Effects and Specific Management in Solid Organ Transplantation. *Drug Saf.* 2019 Jul;42(7):813-825. doi: 10.1007/s40264-019-00810-9. PMID: 30868436.

29. Tan CK. Liver transplantation: late complications. *Transplant Proc.* 2000 Nov;32(7):1517-8. doi: 10.1016/s0041-1345(00)01333-6. PMID: 11119814.
30. Knechtle SJ. Rejection of the liver transplant. *Semin Gastrointest Dis.* 1998 Jul;9(3):126-35. PMID: 9700843.
31. Knechtle SJ, Kwun J. Unique aspects of rejection and tolerance in liver transplantation. *Semin Liver Dis.* 2009 Feb;29(1):91-101. doi: 10.1055/s-0029-1192058. Epub 2009 Feb 23. PMID: 19235662.
32. Neuberger J. Incidence, timing, and risk factors for acute and chronic rejection. *Liver Transpl Surg.* 1999 Jul;5(4 Suppl 1):S30-6. doi: 10.1053/JTLS005s00030. PMID: 10431015.
33. Matinlauri IH, Nurminen MM, Höckerstedt KA, Isoniemi HM. Changes in liver graft rejections over time. *Transplant Proc.* 2006 Oct;38(8):2663-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.07.032. PMID: 17098032.
34. van Hoek B, de Rooij BJ, Verspaget HW. Risk factors for infection after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012 Feb;26(1):61-72. doi: 10.1016/j.bpg.2012.01.004. PMID: 22482526.
35. Azhie A, Sheth P, Hammad A, Woo M, Bhat M. Metabolic Complications in Liver Transplantation Recipients: How We Can Optimize Long-Term Survival. *Liver Transpl.* 2021 Oct;27(10):1468-1478. doi: 10.1002/lt.26219. Epub 2021 Jul 31. PMID: 34165872.
36. Becchetti C, Dirchwolf M, Banz V, Dufour JF. Medical management of metabolic and cardiovascular complications after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2020 May 14;26(18):2138-2154. doi: 10.3748/wjg.v26.i18.2138. PMID: 32476781; PMCID: PMC7235200.
37. Gitto S, Falcini M, Marra F; MEDITRA Research Group. Metabolic Disorders After Liver Transplantation. *Metab Syndr Relat Disord.* 2021 Mar;19(2):65-69. doi: 10.1089/met.2020.0068. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33104408.
38. Meraz-Muñoz A, García-Juárez I. Chronic kidney disease in liver transplantation: Evaluation of kidney function. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2019 Jan-Mar;84(1):57-68. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rgmex.2018.07.002. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30612722.

39. Dong V, Nadim MK, Karvellas CJ. Post-Liver Transplant Acute Kidney Injury. *Liver Transpl.* 2021 Nov;27(11):1653-1664. doi: 10.1002/lt.26094. Epub 2021 Jun 29. PMID: 33963666.
40. Umbro I, Tinti F, Scalera I, Evison F, Gunson B, Sharif A, Ferguson J, Muiesan P, Mitterhofer AP. Acute kidney injury and post-reperfusion syndrome in liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2016 Nov 14;22(42):9314-9323. doi: 10.3748/wjg.v22.i42.9314. PMID: 27895419; PMCID: PMC5107695.
41. Burra P, Rodriguez-Castro KI. Neoplastic disease after liver transplantation: Focus on de novo neoplasms. *World J Gastroenterol.* 2015 Aug 7;21(29):8753-68. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8753. PMID: 26269665; PMCID: PMC4528018.
42. Burra P, Shalaby S, Zanetto A. Long-term care of transplant recipients: de novo neoplasms after liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2018 Apr;23(2):187-195. doi: 10.1097/MOT.0000000000000499. PMID: 29324517.
43. Mikulic D, Mrzljak A. Liver transplantation and aging. *World J Transplant.* 2020 Sep 18;10(9):256-266. doi: 10.5500/wjt.v10.i9.256. PMID: 32995320; PMCID: PMC7504190.
44. Gómez Gavara C, Esposito F, Gurusamy K, Salloum C, Lahat E, Feray C, Lim C, Azoulay D. Liver transplantation in elderly patients: a systematic review and first meta-analysis. *HPB (Oxford).* 2019 Jan;21(1):14-25. doi: 10.1016/j.hpb.2018.07.025. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30146227.
45. Paterno F, Wima K, Hoehn RS, Cuffy MC, Diwan TS, Woodle SE, Abbott DE, Shah SA. Use of Elderly Allografts in Liver Transplantation. *Transplantation.* 2016 Jan;100(1):153-8. doi: 10.1097/TP.0000000000000806. PMID: 26154390.
46. Levitsky J, Goldberg D, Smith AR, Mansfield SA, Gillespie BW, Merion RM, Lok AS, Levy G, Kulik L, Abecassis M, Shaked A. Acute Rejection Increases Risk of Graft Failure and Death in Recent Liver Transplant Recipients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Apr;15(4):584-593.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2016.07.035. Epub 2016 Aug 25. PMID: 27567694; PMCID: PMC5326609.

47. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus Infections of the Liver. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020 Jun;49(2):331-346. doi: 10.1016/j.gtc.2020.01.008. PMID: 32389366.
48. Andreasen PB, Reza Hosseini O, Møller DL, Wareham NE, Thomsen MT, Houmami R, Knudsen AD, Knudsen J, Kurtzhals JAL, Rostved AA, Pedersen CR, Rasmussen A, Nielsen SD. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in liver transplant recipients in an era of routine prophylaxis. *Immun Inflamm Dis.* 2022 Jan;10(1):93-100. doi: 10.1002/iid3.546. Epub 2021 Oct 29. PMID: 34713963; PMCID: PMC8669693.
49. Compagnoni S, Bruno EM, Madonia G, Cannizzaro M, Madonia S. Direct antiviral agents in hepatitis C virus related liver disease: Don't count the chickens before they're hatched. *World J Gastroenterol.* 2021 Jun 7;27(21):2771-2783. doi: 10.3748/wjg.v27.i21.2771. PMID: 34135553; PMCID: PMC8173378.
50. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol.* 2017 Dec;67(6):1298-1323. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.022. Epub 2017 Aug 10. PMID: 28802875.

10. Životopis

Rođen sam 8.4.1998. u Požegi gdje sam završio Osnovnu školu „Dobriša Cesarić“ te Gimnaziju Požega po programu prirodoslovno – matematičke gimnazije. 2016. godine upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. U akademskoj godini 2021./2022. bio sam demonstrator na katedri za Kliničku propedeutiku. Također, iste akademske godine sam bio demonstrator na kolegiju *History taking and physical examination* za studente medicine na engleskom jeziku. U srpnju 2022. godine pohađao sam dvodnevnu edukaciju iz hitne medicine u Pregradi pod organizacijom Zavoda za hitnu medicinu Krapinsko – zagorske županije.