

Akutizacija kroničnog zatajenja jetre (ACLF) i transplantacija jetre

Petković, Nika

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:105:668204>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-21**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Nika Petković

Akutizacija kroničnog zatajenja jetre (ACLF) i transplantacija jetre

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju Klinike za unutarnje bolesti KB Merkur pod vodstvom doc.dr.sc. Nikole Sobočana i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

POPIS KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ACLF	akutizacija kroničnog zatajenja jetre (eng. Acute-on-Chronic Liver Failure)
AD	akutna dekompenzacija (eng. Acute Decompensation)
ALD-ACLF	alkoholom uzrokovana ciroza jetre - akutizacija kroničnog zatajenja jetre (eng. Alcohol-related Liver Diseases - Acute-on-Chronic Liver Failure)
ALF	akutno zatajenje jetre (eng. Acute Liver Failure)
APACHE	akutna fiziološka i kronična zdravstvena procjena (eng. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)
APACHE II	isto kao APACHE
APASL	Azijsko-pacifička uduženje za proučavanje jetre (eng. Asian Pacific Association for the Study of the Liver)
ATP	adenozin-trifosfat (eng. Adenosine TriPhosphate)
CC	kompensirana ciroza (eng. Compensated Cirrhosis)
CLIF	kronično zatajenje jetre (eng. Chronic Liver Failure)
CLIF-C OF	bodovni sustav za procjenu prisustva ACLF-a (eng. CLIF-C OF point system for assessing attendance ACLF)
CRP	c reaktivni protein (eng. C-Reactive Protein)
CTP	Child-Turcotte-Pugh klasifikacija (eng. Child-Turcotte-Pugh classification)
DAMP	molekularni obrasci povezani s oštećenjem tkiva (eng. Damage-Associated Molecular Patterns)
DNA	deoksiribonukleinska kiselina (eng. Deoxyribonucleic acid)
EABV	efektivni volumen arterijske krvi (eng. Effective Arterial Blood Volume)
EASL-CLIF	Europsko udruženje za proučavanje kroničnog zatajenja jetre (eng. European Association for the Study of the Liver - Chronic Liver Failure)
EF-CLIF	Europska udruga studija o jetri – kronično zatajenje jetre (eng. European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure)
FiO ₂	udio kisika u udahnuтой smjesi plinova (eng. Fraction of Inspired Oxygen)
GCS	Glasgowska skala kome (eng. Glasgow Coma Scale)
HAV	hepatitis A virus (eng. Hepatitis A virus)
HBV	hepatitis B virus (eng. Hepatitis B virus)
HEV	hepatitis E virus (eng. Hepatitis E virus)
ICU	jedinica intenzivnog liječenja (eng. Intensive Care Unit)
IL-8	interleukin 8 (eng. InterLeukin 8)

INR	internacionalni normirajući omjer (eng. International Normalized Ratio)
KDIGO	Bolest bubrega: poboljšanje globalnih rezultata (eng. Kidney Disease: Improving Global Outcomes)
LF	zatajenje jetre (eng. Liver Failure)
MDF	Maddreyeva diskriminirajuća funkcija (eng. Maddrey's Discriminant Function)
MDRB	bakterije rezistentne na više antibiotika (eng. multidrug-resistant bacteria)
MELD	model za krajnji stadij bolesti jetre (eng. Model for End-Stage Liver Disease)
MELD-Na	model za krajnji stadij bolesti jetre koji uzima u obzir i koncentraciju natrija (eng. Model for End-Stage Liver Disease- Sodium)
NACSELD	Sjevernoameričko udruženje za proučavanje završnog stadija bolesti jetre (eng. North American Consortium for the Study of End Stage Liver Disease)
NO	dušikov oksid (eng. Nitric Oxide)
NSAID	nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (eng. Non-steroidal anti-inflammatory drugs)
OF	zatajenje organa (eng. Organ Failure)
PAMP	molekularni obrasci patogenih mikroorganizama (eng. Pathogen Associated Molecular Patterns)
PaO ₂	parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi (eng. Partial pressure of Arterial Oxygen)
pH	potencijal vodikovih iona (eng. potential of Hydrogen)
PT	protrombinsko vrijeme (eng. Prothrombin Time)
ROS	slobodni kisikovi radikali (eng. Reactive Oxygen Species)
RRT	bubrežna nadomjesna terapija (eng. Renal Replacement therapy)
SBP	spontani bakterijski peritonitis (eng. Spontaneous bacterial peritonitis)
SETH	Španjolsko društvo za transplantaciju jetre (eng. Spanish Society of Liver Transplantation)
SOFA	rezultat sekvencijalne procjene zatajenja organa (eng. Sequential Organ Failure Assessment)
SpO ₂	periferna kapilarna zasićenost kisikom (eng. Pulse Oximetric Saturation)
TIPS	transjugularni intraheptički porto-sistemiški šant (eng. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt)
TNF α	čimbenik tumorske nekroze α (eng. Tumour Necrosis Factor α)
WBC	bijele krvne stanice, leukociti (eng. Wite Blood Cells)

Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod.....	1
1.1. Definicija ACLF-a.....	1
1.2. Patogeneza ACLF-a	3
1.3. Podjela ACLF-a prema stadijima	6
2. Prognostički faktori ACLF-a	8
2.1. Bodovni sustavi specifični za jetru.....	8
2.1.1. Child-Turcotte-Pugh bodovni sustav	9
2.1.2. MELD i MELD-Na bodovni sustav	11
2.2. Bodovni sustavi koji se koriste u jedinici intenzivne skrbi	12
2.2.1. CLIF-C OF bodovni sustav	13
2.2.2. APACHE II bodovni sustav	13
3. Liječenje ACLF-a.....	14
3.1. Liječenje čimbenika precipitacije.....	14
3.1.1. Infekcije.....	14
3.1.2. Krvarenje iz varikoziteta jednjaka	15
3.1.3. Alkoholni hepatitis	15
3.2. Potporno liječenje ACLF-a.....	16
3.2.1. Akutna ozljeda bubrega.....	16
3.2.2. Kardiovaskularna potpora	16
3.2.3. Respiratorna potpora	17
3.2.4. Koagulacijska potpora.....	17
3.2.5. Jetrena encefalopatija	17
4. ACLF i transplantacija jetre	17
5. Zaključak	21
6. Zahvale	22
7. Literatura.....	23
8. Životopis.....	28

SAŽETAK

Nika Petković

Akutizacija kroničnog zatajenja jetre i transplantacija jetre

Akutizacija kroničnog zatajenja jetre (ACLF) je sindrom koji obuhvaća akutnu dekompenzaciju već postojeće, kronične, bolesti jetre, zatajenje ekstrahepatalnih organa te visoku stopu mortaliteta u kratkom vremenu. Točan mehanizam nastanka ACLF-a nije poznat, ali smatra se da je u pozadini istoga sistemska upala. Prema CLIF-C OF bodovnom sustavu ACLF se grupira u 3 stadija. Kako bi se procijenila težina bolesti primjenjuju se dvije grupe bodovnih sustava, specifični za jetru te oni koji se koriste u JIL-u. MELD-Na bodovni sustav primjenjuje se u svrhe procjene prioriteta među kandidatima za transplantaciju. Ne postoji specifično liječenje ACLF-a, već se liječenje sastoji od liječenja precipitirajućih čimbenika i potpornog liječenja. Transplantacija jetre najbolja je opcija pacijentima s ACLF-om koja poboljšava prognozu preživljenja.

