

Prevenција krvarenja iz varikoziteta jednjaka

Blažević, Dominik

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:639472>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-24**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dominik Blažević

Prevenција krvarenja iz varikoziteta jednjaka

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Sestre milosrdnice pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Lucije Virović Jukić, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

POPIS KRATICA

NAFLD – nealkoholna bolest masne jetre, od eng. *nonalcoholic fatty liver disease*

ALT – alanin-aminotransferaza

AST – aspartat-aminotransferaza

INR – internacionalni normalizirani omjer

PV – protrombinsko vrijeme

APTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

UZV – ultrazvuk

HVPG – gradijent jetrenog venskog tlaka, od eng. *hepatic venous pressure gradient*

LSM – mjera tvrdoće jetre, od eng. *liver stiffness measurement*

SWE – elastografija posmičnih valova, od eng. *shear wave elastography*

GGT – gama-glutamiltranspeptidaza

EGD – ezofagogastroduodenoskopija

TIPS – transjugularni intrahepatični portosistemiški šant

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi, od eng. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*

GI – gastrointestinalni

Hb – hemoglobin

IV – intravenski

ELV – endoskopska ligacija varikoziteta

NSBB – neselektivni beta blokatori

HbsAg – hepatitis B površinski antigen

EUS – endoskopski ultrazvuk

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1.	UVOD	1
1.1.	Ciroza jetre.....	1
1.1.1.	Epidemiologija.....	1
1.1.2.	Etiologija.....	2
1.1.3.	Dijagnostika	2
1.2.	Sintetska funkcija jetre u cirozi i poremećaj zgrušavanja krvi.....	3
1.3.	Portalna hipertenzija	3
1.3.1.	Patogeneza	4
1.3.2.	Etiologija.....	4
1.3.3.	Komplikacije.....	5
1.3.3.1.	Ascites.....	6
1.3.3.2.	Spontani bakterijski peritonitis	6
1.3.3.3.	Hepatorenalni sindrom.....	6
1.3.3.4.	Jetrena encefalopatija.....	7
1.3.3.5.	Hipertenzivna gastropatija	7
1.3.3.6.	Stečeni portosistemske šantovi i varikoziteti jednjaka	7
1.4.	Dijagnostičke metode u cirozi jetre	8
1.4.1.	Neinvazivne metode.....	9
1.4.1.1.	Radiološke metode.....	9
1.4.1.2.	Elastografija jetre	10
1.4.1.3.	Serumski biomarkeri	11
1.4.2.	Invazivne metode	12
2.	VARIKOZITETI JEDNJAKA	13
2.1.	Epidemiologija.....	13
2.2.	Patofiziologija nastanka varikoziteta jednjaka i želuca.....	13
2.3.	Rizični čimbenici za nastanak krvarenja.....	15
2.3.1.	Portalna hipertenzija	15
2.3.2.	Endoskopija.....	16
2.3.3.	Child-Pugh klasifikacija.....	17

2.3.4.	Ostali rizični čimbenici	18
2.4.	Akutno krvarenje iz varikoziteta.....	18
2.4.1.	Liječenje akutnog krvarenja.....	19
2.4.1.1.	Opće terapijske mjere.....	19
2.4.1.2.	Vazoaktivni lijekovi	20
2.4.1.3.	Endoskopska terapija	20
2.4.1.4.	Preventivni TIPS	22
2.4.1.5.	Tamponada jednjaka	23
2.4.1.6.	Kirurške metode.....	23
3.	PREVENCIJA KRVARENJA IZ VARIKOZITETA	23
3.1.	Primarna prevencija	23
3.1.1.	Tradicionalni neselektivni beta blokatori.....	25
3.1.2.	Karvedilol	26
3.1.3.	Uloga endoskopskog ultrazvuka u prevenciji krvarenja	26
3.2.	Sekundarna prevencija	27
4.	PREVENCIJA NASTANKA VARIKOZITETA	28
4.1.	Prevencija nastanka i progresije bolesti jetre	28
4.2.	Neinvazivni probir na kronične bolesti jetre	29
4.3.	Liječenje osnovne bolesti jetre.....	29
5.	ZAKLJUČAK.....	31
6.	ZAHVALE	32
7.	LITERATURA	33
8.	ŽIVOTOPIS.....	40

Sažetak

Prevenција krvarenja iz varikoziteta jednjaka

Dominik Blažević

Krvarenje iz varikoziteta jednjaka hitno je stanje u gastroenterologiji i jedan od glavnih uzroka smrti u bolesnika s cirozom jetre. Krvarenje nastaje kao posljedica portalne hipertenzije kada postoji otpor u otjecanju krvi iz portalne vene u cirotičnoj jetri. Portalna hipertenzija dovodi do razvoja portosistemske kolateralne cirkulacije i nastanka varikoziteta jednjaka kako bi se smanjio tlak u portalnoj veni i preusmjerila krv u sustavnu cirkulaciju zaobilazeći jetru. Rast tlaka u konačnici rezultira rupturom varikoziteta s krvarenjem i mogućim smrtnim ishodom. Zlatni standard za dijagnostiku varikoziteta jednjaka i želuca je ezofagogastroduodenoskopija. Osim za dijagnostiku i liječenje akutnog krvarenja, endoskopija nam prema endoskopskim pokazateljima kao što su oblik, veličina i znakovi prijetećeg krvarenja varikoziteta, omogućava procjenu rizika od krvarenja i odabir načina liječenja. Akutno krvarenje je hitno stanje koje može rezultirati hemoragijskim šokom. Liječenje akutnog krvarenja uključuje endoskopsku terapiju, vazoaktivne lijekove, balonsku tamponadu, postavljanje transjugularnog intrahepatičnog portosistemskog šanta i kirurške metode. Razlikujemo primarnu i sekundarnu prevenciju krvarenja iz varikoziteta. Primarnoj prevenciji je cilj spriječiti nastanak prve epizode krvarenja, dok je sekundarnoj cilj spriječiti ponovno krvarenje. Primarna prevencija se temelji na monoterapiji neselektivnim beta blokatorima i karvedilolom ili endoskopskoj ligaciji varikoziteta, dok se u sekundarnoj prevenciji koristi kombinacija neselektivnih beta blokatora i endoskopske ligacije varikoziteta. Liječenjem i prevencijom krvarenja iz varikoziteta jednjaka poboljšavaju se mogućnosti preživljenja bolesnika s obzirom na visoku smrtnost koju nosi svaka epizoda krvarenja.

Ključne riječi: portalna hipertenzija, varikoziteti jednjaka, primarna prevencija, sekundarna prevencija, liječenje

Summary

Prevention of bleeding from esophageal varices

Dominik Blažević

Bleeding from esophageal varices is an emergency condition of the digestive system and one of the main causes of death in patients with liver cirrhosis. Bleeding occurs because of portal hypertension when there is resistance in the outflow of blood from the portal vein in the cirrhotic liver. The development of portosystemic collateral circulation occurs with the formation of esophageal varices in order to reduce the pressure in the portal vein and return the blood to the systemic circulation bypassing the cirrhotic liver. The increase in portal pressure eventually results in the rupture of the varices with a possible fatal outcome. Esophagogastroduodenoscopy represents the golden standard for the diagnosis of esophageal varices and variceal bleeding. According to the endoscopic indicators such as the shape, size and signs of bleeding varices, one can assess the risk of bleeding and choose the treatment method. Acute bleeding is an emergency that can result in hemorrhagic shock. Treatment of acute bleeding includes endoscopic therapy, vasoactive drugs, balloon tamponade, transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement and surgical methods. For patients with cirrhosis and portal hypertension there is a possibility for primary and secondary prevention of variceal bleeding. With primary prevention, the goal is to prevent the first episode of bleeding, while secondary aims to prevent rebleeding. Primary prevention is based on monotherapy with either non-selective beta-blockers or carvedilol, or endoscopic variceal ligation, while secondary prevention uses a combination of non-selective beta-blockers and endoscopic variceal ligation. Treatment and prevention of bleeding from esophageal varices improves survival of patients with liver cirrhosis and portal hypertension, since esophageal bleeding represents a medical condition with high mortality rate.

Key words: portal hypertension, esophageal varices, primary prevention, secondary prevention, treatment

1. UVOD

1.1. Ciroza jetre

Ciroza jetre završna je faza progresivne jetrene fibroze koja je obilježena poremećajem normalne strukture jetre i formiranjem regenerativnih čvorova okruženih gustim fibroznim tkivom. Nastaje kao rezultat različitih mehanizama ozljede jetre koje dovode do nekroinflamacije i fibrogeneze, a koja rezultira deformacijom jetrene vaskularne arhitekture, dovodeći do povećanog otpora portalnom protoku krvi i nastanka portalne hipertenzije, kao i jetrene sintetske disfunkcije. Klinički, ciroza se smatra završnom fazom bolesti s visokom stopom mortaliteta koja je najčešće posljedica dekompenzacije, odnosno komplikacija bolesti, ili razvoja hepatocelularnog karcinoma (1).

1.1.1. Epidemiologija

Ciroza je sve češći uzrok morbiditeta i mortaliteta u razvijenim zemljama. Ona je na 14. mjestu uzroka smrti odraslih u svijetu, ali na 4. mjestu u srednjoj Europi (1). U 2016. godini više od 40,000 Amerikanaca je umrlo od komplikacija povezanih s cirozom što je čini 12. vodećim uzrokom smrti u SAD-u (2). Prema posljednjem izvještaju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo za 2021. godinu, kronične bolesti jetre i ciroza su 10. uzrok smrti u Hrvatskoj i 10. uzrok kod muškaraca (3). Glavni uzroci ciroze u razvijenim zemljama su infekcija virusom hepatitisa C, zlouporaba alkohola i sve češće nealkoholna bolest masne jetre (1). Od pacijenata koji su bili izloženi virusu hepatitisa C (HCV), oko 70-80% razvije kronični hepatitis C, a od njih će oko 20-30% razviti cirozu tijekom 20-30 godina. Kod infekcije virusom hepatitisa B (HBV) samo 5% odraslih imunokompetentnih osoba razvije kronični hepatitis B, a oko 20% njih će razviti cirozu, ali postotak prelaska u kronični oblik je daleko veći u slučaju infekcije u novorođenačkoj i dojenačkoj (80-90%) i dječjoj dobi, gdje iznosi oko 30%. (4). Uz sve veću prevalenciju nealkoholne bolesti masne jetre (NAFLD) u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) procjenjuje se da će nealkoholni steatohepatitis, kao teži oblik NAFLD-a, postati vodeći uzrok ciroze u pacijenata koji čekaju transplantaciju jetre između 2025. i 2035. godine (2). Ciroza jetre dovodi do 1,03 milijuna smrti godišnje u cijelome

svijetu, 33 539 godišnje u SAD-u, 170 000 godišnje u Europi i gotovo 1000 smrti godišnje u Hrvatskoj (3).

1.1.2. Etiologija

Etiologija ciroze jetre razlikuje se geografski, s alkoholizmom, infekcijom kroničnim virusom hepatitisa C i NAFLD-om kao najčešćim uzrocima u zapadnim zemljama (5–7) dok je infekcija virusom hepatitisa B najčešći uzrok u supsaharskoj Africi i u većem dijelu Azije (1). Ostali manje učestali uzroci ciroze jetre su autoimunosne bolesti poput primarnog bilijarnog kolangitisa (raniji naziv primarna bilijarna ciroza, PBC), primarnog sklerozirajućeg kolangitisa (PSC) i autoimunskog hepatitisa (AIH), toksična oštećenja uzrokovana lijekovima i hereditarne bolesti: Wilsonova bolest, hemokromatoza i deficit α 1-antitripsina (8).

1.1.3. Dijagnostika

Većina bolesnika s kompenziranom cirozom ostaje asimptomatska. Kada se simptomi pojave, oni uključuju umor, slabost, gubitak apetita, nelagodu u desnom gornjem kvadrantu i neobjašnjen gubitak težine. Pacijenti mogu razviti simptome oštećene funkcije jetre kao što su žutica i jetrena encefalopatija ili komplikacije portalne hipertenzije uključujući ascites, periferne edeme i krvarenje iz varikoziteta, a česta je i pojava infekcija i sepse (1,2).