Ključne riječi: ACLF, prognostički bodovni sustavi, liječenje, transplantacija jetre

SUMMARY

Nika Petković

Acute-on-chronic liver failure and liver transplantation

Acute-on-chronic liver failure is a syndrome that combines acute decompensation of liver disease, extrahepatic organ failure and high risk of short-term mortality rate. The exact mechanism of the ACLF is not known but it is considered that in the background of the ACLF is systemic inflammation. There are 3 grades of the ACLF according to CLIF-C OF score. To assess the severity of the ACLF there are two groups of scores that are used, and they are liver specific scores and those used in the ICU. The MELD-Na score system applies for the purpose to assess priorities among transplantation candidates. The specific treatment for the ACLF is unknown but the therapy includes treatment of precipitating factors and organ support therapy. Liver transplantation is the best option that improves survival prognosis in the patients with ACLF.

Keywords: ACLF, prognostic scoring systems, treatment, liver transplantation

1. Uvod

1.1. Definicija ACLF-a

Akutizacija kroničnog zatajenja jetre (ACLF) je naziv za naglo i po život opasno stanje koje karakterizira pogoršanje kliničkog stanja u pacijenata s kroničnom bolesti jetre i cirozom jetre.(1)

Pojam akutizacija kroničnog zatajenja jetre (ACLF) prvi put se spominje i opisuje 2002. godine te se tada smatralo da su za potrebu razvoja istoga ključni sustavni upalni odgovor i zatajenje organa. Deset je godina kasnije akutizacija kroničnog zatajenja jetre prepoznata kao sindrom koji je obilježen akutnom dekompenzacijom jetre, zatajenjem organa i visokim mortalitetom u kratkome vremenskom periodu (najčešće kraćem od četiri tjedna), a koja iznosi otprilike 40% u 28. danu.(3,4) Procjenjuje se da je prevalencija ACLF-a među hospitaliziranim pacijentima s cirozom jetre između 20% i 30%. Nepoznat je podatak koji daje informaciju o tome je li zatajenje organa posljedica progresije ili komponenta sindroma.(3,5)

Specifične su karakteristike ACLF-a prisutnost sistemske upale i zatajenja organa.(6) Zatajenje jetre (LF) sve češće je oboljenje čija incidencija raste s porastom konzumacije alkohola, sve češće pretilosti i dijabetesa, a prezentira se u tri oblika. Prvi oblik je akutizacija kroničnog zatajenja jetre (ACLF) u kojemu dolazi do akutnog pogoršanja postojeće, kronične, bolesti jetre koja može, ali i ne mora biti otkrivena u trenutku pogoršanja. Drugi oblik zatajenja jetre je akutno zatajenje jetre (ALF) u kojem u trenutku pogoršanja nema postojeće bolest jetre. Treći oblik odnosi se na akutnu dekompenzaciju završne faze bolesti jetre.(2) Akutna dekompenzacija označava pojavu komplikacija u vidu samostalne pojave dekompenzacije cirozne jetre poput žutice, ascitesa, jetrene encefalopatije te krvarenja iz varikoziteta ili pojavu kombinacije prethodno navedenih komplikacija.(5)

ACLF je zaseban entitet koji se razlikuje od akutne dekompenzacije (AD) po tome što uzima u obzir samo one pacijente koji imaju jednu vrstu AD-a u ograničenom vremenskom periodu od 28. dana, kao što je vidljivo u tablici 1. U tu skupinu spadaju pacijenti koji nakon jetrene lezije razvijaju žuticu, koagulopatiju praćenu razvojem akutne portalne hipertenzije koja se prezentira ascitesom i jetrenom encefalopatijom.(1,3)

Parameter(s)	Acute-on-chronic liver failure (ACLF)	Acute decompensation (AD)
Presentation	Hepatic insult	Hepatic or non-hepatic
	Index	Can be index or subsequent
Identifiable precipitant	In up-to 95% cases	In up to 70% cases
Time from insult to presentation	Within 4 weeks	Up to 12 weeks
Underlying cirrhosis	May or may not be present	Always present
Prior decompensation	No	With or without Prior Decompensation
Mortality at 1 and 3 months	33–51%	23–29%
Reversal or recovery	In half of cases	Uncommon

Tablica 1 preuzeto: Zaccherini G, Weis E, Moreau R. Acute-on-chronic liver failure: Definitions, pathophysiology and principles of treatment. Impact of comorbidities and obesity. [Internet]. JHEP Rep. 1. rujna 2020; 3(1): Tablica 3. Differentiating ACLF from acute decompensation. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6728300/>

ACLF definiran je prema trima udruženjima: europskom, sjevernoameričkom i azijsko-pacifičkom.(1,3)

CANONIC studija je naziv za veliko prospektivno istraživanje koje je 2013. godine provelo Europsko udruženje za proučavanje kroničnog zatajenja jetre (EF CLIF) prikupljajući podatke o 1343 pacijenta iz 29 institucija koji su bili hospitalizirani zbog dekompenzacije ciroze jetre.(1,3) CANONIC studija definira ACLF kao akutno pogoršanje postojeće kronične bolesti jetre s izrazito visokim mortalitetom u 28. danu u uznapredovanim stupnjevima zbog multiorganskog zatajenja, a ponekad se može povezati s jasnim precipitirajućim čimbenicima.(3) U CANONIC studiji istaknuto je da je među populacijom južne Azije konzumacija alkohola najčešći precipitirajući čimbenik odgovoran za pojavu ACLF-a.(6) Prema CANONIC studiji u pacijenata s ACLF-om mortalitet u 28. danu iznosio je 33%, a u 90. danu 52%, u usporedbi s pacijentima koji nisu imali ACLF. U pacijenata koji nisu imali ACLF mortalitet je iznosio 2% u 28. danu, a u 90. danu 8%.(5)

Definicija ACLF-a prema Sjevernoameričkom udruženju za proučavanje završnog stadija bolesti jetre (NACSELD) široko je rasprostranjena i definira ACLF kao kliničko stanje koje se javlja u pacijenata s postojećom kroničnom bolešću jetre s ili bez ciroze i definira povezanost između smrtnog ishoda unutar 3 mjeseca i izostanka liječenja postojeće bolesti jetre.(3,17) Definicija se temelji na opažajnom istraživanju 507 pacijenata s akutnom dekompenzacijom ciroze jetre hospitaliziranih zbog infekcije.(1,17) Za razliku od azijsko-pacifičke, NACSELD definicija ACLF-a, ne obuhvaća promjene u koagulaciji i funkciji jetre.

Akutizacija kroničnog zatajenja jetre (ACLF) definirana je prisutnošću zatajenja dva ili više ekstrahepatalnih organskih sustava.(1,17)

Azijsko-pacifičko udruženje za proučavanje jetre (APASL) je 2009. godine prvi, a 2014. drugi put izvršila izmjene europske, CANONIC, studije. Radilo se o prospektivnom praćenju više od 1363 pacijenta iz 14 zemalja te na temelju revizije CANONIC studije objavila je definiciju ACLF-a.(2,3) Izmjene iz 2019. godine definiraju zatajenja ekstrahepatalnih organskih sustava (OF) kao manifestacije, a ne komponente ACLF-a. Također precipitirajući čimbenici definirani u europskom konzorciju, poput bakterijskih infekcija, u ovoj studiji navedeni su kao komplikacije, a ne kao čimbenici koji vode k nastanku ACLF-a. Akutizacija kroničnog zatajenja jetre podrazumijeva akutnu ozljedu jetre poput reaktivacije hepatitis B virusa ili akutni alkoholni hepatitis. ACLF se manifestira u obliku žutice u kojoj su ukupne razine bilirubina ≥ 5 mg/dL, kolapsa koagulacijskog sustava u kojemu su vrijednosti INR-a ≥ 1.5 i protrombinskog vremena $< 40\%$. Komplikacije koje se javljaju su ascites i/ili encefalopatija unutar 4 tjedna u pacijenata s kroničnom bolesti jetre, kompenziranom cirozom bez prethodne dekompenzacije te u pacijenata bez akutne dekompenzacije jetrene bolesti. Prema APASL istraživanju, također, je prisutan visoki mortalitet unutar 28 dana u bolesnika s ili bez postojeće dijagnoze kronične jetrene bolesti ili ciroze jetre.(2,3,7) U azijsko-pacifičkoj studiji (APASL) mortalitet u 28. danu iznosio je 28%, a u 90. danu 40%.(5)

1.2. Patogeneza ACLF-a

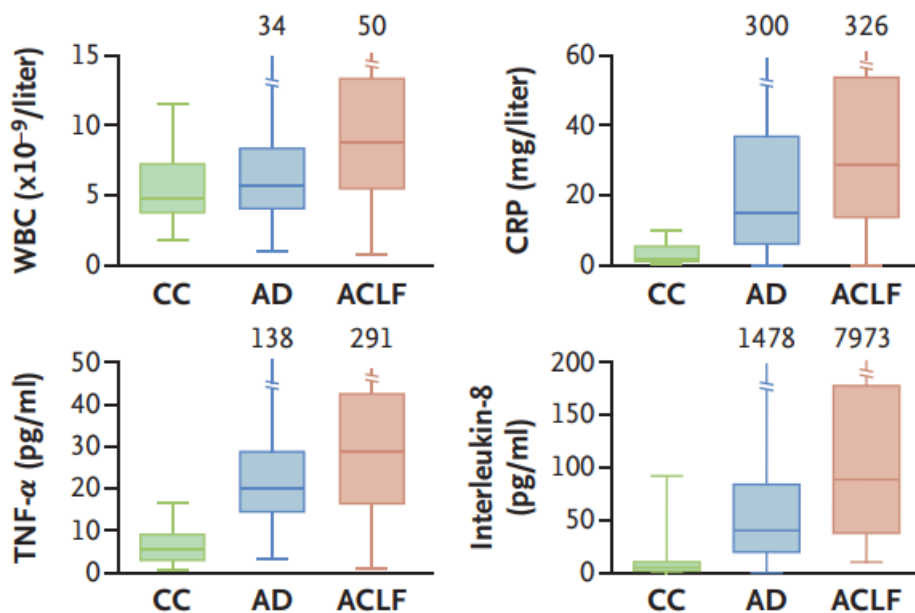
Prema dosadašnjim istraživanjima točan mehanizam pojave ACLF-a nije poznat. Smatra se da sistemska upala ima ulogu u pojavi istoga, dapače, jačina sistemske upale u proporcionalnom je odnosu s težinom ACLF-a. Međutim, niti sama podloga sistemskoj upali također nije u potpunosti razjašnjena.(5,6)

U CANONIC su studiji prepoznati čimbenici precipitacije ACLF-a u pacijenata s kroničnom bolešću jetre, primjerice cirozom jetre, a mehanizam nastanka sistemske upale ovisi o čimbeniku precipitacije. U 60% slučajeva postoji definiran precipitirajući čimbenik, hepatalni poput alkoholnog hepatitisa te ekstrahepatalni poput infekcija. U ostalih 40% slučajeva čimbenik koji je prethodio odnosno koji je izazvao pojavu akutizacije kroničnog zatajenja jetre (ACLF-a) nije identificiran. Među učestale čimbenike precipitacije sistemske upale u pacijenata s ACLF-om ubrajaju se bakterijske infekcije i alkoholni hepatitis. Akutizacija kroničnog zatajenja jetre (ACLF) učestalije se javlja u pacijenata čija je ciroza uzrokovana alkoholom.

Prekomjerna je konzumacija alkohola definirana kao ispijanje više od 14 jedinica alkohola po tjednu za žene i 21 jedinica alkohola po tjednu za muškarce. Jedinica alkohola način je izražavanja količine čistog alkohola u piću. Jedna jedinica alkohola jednaka je 10 mL ili 8 g čistog alkohola. (40) U pacijenata s cirozom jetre uzrokovane alkoholom osim bakterijske infekcije i učestale konzumacije alkohola čimbenici su precipitacije ACLF-a infekcija virusom hepatitisa A (HAV), B (HBV) i E (HEV) te oštećenje jetre uzrokovano konzumacijom opojnih sredstava i lijekova.(5,6)

U pacijenata s akutizacijom kroničnog zatajenja jetre (ACLF) koja je povezana sa sepsom prepoznavanje molekularnih obrazaca patogenih organizama (PAMP) ključno je za objašnjenje početnog koraka u sistemskom upalnom odgovoru. Septični upalni odgovor dovodi do oštećenja tkiva i nekroze stanica uz otpuštanje molekularnih obrazaca povezanih s oštećenjem tkiva (DAMP). Kao i kod sepse, postoje dva mehanizma nastanka sistemske upale u pacijenata s alkoholnim hepatitisom koji su razvili ACLF. Prvi je način nastanka sistemske upale otpuštanje DAMP-ova iz nekrotičnih hepatocita, a drugi je posljedica otpuštanja PAMP-ova zbog infekcije. Gastrointestinalno krvarenje, također, je precipitirajući čimbenik koji dovodi do ishemije jetre te posljedične nekroze hepatocita i otpuštanja DAMP-ova. Međutim, treba skrenuti pozornost na činjenicu da se može raditi o pacijentu s akutizacijom kroničnog zatajenja jetre kod kojeg se ne može prepoznati precipitirajući čimbenik sistemske upale. U tom slučaju pretpostavlja se da ista može biti rezultatom translokacije PAMP-ova iz lumena crijeva.(4,5)

Što je jači intenzitet sistemske upale, to je veći broj organa koji ulaze u proces zatajenja i veća je stopa smrtnosti u kratkom periodu.(1) Isto potvrđuje činjenica da u pacijenata s ACLF-om parametri upale poput CRP-a, leukocita, IL-8 te TNF- α poprimaju veće vrijednosti od onih u pacijenata s akutnom dekompenzacijom jetre bez multiorganskog zatajenja.(5) Težina sistemske upale varira prema parametrima upale u pacijenata s kompenziranom cirozom (CC) bez anamnestičkih podataka o akutnoj dekompenzaciji, u pacijenata s akutnom dekompenzacijom i u onih s ACLF-om. Prethodno navedeno vidljivo je na slici 1 na kojoj horizontalne linije predstavljaju srednje vrijednosti parametara, a također su prikazane i najviše vrijednosti koje su parametri poprimili.(5,7)



Slika 1 Preuzeto: Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure. Clinical Features of Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF). [slika s internet]. 28. svibanja 2020. [Pristupljeno 3.8.2023.]. Dostupno na: <https://sci-hub.se/10.1056/NEJMra1914900>