U ranoj kompenziranoj bolesti, laboratorijski nalazi mogu biti normalni, no slučajno povišeni jetreni enzimi alanin-aminotransferaza (ALT), aspartat-aminotransferaza (AST), alkalna fosfataza, gama-glutamil transferaza (GGT) ili dokaz bolesti jetre slikovnim metodama mogu potaknuti sumnju na kronično oštećenje jetre. Nalazi koji upućuju na cirozu uključuju nisku razinu albumina u serumu (ispod 35 g/L), trombocitopeniju (broj trombocita manji od $160 \times 10^9/L$), povišene vrijednosti aminotransferaza uz $AST/ALT > 1$, povišene vrijednosti bilirubina i produljeno protrombinsko vrijeme (PV) / povišen internacionalni normalizirani omjer (INR) (9).

Ultrazvučna dijagnostika, s obzirom na relativno nisku cijenu, dostupnost i nedostatak zračenja, korisna je metoda za dijagnosticiranje ciroze i njezinih komplikacija (splenomegalija, portalna hipertenzija, ascites, hepatocelularni karcinom), kao i za razlikovanje drugih bolesti jetre (npr. ekstrahepatična kolestaza) (10).

1.2. Sintetska funkcija jetre u cirozi i poremećaj zgrušavanja krvi

Jetra ima važnu ulogu u održavanju normalne hemostaze jer sintetizira prokoagulantne i antikoagulantne proteine, fibrinolitičke i antifibrinolitičke proteine i trombopoetin, a degradira aktivirane faktore koagulacije pa se kao posljedica toga u bolesnika s cirozom jetre javljaju značajni poremećaji hemostaze (11). Oštećenje jetre obilježeno je promjenama u svim fazama hemostaze uzrokovanim oštećenom jetrenom sintetskom funkcijom i portalnom hipertenzijom (12). Kronična bolest jetre, osobito u terminalnoj fazi, karakterizirana je kliničkim krvarenjem i smanjenom razinom većine prokoagulantnih faktora uz iznimku faktora VIII i von Willebrandovog faktora koji su povišeni. Snižene razine prokoagulansa su praćene sniženim razinama prirodnih antikoagulansa kao što su antitrombin i protein C (13). Ovo kompenzacijsko uravnoteženje faktora koagulacije omogućuje bolesniku s uznapredovalom bolešću jetre da bude u hipokoagulabilnom ili hiperkoagulabilnom stanju s neuobičajenim spontanom krvarenjem ili zgrušavanjem i ostane u relativno uravnoteženom stanju hemostaze (7,8).

1.3. Portalna hipertenzija

Portalna hipertenzija temeljni je uzrok većine komplikacija ciroze i posljedične smrtnosti (1). Nastaje najčešće kao posljedica ciroze, iako može nastati i zbog drugih razloga, a može uzrokovati krvarenje iz varikoznih vena, ascites i jetrenu encefalopatiju. Gradijent jetrenog venskog tlaka (HVPG, od engl. hepatic venous pressure gradient) zlatni je standard za mjerenje portalne hipertenzije, a također služi za stratifikaciji rizika, odabir liječenja i procjenu odgovora na liječenje (14). Prema najnovijem Baveno VII konsenzusu o portalnoj hipertenziji, vrijednosti HVPG > 5 mmHg ukazuju na sinusoidnu portalnu hipertenziju, dok je klinički značajna portalna hipertenzija

definirana kao HVPG ≥ 10 mmHg. U pacijenata s cirozom u sklopu nealkoholnog steatohepatitisa (NASH), klinički znakovi portalne hipertenzije mogu se javiti i kod HVPG < 10 mmHg. Prisutnost klinički značajne portalne hipertenzije (HVPG ≥ 10 mmHg) utječe i na ishod kirurškog liječenja te je povezana s većim rizikom dekompenzacije i mortaliteta u bolesnika s cirozom jetre kod kojih se vrši resekcija hepatocelularnog carcinoma (HCC), a vrijednosti HVPG ≥ 16 mmHg su povezane s povećanim rizikom kratkoročne smrtnosti nakon operacije (15).

1.3.1. Patogeneza

Portalna hipertenzija nastaje kao rezultat povećanja otpora ili protoka krvi u portalnom venskom sustavu. Kod ciroze jetre, kao najčešćeg uzroka portalne hipertenzije, dolazi do formiranja ožiljkastog tkiva i regenerativnih nodula koji dovode do povećanja vaskularnog otpora unutar jetre i posljedično portalne hipertenzije. Ove strukturne promjene se uočavaju u ranim stadijima ciroze i praćene su kompenzacijskom splahnličkom vazodilatacijom koja zauzvrat dovodi do povećanog portalnog protoka krvi koji još više pogoršava portalni tlak (16). Osim stalnih strukturnih promjena jetrenog parenhima u cirozi, zabilježena je još jedna dinamična i potencijalno reverzibilna komponenta koja uzrokuje i do 30% ukupnog povećanja intrahepatične vaskularne rezistencije (17). Ona nastaje kao rezultat pretjerane proizvodnje vazokonstriktora i smanjenog otpuštanja vazodilatatora u cirozi rezultirajući povećanim vaskularnim otporom u intrahepatičnim kapilarama (sinusoidama) (16).

1.3.2. Etiologija

Uzroci portalne hipertenzije mogu biti klasificirani prema njihovoj anatomske lokalizaciji na prehepatičnu, intrahepatičnu i posthepatičnu portalnu hipertenziju. Svako stanje koje ometa protok krvi ili otpor u portalnom venskom sustavu može dovesti do portalne hipertenzije (16). Ciroza ostaje najčešći uzrok u zapadnim zemljama, a na sve ostale etiologije otpada manje od 10% slučajeva (18).

Tablica 1. Etiologija portalne hipertenzije, modificirano prema Simonetto DA i sur., Mayo Clin

Proc. 2019. (16)

Prehepatična	Intrahepatična			Posthepatična
	Presinusoidalna	Sinusoidalna	Postsinusoidalna	
Portalna venska tromboza	Shistosomijaza	Ciroza	Veno-okluzivna bolest jetre	Budd-Chiarijev sindrom
Arterio-venska fistula	Nodularna regenerativna hiperplazija	Akutni hepatitis/alkoholni hepatitis	Sinusoidalni opstruktivni sindrom	Kongestivno zatajenje srca
	Kolangiopatija	Akutna masna jetra u trudnoći		
	Metastaze u jetri	Amiloidoza		
	Sarkoidoza	Mastocitoza		
	Amiloidoza	Gaucherova bolest		
	Policistična bolest jetre			
	Kongenitalna fibroza jetre			

1.3.3. Komplikacije

Kliničke komplikacije portalne hipertenzije su mnogobrojne i povezane su s visokim morbiditetom i mortalitetom, a uključuju ascites, multiple stečene portosistemske šantove i varikozno krvarenje, jetrenu encefalopatiju, hipertenzivnu gastropatiju, spontani bakterijski peritonitis i hepatorenalni sindrom (19,20).

1.3.3.1. Ascites

Ascites predstavlja patološko nakupljanje tekućine u peritonealnoj šupljini, a nastaje kao rezultat klinički značajne portalne hipertenzije i ekspanzije volumena plazme. Vazodilatacija koja se javlja u splahnhičkoj i sistemske arterijske cirkulaciji dovodi do smanjenja efektivnog volumena arterijske krvi što zauzvrat potiče aktivaciju mehanizama zadržavanja natrija i vode (renin-angiotenzin-aldosteron sustav (RAAS), simpatički sustav i oslobađanje antidiuretskog hormona) (16). Ascites je često prisutan simptom u bolesnika s portalnom hipertenzijom, a očituje se abdominalnom distenzijom koja se može otkriti fizikalnim pregledom, a potvrđuje se ultrazvučnim pregledom (21).

1.3.3.2. Spontani bakterijski peritonitis

Spontani bakterijski peritonitis se definira kao bakterijska infekcija ascitesa u odsutnosti intraabdominalnog uzroka infekcije. Često se javlja kao komplikacija u pacijenata s cirozom jetre pa bi se iz tog razloga dijagnostička paracenteza trebala učiniti u svih bolesnika s ascitesom i sumnjom na spontani bakterijski peritonitis. Konačna dijagnoza zahtijeva analizu ascitesa te prisutnost > 250 polimorfonuklearnih neutrofila u mm^3 (22). Mnogi pacijenti su asimptomatski, ali se može javiti abdominalna bol, vrućica i dijareja (23). Javlja se u 8-30% hospitaliziranih pacijenata s cirozom jetre i ascitesom, a ako se ne liječi povezuje se sa mortalitetom od 20-40% (24).

1.3.3.3. Hepatorenalni sindrom

Hepatorenalni sindrom definiran je značajnim smanjenjem bubrežne funkcije u bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre kompliciranom ascitesom, a u odsutnosti drugih uzroka oštećenja bubrega (20). Ovaj sindrom je oblik reverzibilnog zatajenja bubrega koji nastaje kao posljedica značajne renalne vazokonstrikcije zbog djelovanja angiotenzina, noradrenalina i antidiuretskog hormona koji se oslobađaju kao odgovor na splahnhičku vazodilataciju (25). Kliničku sliku karakterizira oligurija, nisko izlučivanje natrija urinom (< 20 mmol) i hiponatremija (26).

1.3.3.4. Jetrena encefalopatija

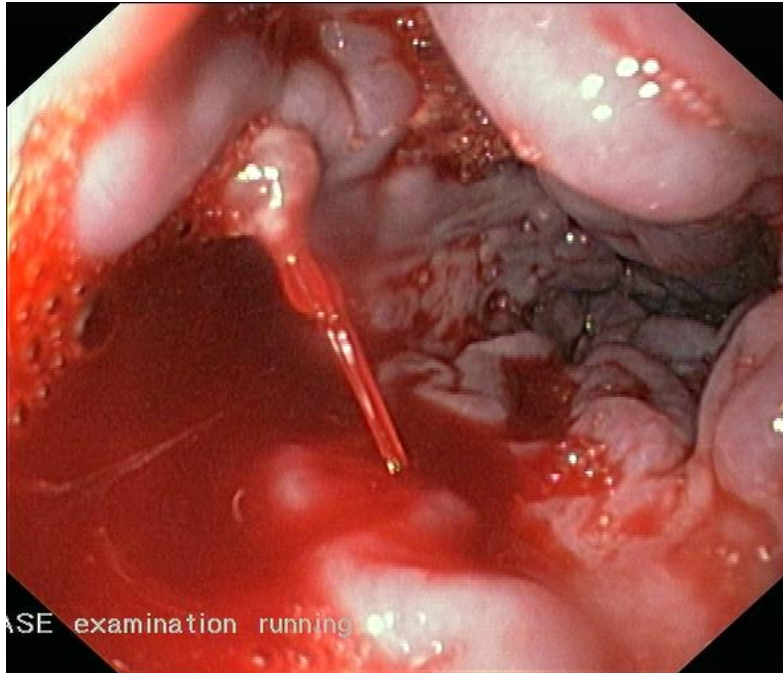
Jetrena encefalopatija je neuropsihijatrijska komplikacija portalne hipertenzije koja nastaje nakon razvijanja kolateralnih krvnih žila i opstrukcije protoka krvi kroz jetru pa neuroaktivni peptidi direktno odlaze u sistemsku cirkulaciju zaobilazeći detoksikaciju u jetri (20). Amonijak koji primarno nastaje razgradnjom proteina djelovanjem bakterija u kolonu jedan je od najvažnijih otrova. Višak amonijaka u krvi prodire krvno-moždanu barijeru i uzrokuje disfunkciju neurona nepoznatim mehanizmom (23).. Težina kliničke slike varira od blagih promjena u raspoloženju do kome (20).

1.3.3.5. Hipertenzivna gastropatija

Portalnu hipertenzivnu gastropatiju karakterizira mukozno i submukozno proširenje kapilara u odsutnosti upale (23). Endoskopski sluznica poprima karakteristični mozaični uzorak koji podsjeća na „zmijsku kožu“ (27). Rijetko se prezentira akutnim gastrointestinalnim krvarenjem, ali može biti uzrokom kronične anemije u cirozi (28).

1.3.3.6. Stečeni portosistemski šantovi i varikoziteti jednjaka

Kako se u portalnoj hipertenziji HVPG povećava iznad 12 mmHg, stečeni portosistemski šantovi se razvijaju iz otvora embrionalnih krvnih žila između portalne vaskulature te gornje i donje šuplje vene. U početku krvni protok kroz novootvorene šantove može smanjiti tlak u portalnoj veni, ali paralelno povećanje portalnog protoka krvi uslijed splanhničke vazodilatacije naposljetku vraća portalnu hipertenziju. Svi oblici portalne hipertenzije mogu dovesti do portosistemskih šantova osim posthepatične kod koje ne postoji gradijent tlaka između portalne i sistemske cirkulacije (HVPG je normalan) (23). Uobičajeno mjesto nastanka portosistemskih šantova je između portalne vene i submukoznih žila jednjaka (29). Ovi šantovi se nazivaju varikoziteti jednjaka i oni su skloni rupturi i krvarenju, a bitan su uzrok morbiditeta u ljudi s portalnom hipertenzijom (23).



Slika 1. Krvarenje iz varikoziteta. Slika iz arhiva Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju KBC "Sestre milosrdnice"

1.4. Dijagnostičke metode u cirozi jetre

Praćenje i evaluacija ciroze jetre tradicionalno se izvodila biopsijom jetre, no posljednjih 20 godina uočilo se da taj zlatni standard nije savršen (10). Biopsija jetre je invazivna i neprecizna metoda s brojnim nedostacima. Donosi mali, ali određeni rizik od komplikacija, sklona je varijabilnosti procjene stadija fibroze ovisno o veličini biopsije, lokalizaciji i tumačenju patologa. Kako bi se prevladala ograničenja biopsije jetre, istraženo je i uvedeno niz neinvazivnih tehnika za procjenu prisutnosti i težine ciroze (30). Neinvazivne tehnike bolje se podnose, sigurnije su, prihvatljivije pacijentu i mogu se više puta ponavljati, a većina je mnogo jeftinija od biopsije jetre i eliminiraju rizik od periproceduralnih komplikacija (10,30).

1.4.1. Neinvazivne metode

Neinvazivne metode dijagnoze ciroze mogu biti radiološke ili serumske. Radiološke tehnike temelje se na ultrazvuku, magnetskoj rezonanci i elastografiji jetre. Serumski biomarkeri također su razvijeni, a dijele se na indirektni i direktne. Indirektni biomarkeri odražavaju funkciju jetre koja propada pojavom ciroze, a izravni odražavaju promet izvanstaničnog matriksa i molekule uključene u fibrogenezu jetre. U konačnici, radiološki i serumski markeri fibroze dobro koreliraju s rezultatima biopsije, osobito u isključenju ciroze pa su klinički korisni jer mogu izbjeći nepotrebnu biopsiju u mnogim slučajevima (30).

1.4.1.1. Radiološke metode

Ultrazvuk je često korištena neinvazivna metoda u dijagnostici ciroze. Procjena progresije fibroze u cirozu u pacijenata s kroničnom bolesti jetre temelji se na karakterističnim ultrazvučnim promjenama kao što je grub ili nodularni izgled parenhima, hepatomegalija i hipertrofija lobusa kaudatusa (31). Ultrazvučno se također može detektirati brzina protoka portalne krvi, obrat smjera protoka, ascites, splenomegalija i portalna hipertenzija mjerenjem promjera portalne vene (32).

CT (kompjutorizirana tomografija) je korisna metoda jer daje sliku cijelog abdomena pa se lako mogu identificirati mali varikoziteti na različitim tipičnim mjestima, kao i hepatocelularni karcinom, ali CT ne predstavlja metodu izbora u dijagnostici ciroze (30).

Magnetska rezonanca detektira promjene u kretanju vode difuzijskim tehnikama u fibrozno promijenjenom jetrenom tkivu koji dovodi do ekspanzije prostora izvanstanične tekućine i ograničenog kretanja vode. Na temelju kombinacije tri parametra (difuzijski koeficijent, „time to peak“ vrijeme i distribucijski volumen) pokazala se osjetljivost od 85%, a specifičnost od 100% za dijagnozu ciroze jetre (33).

1.4.1.2. Elastografija jetre

Tranzijentna elastografija (FibroScan) je neinvazivna metoda koja se koristi za procjenu fibroze jetre u bolesnika s kroničnom bolešću jetre mjerenjem njezine tvrdoće. Može se brzo i jednostavno izvesti uz krevet bolesnika ili u ambulanti uz dobru reproducibilnost rezultata.

FibroScan je široko rasprostranjena metoda za ranu dijagnozu ciroze i evaluaciju portalne hipertenzije (34). FibroScan radi na principu odašiljanja mehaničkih posmičnih valova (eng. *shear waves*) putem odašiljača u sondi koji propagiraju kroz tkivo, a brzina valova se zatim pretvara u mjeru tvrdoće jetre (LSM, od eng. *liver stiffness measurement*) u kilopaskalima (kPa) prema Hookeovom zakonu (35). Brzina valova je direktno povezana s tvrdoćom tkiva pa tako što je tvrđe tkivo brža je propagacija valova (36). Prema Baveno VII konsenzusu o portalnoj hipertenziji, vrijednost LSM < 10 kPa u odsutnosti drugih kliničkih i slikovnih znakova isključuje kompenziranu uznapredovalu kroničnu bolest jetre, vrijednost između 10 i 15 kPa upućuje na moguću dijagnozu, a vrijednost iznad 15 kPa značajno upućuje na dijagnozu bolesti. Također vrijednost LSM ≤ 15 kPa na FibroScanu zajedno s brojem trombocita ≥ 150 x 10⁹/L isključuje klinički značajnu portalnu hipertenziju (osjetljivost i negativna prediktivna vrijednost > 90%) (15).

Elastografija posmičnih valova (SWE, od eng. *shear wave elastography*) je metoda koja prilagođava ultrazvučnu sliku za dobivanje mjere tvrdoće jetre (LSM). Osoba koja obavlja pregled korištenjem B-moda (2D moda) prikaza pronalazi područje bez velikih vaskularnih struktura kroz koju se odašilju posmični valovi koji se detektiraju. Na temelju mjerenja brzine valova i njezinog pretvaranja u LSM softverski se konstruira karta boja koja predstavlja izmjerene LSM vrijednosti superponirane na B-mod ultrazvučne slike unutar područja od interesa (37).

ARFI elastografija (od eng. *acoustic radiation force impulse*) je integrirana u konvencionalni ultrazvuk. Slično kao i kod SWE, liječnik koji obavlja pregled mora definirati veliko područje bez krvnih žila korištenjem B-moda snimanja u koje se onda odašilju akustični pulsevi što rezultira stvaranjem posmičnih valova koji se detektiraju (35).

1.4.1.3. Serumski biomarkeri

Većina serumskih markera su enzimi koji se mjere u rutinskim laboratorijskim testovima, ali nisu specifični za jetru nego se oslobađaju i prilikom upale ili ozljede drugih tkiva. Za kliničku primjenu su uspostavljene kombinacije biomarkera i markerskih panela koji su korisni za isključenje uznapredovale fibroze i ciroze, ali ne raspoznaju dobro početne stadije fibroze (10).

APRI (od eng. *AST-Platelet Ratio Index*) je jednostavan i lako dostupan panel biomarkera za procjenu fibroze. Njegove vrijednosti rastu kada fibrozom uzrokovana portalna hipertenzija dovodi do pada broja trombocita (30). U meta-analizi 18 studija, APRI > 2 je imao specifičnost od 94% za dijagnozu ciroze, a osjetljivost od 48% (38). Izračunava se na način:

$$\text{APRI} = \text{AST} / \text{gornja granica normale} \times 100 / \text{broj trombocita}$$

FIB-4 je panel biomarkera nastao kombinacijom četiri jednostavna parametra: AST, ALT, dob i broj trombocita (10). Izračunava se prema formuli:

$$\text{FIB-4 index} = [\text{dob (godine)} \times \text{AST (IU/L)}] / [\text{broj trombocita (10}^9\text{/L)} \times \text{ALT (IU/L)}]^{1/2}$$

FibroTest je komercijalni panel koji obuhvaća kombinaciju pet serumskih biokemijskih markera koji su promijenjeni u fibrozi jetre (α 2-makroglobulin, apolipoprotein A1, haptoglobin, gama-glutamyltranspeptidaza (GGT), bilirubin) uz dva klinička parametra, a to su dob i spol (30,39). Njegov rezultat korelira sa stupnjem ozljede jetre, a može biti i pod utjecajem akutne upale koje dovodi do porasta α 2-makroglobulina i haptoglobina (40).

NAFLD Fibrosis Score (NFS) uključuje podatke o dijabetesu, AST, ALT, broju trombocita, koncentraciji albumina, dobi i indeksu tjelesne mase (41).

Fibroindex se sastoji od broja trombocita, AST-a i GGT-a (30).

1.4.2. Invazivne metode

Invazivne metode za potvrdu uznapredovale kronične bolesti jetre uključuju biopsiju jetre, zatim endoskopiju za prikaz gastroezofagealnih vena i mjerenje HVPG-a za prisutnost klinički značajne portalne hipertenzije (19).

Biopsija jetre je tradicionalno zlatni standard za određivanje stadija fibroze i dijagnozu ciroze. Pod lokalnom anestezijom dobiva se perkutanom putem uzorak jetrenog tkiva koji se patohistološki analizira. U slučaju teško oštećene koagulacije, uzorak je moguće dobiti i transjugularnim pristupom, a u novije vrijeme biopsiju je moguće napraviti i pod kontrolom endoskopskog ultrazvuka. Postoji nekoliko sustava bodovanja za stupnjevanje stadija fibroze. Najpoznatiji su METAVIR i Ishak sustavi klasifikacije. METAVIR bodovni sustav ocjenjuje fibrozu na skali od pet stupnjeva pri čemu F0 označava da nema fibroze, a F4 označava prisutnost ciroze. Smatra se da pacijenti s F2 ili višim stadijem imaju značajnu fibrozu, a pacijenti s F3 ili višim stadijem imaju uznapredovalu fibrozu. Ishakov sustav koristi skalu od sedam stupnjeva pri čemu F0 označava da nema fibroze, F5 je nepotpuna ciroza, a F6 je definitivna ciroza. Mnogi čimbenici utječu na preciznost određivanja stadija fibroze tijekom biopsije jetre poput veličine bioptičkog uzorka, lokalizacije, etiologije i interpretacije patologa (30).

Ezofagogastroduodenoskopija (EGD) se smatra zlatnim standardom za dijagnozu gastroezofagealnih varikoziteta i krvarenja iz varikoziteta (42). Prema smjernicama Europskog društva za bolesti jetre (EASL) budući da se smatraju visokorizičnima, kod pacijenata kod kojih se razvije dekompenzacija ciroze treba učiniti EGD radi probira na gastroezofagealne varikozitete, osim ako su prethodno dijagnosticirani i liječeni. Prilikom EGD potrebno je zabilježiti prisutnost varikoziteta, njihovu veličinu i znakove krvarenja (tzv. „red wale marks“). U pacijenata bez pronađenih varikoziteta prilikom EGD-a kod kojih etiološki faktori perzistiraju ili dekompenzacija napreduje potrebno je ponoviti EGD svake godine (43). Prema Baveno VII konsenzusu pacijenti s kompenziranom cirozom koji nisu kandidati za neselektivne beta blokatore zbog kontraindikacije ili intolerancije radi prevencije dekompenzacije trebaju napraviti EGD za probir na postojanje varikoziteta ako je LSM ≥ 20 kPa dobiven tranzijentnom elastografijom ili ako je broj trombocita $\leq 150 \times 10^9/L$ (15).

Gradijent jetrenog venskog tlaka (HVPG) je zlatni standard za mjerenje portalne hipertenzije, uobičajenog uzroka za po život opasnih stanja poput krvarenja iz varikoznih vena i jetrene encefalopatije (14).