U CANONIC studiji, koje je provelo Europsko udruženje za proučavanje kroničnog zatajenja jetre (EASL-CLIF), vrijednost bijelih krvnih stanica (WBC) prepoznata je kao zaseban čimbenik koji utječe na mortalitet ACLF-a te je uvrštena u CLIF-C ACLF bodovni sustav. Povećane vrijednosti bijelih krvnih stanica (WBC) predominantno su posljedica neutrofilije. Točan uzrok ove pojave nije u potpunosti razjašnjen, ali se pretpostavlja da je ili rezultat promjene odgovora domaćina na ozljedu ili nemogućnost rješavanja upale. Također postoji pretpostavka da se povećanje vrijednosti bijelih krvnih stanica (WBC-a) bilježi zbog povećanog lučenja faktora stimulacije granulocitnih kolonija koji djeluje na koštanu srž te dovodi do povećane granulocitopoeze.(5,6,28)

U pacijenata s ALD-ACLF-om CANONIC studija je pokazala da su proinflamatorni i antiinflamatorni citokini povišeni te se tako sugeriralo da se u ALD-ACLF-u radi o miješanom upalnom odgovoru. Povećanjem stupnja ACLF-a mijenja se i upalni odgovor iz proinflamatornog u antiinflamatorni pa se time objašnjava povećani rizik od infekcija u pacijenata s ALD-ACLF-om.(5,6)

Sistemske upalne odgovore dovodi do razvoja hepatorenalnog sindroma tipa 1, oštećenja tkiva te abnormalnosti u radu mitohondrija. Na mitohondrijskoj razini perifernih organa u ACLF-u sistemska upala inhibira prijenos masnih kiselina u mitohondrij i beta oksidaciju istih što dovodi do smanjenog stvaranja ATP-a te nakupljanja slobodnih masnih kiselina i ROS

spojeva čime se pospješuje oštećenje tkiva te napredovanje zatajenja organa. Hepatorenalni je sindrom tip 1 akutna ozljeda bubrega koja je specifična za cirozu jetre i oblik je ACLF-a. Sistemska upala dovodi do otpuštanja dušikova oksida (NO) i posljedične vazodilatacije splahnjivih arteriola, smanjenja efektivnog volumena arterijske krvi (EABV) te u konačnici bubrežne hipoperfuzije uz smanjenje brzine glomerularne filtracije. Oštećenje tkiva vodi k zatajenju jednog ili više organa.(5,18)

Azijsko-pacifička studija (APASL) infekciju virusom hepatitisa B (HBV) prepoznaje kao učestali precipitirajući faktor akutizacije kroničnog zatajenja jetre (ACLF). U 76% pacijenata s cirozom jetre koji su bili zaraženi virusom hepatitisa B (HBV), a razvili su akutizaciju kroničnog zatajenja jetre (ACLF), pojavile su se komplikacije u vidu gljivičnih i bakterijskih infekcija u 32% pacijenata, hepatorenalni sindrom u 15% te gastrointestinalno krvarenje u 9% pacijenata.(2,5)

Prema CANONIC studiji po primitku pacijenata, s akutnom dekompenzacijom u bolnicu, akutizacija kroničnog zatajenja jetre (ACLF) bila je prisutna u 23% slučajeva, u 9% slučajeva razvila se unutar par dana od hospitalizacije pacijenata, a u 70% hospitalizacija akutizacija kroničnog zatajenja jetre (ACLF) nije bila prisutna niti se u sljedećim danima razvila. S obzirom na podatak da se ACLF razvila unutar maksimalno 2 tjedna od prijema u bolnicu, zaključilo se da se u pacijenata s cirozom jetre akutizacija kroničnog zatajenja jetre (ACLF) pojavljuje istovremeno s akutnom dekompenzacijom jetre ili kratak period nakon pojave iste.(3,5)

1.3. Podjela ACLF-a prema stadijima

Godine 2013. Europsko udruženje za proučavanje kroničnog zatajenja jetre (EF-CLIF) iz podataka o 1343 pacijenata s dekompenziranom cirozom prikupljenih od 29 europskih hepatoloških centara definirala je kronično zatajenje jetre (CLIF) i s istim povezano zatajenje organa i stadije povezane sa stopom mortaliteta u 28. i 90. danu. Kako bi se definiralo zatajenje organa i definirali stadiji ACLF-a, prilagođen je SOFA bodovni sustav koji je služio definiranju zatajenja organa i procjeni prognoze u pacijenata sa sepsom. Ta prilagodba nazvana je CLIF-C OF bodovni sustav.(8,9) CLIF-C OF bodovni sustav uzima u obzir funkciju 6 organskih sustava, a to su jetra, bubrež, mozak, koagulacijski, cirkulacijski i respiratorni sustav kao što je vidljivo iz tablice 2. Prema tipu i broju zatajenja organa i organskih sustava pacijente s akutizacijom kroničnog zatajenja jetre možemo grupirati u 3 stadija.(7,8)

Organ/system	Variable	Score=1	Score=2	Score=3
Liver	Bilirubin (mg/dL)	<6	≥6 to <12	≥12
Coagulation	INR	<2	≥2 to <2.5	≥2.5
Kidney	Creatinine (mg/dL)	<2	≥2 to <3.5	≥3.5 or renal replacement therapy
Brain	Encephalopathy grade by West Haven Criteria	0	1-2	3-4
Circulation	MAP (mm Hg)	≥70	<70	Vasopressors
Respiratory	PaO ₂ /FiO ₂	>300	>200 and ≤300	≤200
	SpO ₂ /FiO ₂	>357	>214 and ≤357	≤214

Tablica 2 Preuzeto: Amin A, Mookerjee RP. Acute-on-chronic liver failure: definition, prognosis and management. Prognostication in ACLF . [Internet]. BMJ Journals. 25. studenoga 2020; 11(6):Tablica 3. Derivatisation of the Chronic Liver Failure Consortium Organ Failure (CLIF-C OF) score. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7569518/>

Sjevernoameričko udruženje za proučavanje završnog stadija bolesti jetre (NACSELD) kao i CANONIC studija Europskog udruženja za proučavanje kroničnog zatajenja jetre (EF CLIF) uzimaju u obzir funkciju, odnosno zatajenje organa ili organskih sustava, izuzev jetre i koagulacije. Prema tome oni uzimaju u obzir funkciju bubrega, mozga, cirkulacije i respiratornog sustava.(7) Azijsko-pacifičko udruženje za proučavanje jetre (APASL), također, kao i europsko udruženje, koristi CLIF-C OF bodovni sustav za procjenu prisustva ACLF-a, ali razlika je u tome što koristi vrijednost INR za klasifikaciju stadija 1. Prema ovom udruženju u ACLF stadiju 1 su pacijenti s vrijednostima INR-a koje su veće ili jednake 1.5 uz prisutno jetreno zatajenje.(2,7)

U ACLF stadij 1 pripadaju pacijenti koji imaju bubrežno zatajenje ili pacijenti koji imaju zatajenje jetre, koagulacije, cirkulacije ili dišnog sustava uz serumske koncentracije kreatinina od 1.5 to 1.9 mg/dL ili blagu do umjerenu encefalopatiju. U stadiju 1, kao što se može uočiti iz tablice 2, vrijednosti bilirubina u serumu manje su od 6 mg/dL. ACLF stadij 1 odgovara stadiju 0 prema West Haven kriterijima klasifikacije hepatalne encefalopatije. U stadiju 1 vrijednosti su INR-a manje od 2, vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka iznose ≥ 70 mmHg. Omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i udjela kisika u udahnujoj smjesi plinova (PaO₂/FiO₂) iznosi 300, odnosno omjer periferne kapilarne zasićenosti kisikom i udio kisika u udahnujoj smjesi plinova (SpO₂/FiO₂) iznosi > 357 .(7,8,13)