2. VARIKOZITETI JEDNJAKA

2.1. Epidemiologija

Krvarenje iz varikoziteta jednjaka ozbiljna je komplikacija ciroze jetre i portalne hipertenzije. Varikoziteti jednjaka mogu se uočiti u do dvije trećine bolesnika s cirozom jetre s godišnjom stopom incidencije od 8% do 10%, a stopa progresije do velikih varikoziteta iznosi 10%-12% godišnje (44). Varikoziteti jednjaka su prisutni u oko 50% pacijenata s cirozom, dok se varikoziteti želuca pojavljuju u 20% pacijenata, u izolaciji ili u kombinaciji s varikozitetima jednjaka (45). Kod kompenzirane ciroze prisutni su u 30-40% slučajeva sa značajnim povećanjem učestalosti kod dekompenzirane ciroze s prevalencijom od 85% (46). Usprkos značajnom poboljšanju prognoze krvarenja iz varikoziteta zbog napretka u dijagnostici i terapijskim mogućnostima zbrinjavanja, stopa smrtnosti je i dalje visoka sa šestotjednom stopom mortaliteta od akutnog krvarenja u rasponu od 15% do 25% (47,48). Unatoč primjeni terapije zlatnog standarda, 10%-15% bolesnika s akutnim krvarenjem iz varikoziteta doživi neuspjeh liječenja, 21% ponovno prokrvari, a 24% umre tijekom prvih 6 tjedana (49).

2.2. Patofiziologija nastanka varikoziteta jednjaka i želuca

Varikoziteti jednjaka su dilatirane submukozne vene jednjaka koje povezuju portalnu i sistemsku cirkulaciju. Nastaju kao posljedica portalne hipertenzije koja je najčešće rezultat ciroze jetre. Portalnom venom cirkulira preko 1500 mL/min krvi i bilo kakva opstrukcija može rezultirati povećanim tlakom u portalnoj veni (50). Portalna hipertenzija nastaje kao rezultat povećanja otpora ili protoka krvi u portalnom venskom sustavu. Patofiziološki mehanizam nastanka portalne hipertenzije uključuje formiranje ožiljkastog tkiva i regenerativnih nodula u cirozi jetre s

posljedičnim nastankom portalne hipertenzije (16). Ove promjene praćene su kompenzacijskom splahnničkom vazodilatacijom koja dovodi do retencije soli i vode. Uslijed nastale ekspanzije volumena plazme i smanjenja periferne rezistencije nastaje hiperdinamička cirkulacija s povećanim protokom krvi kroz portalnu cirkulaciju što dodatno doprinosi razvoju portalne hipertenzije. Nadalje dolazi do intrahepatične endotelne disfunkcije sinusoida jetre uslijed neravnoteže u proizvodnji vazodilatatora poput NO i vazokonstriktora endotelina u korist portalne hipertenzije (51).

Portalna hipertenzija dovodi do razvoja portosistemskog kolateralnog protoka krvi kako bi se smanjio pritisak u portalnoj veni (16). Portosistemske kolaterale preusmjeravaju krv iz portalnog venskog sustava u donju i gornju šuplju venu (50). Klinički najvažnije mjesto kolateralnog protoka su gastroezofagealne kolaterale unutar sluznice proksimalnog dijela želuca i distalnog jednjaka koje se ulijevaju u venu azygos što dovodi do razvoja gastroezofagealnih varikoziteta (16,50). Varikoziteti jednjaka pojavljuju se i počinju krvariti kod HVPG > 12 mmHg (51). Uslijed njihovog povećanja može doći do rupture i opsežnog krvarenja sa smrtnim ishodom. Krvarenje iz varikoziteta jednjaka treći je najčešći uzrok krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava nakon krvarenja iz duodenalnih i želučanih ulkusa (50).

Ruptura varikoznih vena definirana je modificiranim Laplaceovim zakonom koji opisuje napetost stijenke koja može biti prediktor rupture varikoziteta (52). Povećanje napetosti stijenke rezultat je povećanog intravarikoznog tlaka, povećanog promjera varikoziteta i smanjene debljine stijenke. Debljina stijenke može se procijeniti endoskopski prema prisutnosti znakova koji upućuju na slabost stijenke i prethodna krvarenja („red wale marks“) (51). Varikoziteti jednjaka koji strše u lumen imaju manje potpornog tkiva, veći su i stoga imaju veću napetost stijenke i sklonost rupturi nego varikoziteti koji su čvrsto usađeni u tkivo. Promjena hemodinamskih i lokalnih čimbenika u jednadžbi napetosti stijenke može pomoći u sprječavanju rupture. Snižavanje portalnog tlaka jatrogenim dekompresijskim šantovima ili farmakološkim pripravcima dovodi do smanjenja transmuralnog tlaka, polumjera varikoziteta i napetosti stijenke. Stvaranje potpornog ožiljnog tkiva postupkom skleroterapije dovodi do jačanja stijenke, smanjenja napetosti i nižeg rizika od krvarenja (52). Ruptura varikoziteta često se pronalazi na mjestu gastroezofagealnog spoja gdje su varikoziteti smješteni jako površno i stoga imaju stanjene stijenke (51).

Modificiran Laplaceov zakon za napetost stijenke varikoziteta (52):

$$T \text{ (napetost stijenke)} = \frac{TP \text{ (transmuralni tlak)} \times r \text{ (promjer stijenke)}}{w \text{ (debljina stijenke)}}$$

2.3. Rizični čimbenici za nastanak krvarenja

Rizični čimbenici za nastanak krvarenja iz varikoziteta jednjaka jesu (45):

- Portalna hipertenzija
- Endoskopski nalaz
- Child-Pugh klasifikacija
- Ostali čimbenici rizika

2.3.1. Portalna hipertenzija

Varikoziteti jednjaka i želuca nastaju kao direktna posljedica portalne hipertenzije. Ona je obilježena povećanim otporom i povećanim protokom krvi kroz portalni venski sustav s formiranjem kolateralne cirkulacije (45). Gradijent jetrenog venskog tlaka (HVPG) koristi se za mjerenje portalne hipertenzije i za procjenu komplikacija u bolesnika s cirozom jetre (53). Varikoziteti se razvijaju pri HVPG od 10-12 mmHg uz pojavu krvarenja pri HVPG > 12 mmHg (51,53). HVPG > 20 mmHg koji je izmjeren rano značajan je prognostički pokazatelj neuspjeha u kontroli krvarećih varikoziteta i u takvim okolnostima postavljanje ranog transjugularnog intrahepatičnog portosistemskog šanta (TIPS) značajno smanjuje mortalitet (60). Smanjenje HVPG-a na 12 mmHg ili za najmanje 20% od početnih vrijednosti bilo je povezano sa zanemarivim rizikom od ponovnog krvarenja (54). Suprotno, pacijenti koji ne postignu predložene ciljeve smanjenja HVPG-a imaju visok rizik od ponovnog krvarenja unatoč endoskopskoj ligaciji i u konačnici mogu zahtijevati TIPS ili transplantaciju jetre (53).

2.3.2. Endoskopija

Varikozno krvarenje može se predvidjeti i endoskopskim pokazateljima koji se mogu podijeliti u četiri kategorije (55):

- Temeljna boja (fundamental color)
- Znak crvene boje (red color sign)
- Oblik
- Lokacija

Prve dvije kategorije obilježavaju boju varikoziteta: znak crvene boje („red color sign“) odnosi se na proširene male krvne žile ili mikroteleangiektazije na površini varikoziteta koje se dijele na prisutnost modrice („red wale marking“), crvene točke („cherry red spot“), crvene izdignute pjege („hematocystic spot“) i difuznog crvenila („diffuse redness“); temeljna boja (fundamental color) se dijeli na bijelu i plavu. Treća kategorija opisuje oblik varikoziteta i uključuje tri skupine: mali ravni varikoziteti; uvećani izvijugani varikoziteti koji zauzimaju manje od trećine lumena jednjaka; i veliki izvijugani varikoziteti koji zauzimaju više od trećine lumena jednjaka. Četvrta kategorija opisuje lokaciju varikoziteta koja može biti: locus inferior (donja trećina jednjaka), locus medialis (jedna trećina ispod bifurkacije traheje) i locus superior (jedna trećina iznad bifurkacije traheje).

Kod negativnog znaka crvene boje, krvarenje je bilo dokazano u samo 9,1% pacijenata za razliku od krvarenja u 58,7% pacijenata s pozitivnim znakom crvene boje ($p < 0.001$). Nadalje, stopa krvarenja ovisila je o prisutnosti i intenzitetu modrice i crvene točke na varikozitetu („red wale marking“ i „cherry red spot“) gdje je stopa krvarenja u skupini A (oba znaka negativna ili blaga) iznosila 17,4%, a u skupini B (oba znaka umjerena ili teška) iznosila je 75,7% ($p < 0.001$). Stopa krvarenja ovisila je i o temeljnoj boji (fundamental color) gdje je stopa krvarenja iz plavih varikoziteta iznosila 79,4%, a iz bijelih 45,7% ($p < 0.001$). Stopa krvarenja prema obliku varikoziteta iznosila je 15,0% za ravne varikozitete (F1), 31,8% za uvećane izvijugane varikozitete (F2) i 67,6% za najveće varikozitete (F3); stoga se zaključuje da što su varikoziteti veći to je veća i stopa krvarenja. U kategoriji lokacije varikoziteta nije se dokazala statistička razlika u stopi krvarenja iz pojedinih lokacija pa zaključno sama lokacija ne može pomoći u predviđanju rizika od krvarenja (55).

2.3.3. Child-Pugh klasifikacija

Child-Pugh klasifikacija koristi se za procjenu težine bolesti jetre i prognoze bolesnika s cirozom (56). Child i Turcotte (57) objavili su je 1964. godine kako bi procijenili operativni rizik u bolesnika s cirozom jetre koji su se oporavljali od krvarenja iz varikoziteta nakon kirurške operacije postavljanja portosistemskog šanta. Klasifikacija je uključivala pet varijabli: ascites, encefalopatiju, nutritivni status, serumski bilirubin i albumin. Pacijenti su klasificirani u kategoriju A s najboljom prognozom, kategoriju B s umjerenom i kategoriju C s lošijom prognozom.

U 1973. godini Pugh et al. (58) modificirali su klasifikaciju za pacijente koji su pristupili kirurškoj transekciji varikoziteta jednjaka. Zamijenili su nutritivni status s protrombinskim vremenom (PV) i uveli sustav bodovanja od 1 do 3 za svaku varijablu. Naknadno se ova klasifikacija općenito počinje koristiti za predviđanje ishoda operacije u bolesnika s cirozom jetre, kao i za razlikovanje kompenzirane od dekompenzirane bolesti (59).

Prevalencija varikoziteta jednjaka raste s težinom bolesti jetre u Child-Pugh klasifikaciji (kategorija A 42%, kategorija B 71%, kategorija C 76%) (60).

Tablica 2. Child-Pugh klasifikacija ciroze jetre (62)

	Child-Pugh klasifikacija		
	1 bod	2 boda	3 boda
Ascites	Nema	Blagi	Umjereni do teški
Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	< 34	34-51	> 51
Albumin (g/L)	> 35	28-35	<28

INR	< 1.7	1.7-2.3	> 2.3
Jetrena encefalopatija	Nema	Stupanj I-II	Stupanj III-IV

Kategorija A (5-6 bodova), kategorija B (7-9 bodova) i kategorija C (10-15 bodova)

2.3.4. Ostali rizični čimbenici

Antiulkusna terapija koja uključuje H₂ blokatore i inhibitore protonske pumpe (IPP) može povećati pH želuca, stimulirati agregaciju trombocita i stvaranje fibrinskih ugrušaka te spriječiti ili razgraditi rane krvne ugruške. Ove vrste lijekova su stoga korisne za zaustavljanje krvarenja i sprječavanje ponovnog krvarenja. Krvareći varikoziteti jednjaka nisu povezani s korištenjem antiulkusnih lijekova ili nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID-a). Međutim, u pacijenata s krvarenjem iz varikoziteta želuca, povremena uporaba oralnog NSAID-a važan je korak koji dovodi do krvarenja iz varikoziteta, pogotovo iz varikoziteta fundusa želuca, čak i ako je sluznica zaštićena antiulkusnim lijekovima. Konzumacija alkohola, konstipacija, povraćanje i jak kašalj mogu ubrzati rupturu varikoziteta jednjaka (45).

2.4. Akutno krvarenje iz varikoziteta

Krvarenje iz gornjeg probavnog sustava čini 75% svih slučajeva akutnog gastrointestinalnog (GI) krvarenja, a označava gubitak krvi iz GI trakta iznad Treitzovog ligamenta. Može se očitovati kao hematemeza koja može biti žarko crvene boje ili poput „taloga crne kave“, hematohezija ili melena. Pacijenti također mogu imati simptome uslijed gubitka krvi poput umora, slabosti i epizoda sinkope. Najčešća etiologija krvarenja iz gornjeg GI trakta su peptički ulkusi (40-50%), erozivni ezofagitis (11%), duodenitis (10%), Mallory-Weiss sindrom (5%-15%) i vaskularne malformacije (5%), dok su varikoziteti uzrokom krvarenja u 5%-30% (61). Akutno krvarenje iz rupturiranih varikoziteta jednjaka hitno je medicinsko stanje sa šestotjednom stopom mortaliteta od približno 15%, osobito u bolesnika s teško narušenom funkcijom jetre (Child-Pugh C) (62).

Krvarenje iz varikoziteta se tipično prezentira bezbolnom hematemezom bez napora (16). U mnogim slučajevima smrt ne nastupa zbog krvarenja, već zbog infekcija, hepatorenalnog sindroma i zatajenja jetre potenciranih epizodom krvarenja (62).

2.4.1. Liječenje akutnog krvarenja

Akutno krvarenje iz varikoziteta hitno je medicinsko stanje koje zahtijeva brzu intervenciju. Osnovni ciljevi liječenja su kontrola aktivnog krvarenja, prevencija ponovnog krvarenja i smanjenje stope ranog mortaliteta. Sve bolesnike s krvarenjem treba agresivno resuscitirati, postići hemodinamsku stabilnost i zaštititi dišni put od aspiracije koja može biti po život opasna. Elektivna intubacija se čvrsto preporuča kod svakog bolesnika s neurološkim poremećajem, izmijenjenim mentalnim statusom i respiratornim poremećajem ili kod otežane sedacije (63). Mjere koje se koriste za kontrolu akutnog krvarenja uključuju vazoaktivne lijekove, endoskopsku terapiju, balonsku tamponadu, TIPS i rijetko transekciju jednjaka (64).

2.4.1.1. Opće terapijske mjere

Mjere reanimacije uključuju klasičan ABC pristup za osiguranje dišnog puta, disanja i cirkulacije uz nadoknadu tekućine za postizanje hemodinamske stabilnosti i za održavanje odgovarajuće oksigenacije tkiva. Zaštita dišnog puta endotrahealnom intubacijom nužna je u pacijenata bez svijesti ili u onih s teškim krvarenjem (hematemezom) prije endoskopije kako bi se spriječila aspiracija u dišne puteve (62). Transfuzije eritrocita se trebaju primjenjivati ograničeno za postizanje ciljnih vrijednosti hemoglobina od 70 g/L jer manje restriktivna politika (ciljni Hb > 90g/L) može povećati smrtnost (65). Međutim, ovo ograničenje se ne odnosi na pacijente s Child-Pugh C, u slučajevima aktivnog krvarenja ili s povijesti ishemijskih kardiovaskularnih bolesti (62). Budući da pacijenti s cirozom i GI krvarenjem imaju povećan rizik od razvoja bakterijskih infekcija, primjena antibiotske profilakse se dokazalo učinkovitom za smanjenje rizika infekcije, ponovnog krvarenja i smrtnosti. Kratkoročnu antibiotsku profilaksu (ne duže od 7 dana) treba započeti davati kod svakog bolesnika s cirozom i GI krvarenjem (63). Baveno konsenzus

preporučuje ceftriakson 1g/24h u pacijenata s uznapredovalom cirozom (15). Prevencija jetrene encefalopatije se provodi primjenom laktuloze *per os*, putem nazogastrične sonde ili rektalno (62).

2.4.1.2. Vazoaktivni lijekovi

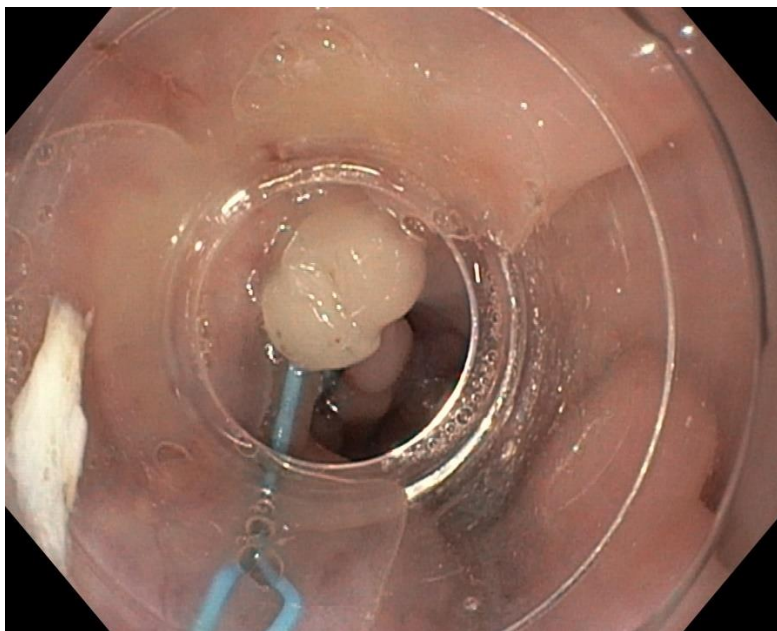
Vazoaktivni lijekovi (oktreotid, somatostatin, terlipresin) uzrokuju splahnličku vazokonstrikciju i smanjuju portalni tlak (63). Trenutne Baveno VII smjernice predlažu što raniju primjenu vazoaktivnih lijekova kod sumnje na krvarenje iz varikoziteta i njihovu primjenu 2-5 dana (15). Terlipresin je dugodjelujući sintetski analog vazopresina koji je potentan splahnlički vazokonstriktor i koji ima sistemske cirkulacijske učinke poput povećanja arterijskog tlaka i sistemske vaskularne rezistencije te smanjenja minutnog volumena srca. Zbog potencijalnih ishemijskih komplikacija i aritmija, terlipresin se ne smije koristiti u bolesnika s anamnezom koronarnih, cerebrovaskularnih i perifernih arterijskih bolesti te ga se treba koristiti s oprezom kod starijih ili hipertenzivnih osoba. Somatostatin je također učinkovit splahnlički vazokonstriktor koji učinkovito smanjuje portalni tlak, no zbog vrlo kratkog poluživota (1-3 minute) treba ga se primjenjivati kontinuirano intravenskim infuzijama. Iz tog su razloga razvijeni dugodjelujući analozi (oktreotid, vapreotid, lanreotid) kako bi se prevladalo kratko vrijeme poluživota somatostatina (62). Meta-analiza je pokazala da je primjena vazoaktivnih lijekova u akutnom krvarenju iz varikoziteta jednjaka smanjila sedmodnevnu smrtnost od svih uzroka i potrebe za transfuzijom, a bila je povezana i sa smanjenom stopom neuspjeha kontrole krvarenja (66).

2.4.1.3. Endoskopska terapija

EGD se preporučuje napraviti unutar 12 sati od prezentacije teškog krvarenja iz gornjeg dijela GI trakta kod pacijenata s cirozom jetre nakon provedene hemodinamske stabilizacije (29). Primjena eritromicina (250 mg IV) ili metoklopramida (10 mg IV) 30-60 minuta prije endoskopije povećava motilitet želuca i može poboljšati vizualizaciju tijekom endoskopije. Dijagnoza krvarenja iz varikoziteta jednjaka se temelji na nalazu znakova aktivnog krvarenja ili nedavnog krvarenja poput prisutnosti trombocitnog čepa ili ugruška, crvenih znakova, krvi u želucu ili varikoziteta bez pronalaska drugog uzroka krvarenja. Endoskopska ligacija varikoziteta jednjaka (ELV) je trenutna

terapija izbora za krvareće ili nekrvareće varikozitete jednjaka s učinkovitošću u neposrednoj kontroli aktivnog krvarenja u 90% slučajeva, a petodnevni neuspjehom od 7,1% (63,67,68). Podvezivanje varikoziteta uključuje uvlačenje varikoznih vena u kapiću na kraju endoskopa čime se omogućuje njihovo podvezivanje čvrstom gumicom i time postiže okluzija (zatvaranje) varikoziteta. Naknadno dolazi do propadanja tkiva varikoziteta s njihovom eradikacijom.

Postupak se ponavlja svaka 2-4 tjedna dok svi varikoziteti nisu eradikirani (64). Jako krvarenje iz varikoznih vena može onemogućiti ELV zbog ograničene vidljivosti ili nemogućnosti uvlačenja varikoziteta u kapiću endoskopa. U takvim slučajevima endoskopska skleroterapija korisna je alternativa za kontrolu aktivnog krvarenja prije podvezivanja varikoziteta (63). Primjenjuje se sklerozirajuća otopina koja kada se ubrizga u ili oko varikoziteta inducira flebitis i trombozu varikoziteta s naknadnom obliteracijom (42). ELV ima izvrsne rezultate i odlična je opcija za većinu slučajeva krvarenja s visokom stopom uspješnosti hemostaze, niske stope ponovnog krvarenja, malo nuspojava i poboljšanim preživljenjem u usporedbi sa skleroterapijom (63).



Slika 2. Endoskopska ligacija varikoziteta. Slika iz arhiva Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju KBC "Sestre milosrdnice"



Slika 3. Pribor za zaustavljanje krvarenja injekcijom cijanoakrilata. Slika iz arhiva Zavoda za gastroenterologiju i hepatologiju KBC "Sestre milosrdnice"

2.4.1.4. Preventivni TIPS

Postavljanje preventivnog TIPS-a s politetrafluoretilenom (PTFE) prekrivenim stentovima indicirano je prema Baveno VII smjernicama unutar 72 sata (idealno < 24 sata) kod pacijenata s krvarenjem iz varikoziteta jednjaka koji imaju bilo koji od sljedećih kriterija: Child-Pugh klasa C < 14 bodova ili Child-Pugh klasa B > 7 bodova s aktivnim krvarenjem na inicijalnoj endoskopiji ili HVPG > 20 mmHg u trenutku krvarenja (15). TIPS uključuje postavljanje stenta između portalne vene i hepatične vene unutar jetre kako bi se stvorio portosistemski šant koji će smanjiti portalni tlak (64). Istraživanje je pokazalo da rano postavljanje TIPS-a (unutar 72 sata) značajno smanjuje stopu neuspjeha kontrole krvarenja, ponovnog krvarenja i mortaliteta u visokorizičnih bolesnika (69).

2.4.1.5. Tamponada jednjaka

Balonska tamponada koristi Sengstaken-Blakemoreovu sondu koja se sastoji od dva balona koji vrše pritisak na fundus želuca i donji dio jednjaka. Ova tehnika se koristi u slučajevima po život opasnog krvarenja ako je rana endoskopska terapija bila nedostupna ili neuspješna. Gotovo uvijek dovodi do zaustavljanja krvarenja, ali je samo prijelazna tehnika do definitivne terapije. Samošireći metalni stentovi su novija alternativa za zaustavljanje krvarenja iz varikoziteta jednjaka (64).

2.4.1.6. Kirurške metode

Nakon neuspjelih svih prethodnih terapijskih intervencija kao zadnja opcija može doći kirurško postavljanje šanta koje smanjuje portalnu hipertenziju i krvarenje iz varikoziteta, ali nosi visoku smrtnost i rizik od encefalopatije (63,64). Rijetko se može izvesti ezofagealna transekcija varikoziteta kao zadnja opcija kada se krvarenje ne može zaustaviti ostalim metodama (64).