U ACLF stadij 2 pripadaju pacijenti koji imaju zatajenje dva organa ili organska sustava. U stadiju 2, prema tablici 2, vrijednosti su bilirubina između 6 mg/dL i 12 mg/dL, kreatinina između 2 mg/dL i 3.5 mg/dL. ACLF stadij 2 odgovara stadiju 1 i 2 prema West

Haven kriterijima klasifikacije hepatalne encefalopatije. U stadiju 2 vrijednosti su INR-a između 2.0 i 2.5, vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka iznose < 70 mmHg. Omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i udjela kisika u udahnuтой smjesi plinova (PaO_2/FiO_2) iznosi između 200 i 300, odnosno omjer periferne kapilarne zasićenosti kisikom i udio kisika u udahnuтой smjesi plinova (SpO_2/FiO_2) iznosi između 214 i 357.(7,8,13)

U ACLF stadij 3 pripadaju pacijenti koji imaju zatajenje tri ili više organa ili organskih sustava. U stadiju 3, prema tablici 2, vrijednosti su bilirubina ≥ 12 mg/dL, kreatinina ≥ 3.5 mg/dL. ACLF stadij 3 odgovara stadiju 3 i 4 prema West Haven kriterijima klasifikacije hepatalne encefalopatije. U stadiju 3 vrijednosti su INR-a ≥ 2.5 , srednji arterijskog tlak održava se uz pomoć primjene vazopresora. Omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i udjela kisika u udahnuтой smjesi plinova (PaO_2/FiO_2) iznosi ≤ 200 , odnosno omjer periferne kapilarne zasićenosti kisikom i udio kisika u udahnuтой smjesi plinova (SpO_2/FiO_2) iznosi ≤ 214 .(7,8,13)

Mortalitet se u kratkom vremenskom periodu u pacijenata s ACLF-om povećava povećanjem broja organskih zatajenja. Primjerice u pacijenata sa zatajenjem jednoga organa u 28. danu mortalitet iznosi 15% dok u pacijenata sa zatajenjem više od tri organska sustava iznosi u 28. danu 80%. Osim broja OF-ova na mortalitet izravno utječe i gradus ACLF-a. U pacijenata koji imaju gradus 1 ACLF-a mortalitet u 28. danu iznosi $> 23\%$, za gradus 2 ACLF-a 31% dok u gradusu 3 iznosi $> 75\%$.(8)

2. Prognostički faktori ACLF-a

Procjena težine bolesti bitna je zbog prognoze tijeka bolesti te odabira načina liječenja. Za procjenu težine bolesti postoje bodovni sustavi koji se mogu podijeliti u dvije skupine. Prva skupina je specifična za jetru (liver specific scores) dok se u drugoj skupini nalaze bodovni sustavi koji se koriste u jedinici intenzivne skrbi (ICU scores).(10)

2.1. Bodovni sustavi specifični za jetru

U skupinu bodovnih sustava specifičnih za jetru ubrajaju se Child-Turcotte-Pugh bodovni sustav i MELD, odnosno MELD-Na bodovni sustav.(10,22)

Negativna je strana specifičnih bodovnih sustava za jetru, MELD-Na i CTP-a, da daju vrlo malo podataka o ekstrahepatalnoj organskoj disfunkciji. Nisu korisni u procjeni stanja u

pacijenata s brзом akutnom dekompenzaciјom praćenom organskim zataјenjima. Međutim korisni su za prognozu pacijenata s cirozom jetre sa sporom dekompenzaciјom. Između ta dva bodovna sustava prednost se pridaje MELD-Na bodovnom sustavu.(11) CTP bodovni sustav ne preferira se prilikom rangiranja pacijenata za transplantacijsku listu zbog ograničene sposobnosti razlikovanja prioriteta, subjektivnog tumačenja parametara te varijabilnosti u mjerenju laboratorijskih parametara.(12,15) MELD-Na bodovni sustav je pouzdana mjera kratkotrajnog rizika od smrti u bolesnika sa završnom fazom bolesti jetre različite težine i etiologije.(15)

2.1.1. Child-Turcotte-Pugh bodovni sustav

Jedan je od glavnih prognostičkih bodovnih sustava akutizacije kroničnog zataјenja jetre Child-Turcotte-Pugh klasifikacija (CTP) koja se ubraja u specifičan bodovni sustav za jetru.(9) CTP bodovni sustav pokazao se korisnim u procjeni prognoze tijekom bolesti u pacijenata s cirozom jetre. (15)

Child-Turcotte-Pugh bodovni sustav osmišljen je 1964. godine te modificiran 1973. godine.(11) U prošlom je stoljeću bio predominantna metoda procjene prognoze u pacijenata s cirozom jetre.(12) CTP bodovni sustav koristio se kao prognostički čimbenik u pacijenata s varikozitetima jednjaka koji su bili podvrgnuti kirurškom liječenju istih te je dokazao da pacijenti, koji imaju manju preoperativnu jetrenu disfunkciju, imaju i manji mortalitet unutar 6 mjeseci. Danas se Child-Turcotte-Pugh bodovni sustav koristi za procjenu ozbiljnosti kronične bolesti jetre.(11) Godine 1964. Child i Turcotte su pri osmišljavanju ovog bodovnog sustava uzeli u obzir koncentraciju serumskog albumina, serumskog bilirubina, prisustvo ascitesa, encefalopatije te status uhranjenosti. Prethodno navedenim parametrima pridružili su razinu rizika od 1 do 3 te su stvorili klasifikaciju s tri stadija, A, B i C. Godine 1972. Pugh modificira prethodnu klasifikaciju tako što zamjenjuje subjektivni status uhranjenosti s protrombinskim vremenom.(12)

Child-Turcotte-Pugh bodovni sustav obuhvaća 5 parametara, a to su ascites, serumska koncentracija bilirubina, serumska koncentracija albumina, protrombinsko vrijeme ili INR te jetrena encefalopatija. Svakom se dodjeljuje 1, 2 ili 3 boda na sljedeći način: (9)

- 1 se bod dodjeljuje pacijentu koji nema ascites, 2 boda pacijentu s blagim ascitesom i 3 boda s umjerenim ascitesom (9)

- 1 se bod dodjeljuje pacijentu kojemu je serumska koncentracija bilirubina manja od 2 mg/dL, 2 boda pacijentu s koncentracijom od 2 do 3 mg/dL te 3 boda pacijentima čija serumska koncentracija bilirubina iznosi više od 3 mg/dL (9)
- 1 bod pacijentima sa serumskom koncentracijom albumina većom od 3.5 g/dL, 2 boda za koncentraciju između 2.8 i 3.5 g/dL i 3 boda za serumsku koncentraciju albumina manju od 2.8 g/dL (9)
- 1 bod za protrombinsko vrijeme manje od 4 ili INR manji od 1.7, 2 boda za protrombinsko vrijeme od 4 do 6 ili INR od 1.7 do 2.3, a 3 boda za vrijednost protrombinskog vremena veću od 6 ili INR veći od 2.3 (9)
- 1 bod ako nije prisutna jetrena encefalopatija, stupanj 1 i 2 jetrene encefalopatije nose 2 boda te stupanj 3 i 4 jetrene encefalopatije nose 3 boda. (9)

Prema ukupnom zbroju bodova pacijent može pripadati A, B ili C stadiju. Ako je rezultat 5 ili 6 bodova tada pacijent pripada stadiju A, stadiju B ako ima 7, 8 ili 9 bodova. Stadij C označava pacijente s ukupnim zbrojem bodova između 10 i 15. Stadiji govore o jednogodišnjem preživljenju pa tako stadij A ima 100%, stadij B 80%, a stadij C 45% preživljenje unutar godine dana.(9,13)

Zbog malog razmaka u ukupnim bodovima između relativno zdravog pacijenta za transplantaciju i najteže bolesnog pacijenta za transplantaciju te zbog mogućnosti izjednačavanja istih, CTP nije primjereni bodovni sustav za određivanje prioriteta na transplantacijskoj listi. Primjenom CTP bodovnog sustava javlja se takozvani efekt stropa (ceiling effect). Ovaj pojam odnosi se na situaciju u kojoj pacijent s primjerice serumskom koncentracijom bilirubina od 4 mg/dL i pacijent s koncentracijom od 30 mg/dL imaju jednak broj bodova jer je isti maksimalan za taj parametar. CTP bodovni sustav, uz bodovanje prethodno navedenih parametara, uzima u obzir i ascites i encefalopatiju koji zahtijevaju subjektivnu procjenu. Čak i mjerenje objektivnijih parametara, poput protrombinskog vremena i serumske koncentracije albumina, variraju u ovisnosti o laboratoriju koji provodi mjerenje, stoga CTP nije bodovni sustav za procjenu ozbiljnosti bolesti za određivanje prioriteta za transplantacijsku listu.(15)

2.1.2. MELD i MELD-Na bodovni sustav

MELD i MELD-Na bodovni sustavi također su specifični za jetru. MELD-Na kombinira MELD bodovni sustav sa serumskom koncentracijom natrija. Ovaj sustav ne uzima u obzir moždanu funkciju, cirkulaciju i dišni, odnosno respiratorni sustav.(9,10) MELD-Na bodovni sustav danas se koristi za procjenu prioriteta među pacijentima koji su kandidati za transplantaciju jetre jer se pomoću njega pouzdano može procijeniti stopa mortaliteta unutar 3 mjeseca.(3,11) MELD-Na koristi se ako je rezultat MELD-a veći od 11.(14) Stopa mortaliteta unutar 3 mjeseca, odnosno 90 dana, s MELD zbrojem između 10 i 19 iznosi 6%, za zbroj 20 do 29 iznosi 19.6%, za vrijednosti MELD-a od 30 do 39 iznosi preko 50 % te za MELD zbroj veći ili jednak 40 iznosi preko 70%.(9)

Godine 2000. osmišljen je Mayo TIPS model za procjenu rizika za kratkoročnu prognozu pacijenata s cirozom jetre koji su bili podvrgnuti elektivnom postupku transjugularnog intraheptičkog porto-sistemskeg šanta (TIPS-a). S obzirom na to da se uporabom Mayo TIPS modela može povezati ozbiljnost jetrene bolesti i preživljenje, pretpostavljeno je da se isti model može upotrijebiti kao prognostički faktor preživljenja u pacijenata s uznapredovanom bolešću jetre.(12, 29) Stoga se taj model počeo primjenjivati kao prediktor kratkoročnog preživljenja u pacijenata s različitom težinom bolesti jetre. Model je preimenovan u Mayo End-Stage Liver Disease (MELD), s obzirom da su osnivači iz Mayo Klinike, međutim, zbog uporabe u svrhe prioritiziranja organa za transplantaciju jetre širom svijeta ime je ponovno promijenjeno u Model for End-Stage Liver Disease, ali je akronim MELD ostao u uporabi. To je bio novi objektivni bodovni sustav procjene težine bolesti jetre koji se temeljio samo na objektivnim varijablama koje su ga učinile privlačnijim za uporabu kao standard jer minimalizira mogućnost manipulacije sustava za dodjelu organa. Utvrđeno je da ima visoko prediktivnu vrijednost stope mortaliteta unutar 3 mjeseca, a subjektivne komplikacije portalne hipertenzije ciroze jetre poput ascitesa, encefalopatije i krvarenja iz varikoziteta nisu utjecale na preciznost MELD bodovnog sustava. Tako je zaključeno da etiologija jetrene bolesti vrlo malo utječe na prediktivnu vrijednost MELD-a.(12)

Kao i svaki sustav nakon početnog opisa MELD-a, predložene su mnoge opcije za poboljšanje njegove točnosti. Ustanovljeno je da serumske koncentracije kreatinina, zbog utjecaja mišićne mase, unosa proteina, dobi i spola, nisu uvijek točan pokazatelj bubrežne funkcije u pacijenata s cirozom jetre. U studiji iz 2003. godine, koja je uključivala 194 pacijenta s cirozom jetre na listi za transplantaciju, uključena je serumska koncentracija natrija u

prediktore stope mortaliteta unutar 3 mjeseca. Došlo se do zaključka da su serumske koncentracije natrija raniji i osjetljiviji pokazatelj za otkrivanje cirkulacijske disfunkcije koja rezultira zatajenjem bubrega i/ili smrću tijekom kronične bolesti jetre u odnosu na serumsku koncentraciju kreatinina. Tako je MELD sustav modificiran i preimenovan u MELD-Na bodovni sustav te se time povećala točnost rezultata u predviđanju smrtnosti na listi čekanja za transplantaciju jetre.(12,14) Za MELD-Na zbroj manji od 17, stopa mortaliteta unutar 90 dana manja je od 2%, za vrijednosti MELD-Na između 17 i 20 stopa mortaliteta kreće se između 3% i 4%. Vrijednosti MELD-Na između 21 i 31 odgovaraju stopi mortaliteta između 7% i 32% unutar 90 dana. Vrijednosti MELD-Na veće ili jednake od 32 odgovaraju stopi mortaliteta većoj od 60%.(9)

Za izračun MELD-a potrebna je serumska koncentracija kreatinina u mg/dL, serumska koncentracija bilirubina također izražena u mg/dL te vrijednost INR-a. Na temelju tih zaključaka koristi se sljedeća formula:

$$\text{MELD} = 9.57 \times \log_e(\text{kreatinin}) + 3.78 \times \log_e(\text{bilirubin}) + 11.20 \times \log_e(\text{INR}) + 6.43$$

Za izračun MELD-Na potrebna je serumska koncentracija kreatinina u mg/dL, serumska koncentracija bilirubina također izražena u mg/dL te vrijednost INR-a. Na temelju tih zaključaka koristi se sljedeća formula:

$$\text{MELD-Na} = \text{MELD} + 1.32 \times (137 - \text{Na}) - [0.033 \times \text{MELD} \times (137 - \text{Na})] \quad (14)$$

2.2. Bodovni sustavi koji se koriste u jedinici intenzivne skrbi

Jedan je od novijih bodovnih sustava, koji se koriste u jedinici intenzivne skrbi, CLIF-C OF bodovni sustav. Predstavlja modificiranu verziju SOFA bodovnog sustava, a razvilo ga je Europsko udruženje za proučavanje kroničnog zatajenja jetre (EF CLIF). Prepoznat je kao bodovni sustav s visokim stupnjem točnosti. U skupinu bodovnih sustava koji se koriste u JIL-u koristi se i APACHE II bodovni sustav.(9,10) APACHE II bodovni sustav koristi se u prvih 24 sata od prijema, a rezultati CLIF-C OF bodovnog sustava omogućuju evaluacijsku procjenu unutar nekoliko dana od prijema na JIL. Bodovni sustavi, koji se koriste u jedinici intenzivne skrbi, osmišljeni su kako bi pomogli liječniku u procjeni inicijalnog stanja i ishoda bolesti u pacijenata koji su primljeni u jedinicu intenzivne skrbi.(11,27,38)