3. PREVENCIJA KRVARENJA IZ VARIKOZITETA

3.1. Primarna prevencija

Neselektivni beta blokatori (NSBB), karvedilol ili ELV su opcije prvog izbora za primarnu profilaksu protiv krvarenja iz varikoziteta jednjaka (70). Ove se opcije preporučuje primjenjivati u monoterapiji, a izbor ovisi o statusu ciroze (kompenzirana ili dekompenzirana), kontraindikacijama, mogućim komplikacijama svake metode, pacijentovom mišljenju, raspoloživosti i stručnosti te troškovima liječenja (43). Prema Baveno VII konsenzusu u bolesnika s ascitesom i varikozitetima niskog rizika (manji od 5 mm, bez crvenih znakova, ne Child-Pugh C) tradicionalni NSBB ili karvedilol se mogu koristiti za prevenciju prvog krvarenja. U bolesnika s ascitesom i varikozitetima visokog rizika (veći od 5 mm, prisutnost crvenih znakova ili Child-Pugh C) primarna profilaksa s tradicionalnim NSBB ili karvedilolom se preferira u odnosu na

ELV. Nadalje, u pacijenata s ascitesom, tradicionalni NSBB ili karvedilol trebaju se primjenjivati u manjoj dozi ili prekinuti u slučaju dugotrajno niskog krvnog tlaka (sistolički tlak < 90 mmHg ili srednji arterijski tlak < 65 mmHg) ili kod prisutnosti hepatorenalnog sindroma – akutne bubrežne ozljede. U slučaju intolerancije na NSBB preporučuje se primjena ELV kako bi se spriječilo krvarenje iz varikoznih vena (15).

Komplikacije ELV-a javljaju se otprilike u 2-20% slučajeva i uključuju prolaznu disfagiju, retrosternalnu bol, strikturu jednjaka, ulceracije, perforaciju i infekciju (42). Može doći i do ponovnog krvarenja, bilo iz ponovne rupture varikoziteta ili iz postligacijske ulceracije (67). Krvarenje iz ulkusa javlja se kod 2,7-7,8% pacijenata, a nastaje otprilike 10-14 dana nakon ligacije varikoziteta jednjaka. Radi se o ozbiljnoj kliničkoj komplikaciji koja je povezana sa stopom smrtnosti od približno 25-50% (71). Nedavno istraživanje nije pokazalo korist primjene krvnih pripravaka u sprječavanju krvarenja nakon ELV-a kod pacijenata s rizikom od krvarenja (INR >1,5 i broj trombocita <50 x 10⁹/L) pa se ne preporuča primjena krvnih pripravaka prije ELV-a kod pacijenata s abnormalnim laboratorijskim testovima (PV, APTV, broj trombocita, fibrinogen) (71,72).

Nekoliko studija istraživalo je učinak korekcije hemostaze u prevenciji krvarenja iz varikoziteta. Jedna studija proučavala je učinak primjene pripravaka trombocita i svježe smrznute plazme kod pacijenata sa značajnim hemostatskim poremećajima (broj trombocita <50 x 10⁹/L i/ili INR >1,8) i nije uočena razlika u ishodima ranog ponovnog krvarenja i šestotjedne stope mortaliteta (73). Druga meta-analiza prikazala je djelotvoran učinak rekombinantnog faktora VIIa u prevenciji ranog ponovnog krvarenja među visokorizičnim pacijentima s aktivnim krvarenjem tijekom endoskopije, no njegova primjena bila je povezana s povećanom stopom arterijskih tromboembolijskih događaja (74). Treća studija proučavala je učinak intravenske primjene traneksaminske kiseline kod pacijenata s krvarenjem iz gornjeg probavnog sustava i nije se pokazao povoljan učinak na sprječavanje krvarenja (75). Sukladno istraživanjima, u pacijenata s cirozom i krvarenjem iz varikoziteta jednjaka, ne preporuča se davanje krvnih pripravaka i faktora zgrušavanja radi korekcije hemostatskih poremećaja (71).

3.1.1. Tradicionalni neselektivni beta blokatori

Neselektivni beta blokatori (NSBB) se smatraju glavnom farmakološkom intervencijom u liječenju portalne hipertenzije i prevenciji krvarenja iz varikoziteta jednjaka (70). Neselektivni beta blokatori poput propranolola i nadolola imaju djelovanje na portalnu hipertenziju jer neselektivna beta blokada smanjuje minutni volumen srca i splahnhički protok krvi, dok nesuprotavljen učinak alfa-1 adrenergičkih receptora uzrokuje splahnhičku vazokonstrikciju sa smanjenjem portalnog tlaka i njegovim komplikacijama (43). Beta blokatori imaju i mnoge druge korisne učinke pa se koriste i za liječenje tahikardije, hipertenzije, infarkta miokarda, kongestivnog srčanog zatajenja, aritmija, koronarne bolesti, hipertireoze, esencijalnog tremora, glaukoma, a primjenjuju se i u profilaksi migrene te u sportaša, glazbenika za poboljšanje performansi (76).

Kada se NSBB koriste u primarnoj profilaksi krvarenja iz varikoziteta, hemodinamski cilj je postići smanjenje HVPG-a za $\geq 20\%$ od početnih vrijednosti ili apsolutne vrijednosti ispod 12 mmHg (70).

Istraživanja su dokazala uspješnost NSBB-a u prevenciji krvarenja iz varikoziteta jednjaka. Meta-analiza pokazala je smanjenje apsolutnog rizika od prvog krvarenja iz varikoziteta unutar dvije godine od praćenja za -10% u odnosu na placebo, a kod velikih varikoziteta za -16%. NSBB pokazali su se učinkovitim i u smanjenju stope ponovnog krvarenja za -21% i mortaliteta za -7% (77). Dodatno, novije istraživanje je pokazalo značajno smanjenje stope dekompenzacije (ascites, krvarenje iz varikoziteta, encefalopatija) i mortaliteta povezane s portalnom hipertenzijom u skupini koja je primila NSBB u odnosu na placebo. Primarni ishod istraživanja (dekompenzacija i mortalitet) smanjio se s 27% na 16% slučajeva kod pacijenata koji su primili NSBB, a rizik od razvoja ascitesa se smanjio s 20% na 9% (78).

Prednosti primjene NSBB-a u prevenciji krvarenja su niska cijena i široka dostupnost, jednostavna primjena koja ne zahtijeva visoko specijalizirane stručnjake niti nema kontrolnu endoskopiju. Nedostatci primjene NSBB-a su kontraindikacije za njihovu primjenu kod 15%-20% pacijenata, a dodatno 15%-20% pacijenata razvije nuspojave poput nedostatka daha, umora i slabosti, hipotenzije, mučnine, konstipacije, seksualne i erektilne disfunkcije s potrebom korekcije doze (63,79). Najčešće kontraindikacije za primjenu NSBB-a su kronična opstruktivna plućna bolest,

zatajenje srca, atrioventrikularni blok, periferna arterijska insuficijencija, dok su sinusna bradikardija i dijabetes ovisan o inzulinu relativne kontraindikacije (77).

U kliničkoj praksi najčešće korišteni NSBB su propranolol i nadolol, a liječenje ovim lijekovima treba započeti niskim dozama koje se postupno povećavaju do maksimalne tolerirane doze ili do ciljne vrijednosti otkucaja srca oko 55-60 otkucaja u minuti. Propranolol se može započeti s dozom 20-40 mg dva puta dnevno, a maksimalna dnevna doza trebala bi iznositi 320 mg/dan u osoba bez ascitesa ili 160 mg/dan u onih s ascitesom (80). Prema smjernicama Europskog društva za bolesti jetre (EASL) preporučena maksimalna dnevna doza propranolola kod bolesnika s refraktornim ascitesom bi trebala iznositi do 80 mg/dan (43). Nadolol se može započeti s dozom 20-40mg jednom dnevno, a maksimalna dnevna doza trebala bi iznositi 160 mg/dan u bolesnika bez ascitesa ili 80 mg/dan u onih s ascitesom (80).

3.1.2. Karvedilol

Karvedilol je NSBB s dodatnim učinkom na alfa-1 receptore u srcu. Stoga, osim što smanjuje minutni volumen (beta-1 blokada) i dovodi do splahnjičke vazokonstrikcije (beta-2 blokada), potiče i sinusoidalnu vazodilataciju (alfa-1 blokada) (70). Pokazao se učinkovitijim u smanjenju portalne hipertenzije nego propranolol/nadolol prema metaanalizi randomiziranih kliničkih pokusa (srednja vrijednost smanjenja HVPG-a 22,2% prema 15,6%) (81). Više od polovice (56%) osoba koji nisu odgovorili na standardnu terapiju NSBB postigli su dobar hemodinamski odgovor s karvedilolom (62). Početna doza iznosi 6,25 mg/dan i treba se povećati na 12,5 mg/dan nakon tri dana sve dok sistolički tlak ne padne ispod 90 mmHg (80).

3.1.3. Uloga endoskopskog ultrazvuka u prevenciji krvarenja

Endoskopski ultrazvuk (EUS) donio je mnoge prednosti u dijagnostici i liječenju varikoziteta jednjaka i želuca. Mnogi modaliteti liječenja varikoziteta poput endoskopske ligacije varikoziteta, skleroterapije ili endoskopske injekcije cijanoakrilatnog ljepila izvode se tijekom endoskopije naslijepo jer se točno mjesto variksa ispod ili izvan stijenke jednjaka i želuca ne može izravno

prikazati. Velika prednost EUS-a je da omogućuje izravno promatranje lumena variksa ispod ili izvan stijenke jednjaka i želuca te sigurnu primjenu sklerozirajućeg sredstva u lumen variksa čime se smanjuje količina sredstva potrebna za postizanje obliteracije varikoziteta i smanjuje rizik od ponovnog krvarenja i komplikacija (82). EUS se pokazao superiornijim i u dijagnostici varikoziteta želuca koji se mogu predvidjeti na endoskopiji zbog njihove dublje intramuralne lokalizacije i zamijeniti za želučane nabore (67). Također EUS omogućuje korištenje Dopplera za potvrdu obliteracije krvnih žila nakon terapije jer rezidualni protok predstavlja prognostički čimbenik za pojavu ponovnog krvarenja (83). EUS može pomoći u predviđanju krvarenja jer može identificirati znakove krvarenja poput crvenih izdignutih pjega („hematocystic spots“) na površini varikoziteta jednjaka koji su povezani s visokim rizikom od rupture varikoziteta jednjaka (82). U slučaju neuspjeha endoskopske terapije, EUS pruža dodatne informacije o prohodnosti portalne vene i pomaže u procjeni kandidata za TIPS (67). Međutim, EUS ima i ograničenja jer zahtijeva veće iskustvo operatera i skuplji je nego konvencionalni endoskopski pristup, a nedostatak studija s velikim brojem ispitanika dovodi u pitanje isplativost korištenja EUS-a u odnosu na konvencionalnu endoskopiju pri liječenju varikoziteta (82).

3.2. Sekundarna prevencija

Cilj sekundarne prevencije krvarenja iz varikoziteta je spriječiti rekurentno krvarenje nakon što je prva epizoda krvarenja bila pod kontrolom najmanje pet dana iz razloga što je rizik od ponovnog krvarenja visok (60% unutar prve godine) i povezan s visokom smrtnošću (do 33%) (84). Za prevenciju ponovnog krvarenja (sekundarna profilaksa) preporučuje se kombinirana terapija NSBB + ELV, jer ona značajno smanjuje vjerojatnost ponovnog krvarenja u usporedbi s monoterapijom lijekovima ili samo ELV-om (43). Neselektivni beta blokatori (NSBB) su temelj prevencije jer je meta-analiza pokazala poboljšanje preživljenja nakon dodatka NSBB-a osobama liječenim ELV-om, dok dodatak ELV-a osobama liječenim NSBB-ima nije imao utjecaja na smrtnost (85). Stoga, prva linija liječenja je doživotno uzimanje standardnih NSBB-a uz ELV do njihove potpune eradikacije (62). Budući da ELV sam ne pruža dovoljnu zaštitu od krvarenja, u pacijenata koji ne podnose NSBB treba razmotriti TIPS, osobito ako postoje druge komplikacije kao što je ascites ili tromboza portalne vene (62). Statini su dodatno poboljšali preživljenje

bolesnika koji su preživjeli epizodu krvarenja iz varikoziteta i treba ih razmotriti u bolesnika bez teškog zatajenja jetre jer je korist kod kategorije Child-Pugh C i dalje nejasna (86).

4. PREVENCIJA NASTANKA VARIKOZITETA

4.1. Prevencija nastanka i progresije bolesti jetre

Zdrave životne navike se obično zanemaruju kada se razmišlja o prevenciji i liječenju ciroze, a one su lako provedive, jeftine i nemaju nuspojava.

Pretilost, inzulinska rezistencija i metabolički sindrom patofiziološki se povezuju s nealkoholnom bolesti masne jetre, ali uzrokuju štetne posljedice neovisno o etiologiji bolesti jetre (1). Prisutnost metaboličkog sindroma je povezana s teškom fibrozom i cirozom u pacijenata s kroničnom bolesti jetre, a inzulinska rezistencija se značajno povezuje s razvojem hepatocelularnog karcinoma u bolesnika s kroničnom infekcijom virusom hepatitisa C (87,88). Pretili pacijente se savjetuje da smršave kako bi dugoročno smanjili rizik od komplikacija bolesti (1).

Konsumacija alkohola je također štetna za pacijente s cirozom jetre. Kod alkoholne ciroze, konzumacija alkohola povećava HVPG i protok krvi kroz portosistemske kolaterale čime se povećava rizik od krvarenja iz varikoziteta (89). Nadalje, kod pacijenata s kroničnim hepatitisom C, konzumacija alkohola povećava rizik od ciroze i dekompenzacije dva do tri puta iako je unos umjeren, a također je i rizični čimbenik za nastanak hepatocelularnog karcinoma, zato bolesnike treba savjetovati na apstinenciju od alkohola (90,91).

Cijepljenje protiv virusa hepatitisa A i B, gripe i pneumokoka treba ponuditi bolesnicima što je ranije moguće jer antigenski odgovor postaje slabiji kako ciroza napreduje (92).

Pušenje se povezuje s jačim napredovanjem fibroze u bolesnika s kroničnim hepatitisom C, nealkoholnim steatohepatitisom ili primarnim bilijarnim kolangitisom i povećava rizik od hepatocelularnog karcinoma (93). Treba zagovarati prestanak pušenja kako bi se spriječilo napredovanje bolesti jetre i olakšala podobnost za transplantaciju jetre (1).

Hrana i piće bogati antioksidansima imaju potencijalnu preventivnu ulogu kod ciroze jetre. Konzumacija kave smanjuje smrtnost i povezuje se sa značajnim smanjenjem fibroze među različitim uzrocima bolesti jetre te sa smanjenim rizikom od hepatocelularnog karcinoma (94–96).

4.2. Neinvazivni probir na kronične bolesti jetre

Problem povećanja opterećenja s bolestima jetre i kasna prezentacija s dekompenzacijom zahtijeva neinvazivne postupke probira populacije pod rizikom za kronične bolesti jetre (1). Postoje brojni neinvazivni biomarkerski paneli koji se mogu koristiti za probir i isključenje fibroze te uznapredovale ciroze jetre (1,10). Prethodno su opisani FIB-4 i APRI. Kod bolesnika s metaboličkim sindromom i sumnjom na NAFLD, može se koristiti i NAFLD fibrosis score koji uključuje podatke o dobi, broju trombocita, vrijednostima aminotransferaza, koncentraciji albumina u serumu, indeksu tjelesne mase i dijabetesu, a njegova negativna prediktivna vrijednost iznosi 96% za uznapredovalu fibrozu (41). Primjena neinvazivne elastografije jetre u kliničkoj praksi omogućila je rano prepoznavanje bolesnika s neliječenom aktivnom kroničnom bolesti jetre i rizikom od klinički značajne portalne hipertenzije te posljedično rizikom od dekompenzacije i smrti. Prema Baveno VII konsenzusu vrijednost LSM < 10 kPa na tranzijentnoj elastografiji isključuje kompenzirano uznapredovalu kroničnu bolest jetre, vrijednost između 10 i 15 kPa upućuje na nju, a vrijednost iznad 15 kPa značajno upućuje na dijagnozu. Vrijednost LSM \leq 15 kPa zajedno s brojem trombocita $\geq 150 \times 10^9/L$ isključuje klinički signifikantnu portalnu hipertenziju (15).

4.3. Liječenje osnovne bolesti jetre

Kod bolesnika s cirozom jetre potrebno je liječiti osnovnu bolest kada je to moguće kako bi se zaustavilo napredovanje bolesti. Terapija je individualna i uključuje glukokortikoide i imunosupresive za autoimunosni hepatitis, venepunkciju ili kelator željeza za hemokromatozu, kelatore bakra za Wilsonovu bolest i antivirusnu terapiju kod bolesnika s virusnim hepatitisom (1). Svi bolesnici s cirozom koji su pozitivni na HBsAg trebaju primati djelotvorne antivirusne lijekove s visokom barijerom na rezistenciju kao što su entekavir ili tenofovir (97). Bolesnicima s

kroničnim hepatitisom C potrebno je provesti terapiju direktno djelujućim protuvirusnim lijekovima poput kombinacije glekaprevira/pibrentasvira, grazoprevira/elbasvira ili sofosbuvira/velpatasvira (98,99). U slučaju dekompenzirane ciroze jetre moguće je primijeniti samo kombinaciju sofosbuvira i velpatasvira, a kod dijela bolesnika potrebno je dodati i ribavirin. U slučaju neuspjeha ovih terapija, kao druga linija može se primijeniti kombinacija sofosbuvira s velpatasvirom i voksilaprevirom, ali ona je također kontraindicirana kod bolesnika s dekompenziranom cirozom (99). Terapija kronične infekcije virusom hepatitisom C traje najčešće 8-12 tjedana, a iznimno 24 tjedna, a uspješnost liječenja je izuzetno velika i iznosi >97% liječenih (98). Portalna hipertenzija temeljni je uzrok većine komplikacija ciroze i posljedične smrtnosti pa se trebaju provoditi postupci koji će smanjiti njezinu progresiju i posljedični nastanak komplikacija poput varikoziteta jednjaka (1). Klinički značajna portalna hipertenzija nastaje kod HVPG-a iznad 10 mmHg kada dolazi do razvoja varikoziteta jednjaka (15). Neke od terapijskih mjera smanjenja HVPG-a i pridruženog ascitesa su ograničenje unosa soli i oralna diuretska terapija. Diuretska terapija uključuje početnu dozu od 100 mg spironolaktona s ili bez 40 mg furosemida (1). Kod pacijenata koji ne podnose diuretike može se razmotriti TIPS (20).

5. ZAKLJUČAK

Krvarenje iz varikoziteta je česta komplikacija portalne hipertenzije i jedan od glavnih uzroka smrti u bolesnika s cirozom jetre. Prevencija je najbolji oblik zaštite od krvarenja iz varikoziteta i ona uključuje primarnu i sekundarnu profilaksu. Kod primarne profilakse koristi se monoterapija neselektivnim beta blokatorima, karvedilolom ili endoskopska ligacija varikoziteta, dok se u sekundarnoj koristi kombinacija neselektivnih beta blokatora i endoskopske ligacije varikoziteta. Korištenje neselektivnih beta blokatora pokazalo se uspješnim u prevenciji krvarenja iz varikoziteta jednaka sa smanjenjem apsolutnog rizika od prvog krvarenja za do -16%, smanjenjem stope ponovnog krvarenja za -21% i mortaliteta za -7% (77). Nadalje, njihova primjena je dovela do značajnog smanjenja stope dekompenzacije (ascites, krvarenje iz varikoziteta, encefalopatija) i mortaliteta s 27% na 16% (78). Novija primjena endoskopskog ultrazvuka u dijagnostici i liječenju varikoziteta jednaka i želuca omogućila je prikaz nepovoljno smještenih varikoziteta prethodno nedostupnih konvencionalnoj endoskopiji, predviđanje rizika od krvarenja i sigurnije postizanje obliteracije varikoziteta te posljedično smanjenje rizika od ponovnog krvarenja i komplikacija. U sprječavanju nastanka ciroze i komplikacija portalne hipertenzije poput varikoziteta značajne su i zdrave životne navike. Pretilost, konzumacija alkohola i pušenje povezuju se s povećanim rizikom od nastanka ciroze, hepatocelularnog karcinoma i dekompenzacije, a važne su jer na njih može svaka osoba utjecati, lako su provedive i jeftine. Također je važno otkrivanje i uzročno liječenje bolesti jetre jer se na taj način smanjuje napredovanje bolesti i razvoj komplikacija portalne hipertenzije, dekompenzacije i hepatocelularnog karcinoma.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Luciji Virović Jukić, dr. med., na iskazanom povjerenju, ljubaznosti, pomoći i strpljenju tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojim profesorima, demonstratorima i liječnicima koji su me podučavali na mojem cjelokupnom školovanju i bili mi primjer.

Zahvaljujem svojoj velikoj obitelji, roditeljima Vesni i Zdravku, braći Mateju, Mislavu, Damjanu, sestri Luciji i pokojnoj baki Ani koji su mi uvijek tijekom života bili podrška, motivacija i zaštita.

Zahvaljujem svojim prijateljima i kolegama koji su vjerovali u mene, uljepšali mi studentske dane i zajedno sa mnom proveli teške trenutke.

Zahvaljujem se i dragom Bogu koji mi je pružio duhovnu snagu tijekom školovanja i utjehu.

7. LITERATURA

1. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet Lond Engl*. 2014 May 17;383(9930):1749–61.
2. Smith A, Baumgartner K, Bostis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019 Dec 15;100(12):759–70.
3. HZZJZ izvještaj 2021 https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2022/11/Bilten__Umrli-_2021-1.pdf.
4. Jameson JL, editor. *Harrison's principles of internal medicine*. Twentieth edition. New York: McGraw-Hill Education; 2018. 2 p.
5. Naveau S, Perlemuter G, Balian A. [Epidemiology and natural history of cirrhosis]. *Rev Prat*. 2005 Sep 30;55(14):1527–32.
6. Di Bisceglie AM. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. *Hepatology Baltim Md*. 2000 Apr;31(4):1014–8.
7. Innes HA, Hutchinson SJ, Barclay S, Cadzow E, Dillon JF, Fraser A, et al. Quantifying the fraction of cirrhosis attributable to alcohol among chronic hepatitis C virus patients: implications for treatment cost-effectiveness. *Hepatology Baltim Md*. 2013 Feb;57(2):451–60.
8. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol Aspects Med*. 2019 Feb;65:37–55.
9. Udell JA, Wang CS, Tinmouth J, FitzGerald JM, Ayas NT, Simel DL, et al. Does this patient with liver disease have cirrhosis? *JAMA*. 2012 Feb 22;307(8):832–42.
10. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2015 Nov 7;21(41):11567–83.
11. Yates SG, Gavva C, Agrawal D, Sarode R. How do we transfuse blood components in cirrhotic patients undergoing gastrointestinal procedures? *Transfusion (Paris)*. 2016 Apr;56(4):791–8.
12. Northup PG, Caldwell SH. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clin Gastroenterol Hepatology Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2013 Sep;11(9):1064–74.
13. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2011 Jul 14;365(2):147–56.
14. Lu Q, Leong S, Lee KA, Patel A, Chua JME, Venkatanarasimha N, et al. Hepatic venous-portal gradient (HVPG) measurement: pearls and pitfalls. *Br J Radiol*. 2021 Aug 1;94(1124):20210061.
15. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatology*. 2022 Apr;76(4):959–74.
16. Simonetto DA, Liu M, Kamath PS. Portal Hypertension and Related Complications: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc*. 2019 Apr;94(4):714–26.