2.2.1. CLIF-C OF bodovni sustav

Godine 2011. Europsko udruženje za proučavanje kroničnog zatajenja jetre (EF-CLIF) provelo je prospektivno istraživanje na 1343 pacijenata s cirozom jetre kako bi se utvrdile karakteristike bolesnika s cirozom jetre i zatajenjem organa čija je stopa smrtnosti bila $\geq 15\%$ u 28. danu. Zatajenje svakog organa definirano je, specifičnim za taj organ, parametrom što je vidljivo iz tablice 2. CLIF-C OF bodovni sustav obuhvaća 6 parametara specifičnih za taj organski sustav. U CLIF-C OF bodovni sustav ulazi koncentracija bilirubina u serumu koja reflektira funkciju jetre, koncentracija kreatinina u serumu koja reflektira bubrežnu funkciju, stupanj encefalopatije koji daje informaciju o moždanoj funkciji. INR i broj trombocita govore o koagulacijskoj, a srednji arterijski tlak o cirkulacijskoj funkciji. Dišni sustav reprezentiran je omjerom PaO₂ ili SpO₂ i FiO₂. Vrijednostima pobjednih parametara dodjeljuju se bodovi od 0 do 4 te je maksimalan broj bodova koji se može ostvariti 24. (13,28,35)

Zatajenje jetre je određeno serumskom koncentracijom bilirubina, koja mora iznositi $\geq 12\text{mg/dL}$. Zatajenje bubrega je definirano serumskom koncentracijom kreatinina koja mora iznositi $\geq 2\text{ mg/dL}$, a zatajenje moždane funkcije je definirano stupnjem encefalopatije 3 i 4 prema West-Haven klasifikaciji. Zatajenje koagulacijskog sustava je određeno INR-om ≥ 2.5 ili brojem trombocita $\leq 20 \times 10^9 /\text{L}$, a cirkulacijska disfunkcija srednjim arterijskim tlakom manjim od 70 mmHg ili potrebom za primjenom vazopresora poput dopamina, epinefrina ili norepinefrina. Zatajenje dišnog sustava je definirano omjerom PaO₂ i FiO₂ manjim od 200 ili SpO₂ i FiO₂ manjim od 214. (13,35)

2.2.2. APACHE II bodovni sustav

Razvoj APACHE (akutne fiziološke i kronične zdravstvene procjene) bodovnog sustava započelo je 1978. godine u Medicinskom centru Sveučilišta George Washington s ciljem razvoja mjere za uporabu u opisivanju i evaluaciji pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja. APACHE bodovni sustav temeljio se na činjenici da rutinska fiziološka mjerenja koja se provode na pacijentima u JIL-u zapravo sadrže precizne informacije o akutnoj težini pacijentove bolesti. Godine 1982. započela je modifikacija APACHE sustava koja je rezultirala APACHE II sustavom. Temelji se na 12 najčešće mjerenih fizioloških mjera uključenih u izvorni APACHE sustav, a to su temperatura, srednji arterijski tlak, pH, puls, broj otkucaja srca,

serumske koncentracije natrija i kalija, kreatinina, leukocita, hematokrita, FiO₂, GCS. (41)
Danas se prednost daje ostalim bodovnim sustavima u odnosu na APACHE II.(11,27)

3. Liječenje ACLF-a

Za sada ne postoji specifična terapija za liječenje ACLF-a. Glavno je načelo liječenja ACLF-a utvrditi čimbenika precipitacije te započeti s potpornim liječenjem. Prevencija razvoja ACLF-a u pacijenata s akutnom dekompenzacijom ciroze jetre trebala bi biti prioritet.(19,37)

3.1. Liječenje čimbenika precipitacije

3.1.1. Infekcije

Infekcije kao čimbenici precipitacije ili kao usputne pojave prisutne su u 50% pacijenata s ACLF-om, a među pacijentima u stadiju 3 ACLF-a u 70% slučajeva. Bakterije su češći uzročnici od gljivica.(22,23)

Najčešće su bakterijske infekcije, koje se javljaju u pacijenata s ACLF-om, spontani bakterijski peritonitis (SBP), infekcije mokraćnog sustava, pneumonija i infekcije kože i potkožnog tkiva. U slučaju bakterijskih infekcija, uključujući (SBP), pravovremena primjena sistemskih antibiotika širokog spektra u skladu s nalazom antibiograma i obrascima rezistencije te u slučaju SBP-a primjena intravenskog albumina i antibiotske sekundarne profilakse vjerojatno će spriječiti progresiju bolesti do otkazivanja organa.(19,26) Posebnu pozornost treba posvetiti nozokomijalnim i gljivičnim infekcijama te ih liječiti adekvatno i pravovremeno. Prethodno navedenu skupinu infekcija od velike je važnosti dobro i na vrijeme razmotriti kod bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre jer ista može potaknuti progresiju ACLF-a i precipitirati ponovni prijem u bolnicu u nedavno hospitaliziranih pacijenata. Učestalost infekcija multirezistentnim bakterijama u posljednjih 10 godina je porasla s 29% na 38%. Otpornost na antibiotike prepoznata je kao negativan prognostički čimbenik povezan s većom stopom mortaliteta.(19,23,24)

Primjenu analoga nukleozida ili nukleotida poput tenofovira i entekavira (2) treba primijeniti kod svih pacijente za koje se sumnja da imaju HBV infekciju dok se čeka potvrda infekcije molekularnim metodama dokaza virusne DNA.(2)

3.1.2. Krvarenje iz varikoziteta jednjaka

Pravovremena kontrola krvarenja iz varikoziteta jednjaka u pacijenata s portalnom hipertenzijom pokazala se kao pozitivna stavka u redukciji progresije ACLF-a. U pacijenata s klinički značajnom portalnom hipertenzijom i ACLF-om dovodi do pada u broju leukocita te se uporaba niskih doza beta blokatora (≤ 80 mg propranolola), kao profilaksa, povezuje s nižim stupnjem ACLF-a i boljim ishodom u usporedbi s pacijentima koji nisu na profilaktičkoj terapiji beta blokatorima.(1,19,29,30)

Standardna terapija uključuje primjenu vazokonstriktora, primjerice somatostatina ili oktreotida, endoskopskim putem ligaciju varikoziteta unutar 12 sati od prijema u bolnicu te antibiotsku profilaksu ceftriaksonom.(5)

3.1.3. Alkoholni hepatitis

Terapiju prednizonom potrebno je primijeniti u pacijenata s teškim alkoholnim hepatitisom. Za procjenu odgovora na terapiju i identifikaciju pacijenata koji neće imati odgovor na istu koristi se MDF bodovni sustav i Lille bodovni sustav s vrijednostima između 0 i 1. Danas najšire primjenjivan bodovni sustav za alkoholni hepatitis je Maddreyeva diskriminirajuća funkcija (MDF). MDF bodovni sustav koristi se za procjenu ozbiljnosti i prognoze te kao vodič u terapiji alkoholnog hepatitisa. U bodovni sustav ubrajaju se vrijednosti serumskog bilirubina i PT-a u trenutku dijagnoze. Alkoholni hepatitis na temelju ovog bodovnog sustava razvrstava se u teški kada je vrijednost > 32 i ne-teški kada je vrijednost < 32 . Mortalitet u kratkom vremenskom periodu za teški oblik iznosi 30-60%, a za ne-teški 10%. Također rezultati ovog bodovnog sustava doprinose odluci u liječenju kortikosteroidima pa je tako za rezultate > 32 preporuka započeti s kortikosteroidnom terapijom, dok se za rezultate < 32 ne preporuča započinjati s kortikosteroidnom terapijom. (42)