17. Bhathal PS, Grossman HJ. Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. *J Hepatol*. 1985;1(4):325–37.
18. Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Feb;7(2):141–55.
19. Mauro E, Gadano A. What's new in portal hypertension? *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2020 Feb;40 Suppl 1:122–7.
20. Bloom S, Kemp W, Lubel J. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. *Intern Med J*. 2015 Jan;45(1):16–26.
21. Cattau EL, Benjamin SB, Knuff TE, Castell DO. The accuracy of the physical examination in the diagnosis of suspected ascites. *JAMA*. 1982 Feb 26;247(8):1164–6.
22. Popoiag RE, Fierbințeanu-Braticevici C. Spontaneous bacterial peritonitis: update on diagnosis and treatment. *Romanian J Intern Med Rev Roum Med Interne*. 2021 Dec 1;59(4):345–50.
23. Buob S, Johnston AN, Webster CRL. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Vet Intern Med*. 2011;25(2):169–86.
24. Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatol Baltim Md*. 2009 Dec;50(6):2022–33.
25. Munoz SJ. The hepatorenal syndrome. *Med Clin North Am*. 2008 Jul;92(4):813–37, viii–ix.
26. Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, Gonwa TA. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2006 Sep;1(5):1066–79.
27. Thuluvath PJ, Yoo HY. Portal Hypertensive gastropathy. *Am J Gastroenterol*. 2002 Dec;97(12):2973–8.
28. Burak KW, Lee SS, Beck PL. Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia (GAVE) syndrome. *Gut*. 2001 Dec;49(6):866–72.
29. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2010 Mar 4;362(9):823–32.
30. Sharma S, Khalili K, Nguyen GC. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 7;20(45):16820–30.
31. Di Lelio A, Cestari C, Lomazzi A, Beretta L. Cirrhosis: diagnosis with sonographic study of the liver surface. *Radiology*. 1989 Aug;172(2):389–92.
32. Aubé C, Oberti F, Korali N, Namour MA, Loisel D, Tanguy JY, et al. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *J Hepatol*. 1999 Mar;30(3):472–8.
33. Patel J, Sigmund EE, Rusinek H, Oei M, Babb JS, Taouli B. Diagnosis of cirrhosis with intravoxel incoherent motion diffusion MRI and dynamic contrast-enhanced MRI alone and in combination: preliminary experience. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2010 Mar;31(3):589–600.

34. de Lédizinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol Clin Biol*. 2008 Sep;32(6 Suppl 1):58–67.
35. Tapper EB, Loomba R. Noninvasive imaging biomarker assessment of liver fibrosis by elastography in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 May;15(5):274–82.
36. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003 Dec;29(12):1705–13.
37. Deffieux T, Gennisson JL, Bousquet L, Corouge M, Coscinea S, Amroun D, et al. Investigating liver stiffness and viscosity for fibrosis, steatosis and activity staging using shear wave elastography. *J Hepatol*. 2015 Feb;62(2):317–24.
38. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med*. 2013 Sep 3;159(5):372.
39. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D, et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol*. 2004 Sep 23;3(1):8.
40. Ratzu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Imbert-Bismut F, Bonyhay L, et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2006 Feb 14;6:6.
41. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatol Baltim Md*. 2007 Apr;45(4):846–54.
42. Kapoor A, Dharel N, Sanyal AJ. Endoscopic Diagnosis and Therapy in Gastroesophageal Variceal Bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2015 Jul;25(3):491–507.
43. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018 Aug;69(2):406–60.
44. Alqahtani SA, Jang S. Pathophysiology and Management of Variceal Bleeding. *Drugs*. 2021 Apr;81(6):647–67.
45. Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Yoshioka M, Hirakata A, Kawano Y, et al. Risk factors for bleeding esophagogastric varices. *J Nippon Med Sch Nippon Ika Daigaku Zasshi*. 2013;80(4):252–9.
46. Elghezewi A, Hammad M, El-Dallal M, Mohamed M, Sherif A, Frandah W. Trends in Hospitalizations of Esophageal Varices From 2011 to 2018: A United States Nationwide Study. *Gastroenterol Res*. 2023 Jun;16(3):171–83.
47. Khan F, Tripathi D. Role of early transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in acute variceal bleeding: An update of the evidence and future directions. *World J Gastroenterol*. 2021 Nov 28;27(44):7612–24.

48. Seo YS. Prevention and management of gastroesophageal varices. *Clin Mol Hepatol*. 2018 Mar;24(1):20–42.
49. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015 Sep;63(3):743–52.
50. Meseeha M, Attia M. Esophageal Varices. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Apr 16]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448078/>
51. Hilzenrat N, Sherker AH. Esophageal varices: pathophysiology, approach, and clinical dilemmas. *Int J Hepatol*. 2012;2012:795063.
52. Mahl TC, Groszmann RJ. Pathophysiology of portal hypertension and variceal bleeding. *Surg Clin North Am*. 1990 Apr;70(2):251–66.
53. Addley J, Tham TC, Cash WJ. Use of portal pressure studies in the management of variceal haemorrhage. *World J Gastrointest Endosc*. 2012 Jul 16;4(7):281–9.
54. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Bellini B, Bighin R, et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatol Baltim Md*. 2000 Nov;32(5):930–4.
55. Beppu K, Inokuchi K, Koyanagi N, Nakayama S, Sakata H, Kitano S, et al. Prediction of variceal hemorrhage by esophageal endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 1981 Nov;27(4):213–8.
56. Kok B, Abraldes JG. Child-Pugh Classification: Time to Abandon? *Semin Liver Dis*. 2019 Feb;39(1):96–103.
57. Child CG, Turcotte JG (1964). “Surgery and portal hypertension”. In Child CG (ed.). *The liver and portal hypertension*. Philadelphia: Saunders. pp. 50–64.
58. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973 Aug;60(8):646–9.
59. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh’s classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Dec;22(11–12):1079–89.
60. Kovalak M, Lake J, Mattek N, Eisen G, Lieberman D, Zaman A. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc*. 2007 Jan;65(1):82–8.
61. Antunes C, Copelin II EL. Upper Gastrointestinal Bleeding. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Apr 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470300/>
62. Brunner F, Berzigotti A, Bosch J. Prevention and treatment of variceal haemorrhage in 2017. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2017 Jan;37 Suppl 1:104–15.

63. Kovacs TOG, Jensen DM. Varices: Esophageal, Gastric, and Rectal. *Clin Liver Dis*. 2019 Nov;23(4):625–42.
64. Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP, editors. *Davidson's principles and practice of medicine*. 23rd edition. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2018. 1417 p.
65. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013 Jan 3;368(1):11–21.
66. Wells M, Chande N, Adams P, Beaton M, Levstik M, Boyce E, et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Jun;35(11):1267–78.
67. Nett A, Binmoeller KF. Endoscopic Management of Portal Hypertension-related Bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2019 Apr;29(2):321–37.
68. Krige J, Jonas E, Kotze U, Kloppers C, Gandhi K, Allam H, et al. Defining the advantages and exposing the limitations of endoscopic variceal ligation in controlling acute bleeding and achieving complete variceal eradication. *World J Gastrointest Endosc*. 2020 Oct 16;12(10):365–77.
69. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med*. 2010 Jun 24;362(25):2370–9.
70. de Mattos ÂZ, Terra C, Farias AQ, Bittencourt PL, Alliance of Brazilian Centers for Cirrhosis Care—the ABC Group. Primary prophylaxis of variceal bleeding in patients with cirrhosis: A comparison of different strategies. *World J Gastrointest Endosc*. 2021 Dec 16;13(12):628–37.
71. Villa E, Bianchini M, Blasi A, Denys A, Giannini EG, De Gottardi A, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2022 May;76(5):1151–84.
72. Blasi A, Machlab S, Risco R, Costa-Freixas JP, Hernández-Cely G, Horta D, et al. A multicenter analysis of the role of prophylactic transfusion of blood products in patients with cirrhosis and esophageal varices undergoing endoscopic band ligation. *JHEP Rep Innov Hepatol*. 2021 Dec;3(6):100363.
73. Rout G, Shalimar null, Gunjan D, Mahapatra SJ, Kedia S, Garg PK, et al. Thromboelastography-guided Blood Product Transfusion in Cirrhosis Patients With Variceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Gastroenterol*. 2020 Mar;54(3):255–62.
74. Bendtsen F, D'Amico G, Rusch E, De Franchis R, Andersen PK, Lebrech D, et al. Effect of recombinant Factor VIIa on outcome of acute variceal bleeding: An individual patient based meta-analysis of two controlled trials. *J Hepatol*. 2014 Aug;61(2):252–9.
75. Roberts I, Shakur-Still H, Afolabi A, Akere A, Arribas M, Brenner A, et al. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2020 Jun;395(10241):1927–36.

76. Farzam K, Jan A. Beta Blockers. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Jun 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532906/>
77. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis.* 1999;19(4):475–505.
78. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Garcia-Pagan JC, Calleja JL, Aracil C, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet.* 2019 Apr;393(10181):1597–608.
79. Rodrigues SG, Mendoza YP, Bosch J. Beta-blockers in cirrhosis: Evidence-based indications and limitations. *JHEP Rep Innov Hepatol.* 2020 Feb;2(1):100063.
80. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatol Baltim Md.* 2017 Jan;65(1):310–35.
81. Sinagra E, Perricone G, D'Amico M, Tinè F, D'Amico G. Systematic review with meta-analysis: the haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Mar;39(6):557–68.
82. Wang AJ, Li BM, Zheng XL, Shu X, Zhu X. Utility of endoscopic ultrasound in the diagnosis and management of esophagogastric varices. *Endosc Ultrasound.* 2016;5(4):218–24.
83. Iwase H, Suga S, Morise K, Kuroiwa A, Yamaguchi T, Horiuchi Y. Color Doppler endoscopic ultrasonography for the evaluation of gastric varices and endoscopic obliteration with cyanoacrylate glue. *Gastrointest Endosc.* 1995 Feb;41(2):150–4.
84. Garcia-Tsao G, Bosch J. Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis: A New View of an Old Problem. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2015 Nov;13(12):2109–17.
85. Puente A, Hernández-Gea V, Graupera I, Roque M, Colomo A, Poca M, et al. Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis: an updated systematic review. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2014 Jul;34(6):823–33.
86. Abraldes JG, Villanueva C, Aracil C, Turnes J, Hernandez-Guerra M, Genesca J, et al. Addition of Simvastatin to Standard Therapy for the Prevention of Variceal Rebleeding Does Not Reduce Rebleeding but Increases Survival in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2016 May;150(5):1160-1170.e3.
87. Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Manesis EK, Kafiri G, Tiniakos DG, Archimandritis AJ. Metabolic syndrome is associated with severe fibrosis in chronic viral hepatitis and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Jan 1;27(1):80–9.
88. Hung CH, Wang JH, Hu TH, Chen CH, Chang KC, Yen YH, et al. Insulin resistance is associated with hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C infection. *World J Gastroenterol.* 2010 May 14;16(18):2265–71.

89. Luca A, García-Pagán JC, Bosch J, Feu F, Caballería J, Groszmann RJ, et al. Effects of ethanol consumption on hepatic hemodynamics in patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997 Apr;112(4):1284–9.
90. Westin J, Lagging LM, Spak F, Aires N, Svensson E, Lindh M, et al. Moderate alcohol intake increases fibrosis progression in untreated patients with hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*. 2002 May;9(3):235–41.
91. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet Lond Engl*. 2012 Mar 31;379(9822):1245–55.
92. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. New therapeutic paradigm for patients with cirrhosis. *Hepatology Baltim Md*. 2012 Nov;56(5):1983–92.
93. Zein CO. Clearing the smoke in chronic liver diseases. *Hepatology Baltim Md*. 2010 May;51(5):1487–90.
94. Freedman ND, Park Y, Abnet CC, Hollenbeck AR, Sinha R. Association of coffee drinking with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med*. 2012 May 17;366(20):1891–904.
95. Torres DM, Harrison SA. Is it time to write a prescription for coffee? Coffee and liver disease. *Gastroenterology*. 2013 Apr;144(4):670–2.
96. Larsson SC, Wolk A. Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2007 May;132(5):1740–5.
97. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012 Jul;57(1):167–85.
98. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, Clinical Practice Guidelines Panel: Chair:, EASL Governing Board representative:, Panel members: EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series☆. *J Hepatol*. 2020 Nov;73(5):1170–218.
99. Vince A., Kurelac I., Papić N. Preporuke za liječenje hepatitisa C 2023. godine. Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ https://bfm.hr/wp-content/uploads/2023/03/HCV-KZIB-smjernice_03_2023.pdf.

8. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Virovitici 8. travnja 1998. godine.

Završio sam Osnovnu školu Vladimir Nazor u Virovitici i Glazbenu školu Jan Vlašimsky smjer gitara.

Nakon toga sam upisao i završio Gimnaziju Petra Preradovića opći smjer gdje sam bio i u školskom bendu. Maturirao sam 2017. godine.

Iste godine upisujem integrirani preddiplomski i diplomski studij na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Dobio sam Dekanovu nagradu za uspjeh na petoj godini studija.