Lille bodovni sustav računa se 7. dan i ako iznosi ≥ 0.45 , terapija se prekida jer ukazuje na to da nema poboljšanja kao odgovora na terapiju prednizonom te signalizira nisku vjerojatnost preživljenja. Rezultat prema Lille bodovnom sustavu < 0.45 smatra se pozitivnim terapijskim učinkom te treba nastaviti s liječenjem prednizonom do 28. dana.(35)

3.2. Potporno liječenje ACLF-a

3.2.1. Akutna ozljeda bubrega

Akutna ozljeda bubrega najčešće je organsko zatajenje u pacijenata s ACLF-om te je povezana s visokom stopom mortaliteta. U nekih je pacijenata s ACLF-om potrebno provesti i bubrežnu nadomjesnu terapiju (RRT). RRT, kao terapijsku opciju, treba započeti ako pacijent s ACLF-om ima simptome i znakove poput oligurije, anurije, preopterećenja volumenom, hiperkalijemije, metaboličke acidoze i refraktorne hiponatrijemija. Također se pokazalo da je kontinuirana nadomjesna terapija bolja od intermitentne hemodijalize.(18) Akutna je ozljeda bubrega u pacijenata s ACLF-om posljedica sistemske upale i translokacije bakterija iz crijevnog lumena. Prije početka liječenja potrebno je isključiti druge uzroke akutne bubrežne ozljede te procijeniti težinu stanja pomoću KDIGO smjernica. Standard liječenja pacijenata je prekid uzimanja diuretika, uvođenje otopine humanog albumina u svrhu ekspanzije volumena te uzimanje uzorka urina za analizu.(26) Analizom urina utvrđuje se radi li se o akutnoj tubularnoj nekrozi ili hepatorenalnom sindromu tip 1. Ako se radi o hepatorenalnom sindromu tip 1 i nema odgovora na terapiju otopinom albumina, primjenjuju se vazokonstriktori poput noradrenalina. Odgovor je bubrega na terapiju vazokonstriktorima obrnuto proporcionalan broju zatajenja organa. Preporuča se izbjegavati uporabu NSAID-a u ovih pacijenata.(1,18,21)

3.2.2. Kardiovaskularna potpora

Potreba za kardiovaskularnom potporom nastaje zbog poremećene perfuzije organa kao posljedica neuspješne kompenzacijske snage srca i povećanog vaskularnog otpora. Dolazi do neuspjeha u povećanju srčanog minutnog volumena u skladu sa zahtjevima te se u 40% do 50% pacijenata dolazi do razvoja cirotične kardiomiopatije. Smanjena perfuzija tkiva udružena s arterijskom hipotenzijom zahtijeva hemodinamsku potporu te je potrebno hemodinamsko praćenje. Cilj je unutar 6 sati započeti s terapijom, održavati arterijski tlak >65 mmHg nadoknadom tekućine s kristaloidima i 5 % otopinom albumina te uporabom vazopresora kao što su noradrenalin, adrenalin i terlipresin. U stanjima refraktornog šoka u terapiju se uvodi intravenski hidrokortizon (1,20,27)

3.2.3. Respiratorna potpora

Za pacijente s ACLF-om stadija 3 i 4 po West Haven klasifikaciji hepatalne encefalopatije preporuča se endotrahealna intubacija, mehaničke ventilacije s ciljem zaštite pluća te u slučaju ascitesa paracenteza. (1,20)

3.2.4. Koagulacijska potpora

Za pacijente s ACLF-om, koji se moraju podvrgnuti invazivnim postupcima, a vrijednosti fibrinogena su im manje od 1g/L ili trombocita $< 20 \times 10^9/L$, preporuča se primjena fibrinogena ili trombocita. U pacijenata s ACLF-om koji nemaju ozbiljne koagulopatije preporuča se primjena profilakse duboke venske tromboze. (1,20)

3.2.5. Jetrena encefalopatija

Pacijente s ACLF-om koji imaju razvijenu encefalopatiju, stadij 3 i 4 po West Heaven klasifikaciji jetrene encefalopatije, i ne mogu dišni put samostalno držati otvorenim potrebno je intubirati te mehanički ventilirati, održavati srednji arterijski tlak te pokušati sniziti razine amonijaka davanjem laktuloze i l-orinitin l- aspartatom. (1,20)

4. ACLF i transplantacija jetre

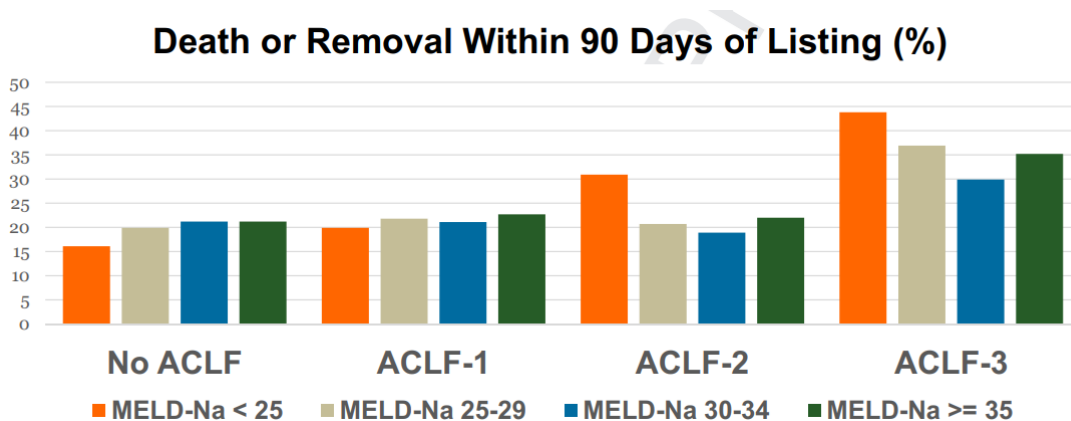
Transplantacija jetre je metoda koja značajno poboljšava prognozu preživljenja u bolesnika s ACLF-om kod kojih konzervativno liječenje nema uspjeha i dovodi do progresije broja oštećenih organskih sustava. Njome se zaustavlja intrahepatična upala odgovorna za zatajenje jetre te se obnavlja imunitet.(30,36)

Prvi korak u procesu odabira kandidata za transplantaciju jetre je brza evaluacija nakon prijema kako bi se eliminirale apsolutne kontraindikacije za transplantaciju jetre.(37,38) Procjena uključuje potragu za ozbiljnim komorbiditetima poput kardiovaskularnih i plućnih bolesti, teškom pothranjenošću, aktivnim karcinomom i teškim infekcijama koje bi mogle ugroziti transplantat u bliskoj budućnosti. Glavni uzroci nepodobnosti za transplantaciju uglavnom su vezani uz dob, teške komorbiditete i izostanak apstinencije od alkohola.(25,33,35)

Pacijenti s ACLF-om nemaju prednost na listi za transplantaciju. Zbog prisutnosti zatajenja organa transplantacija u bolesnika s ACLF-om smatra se visokorizičnom zbog postoperativnog morbiditeta i mortaliteta. U pacijenata s ACLF-om obično je kratak vremenski period (transplant window) za izvođenje transplantacije u optimalnim uvjetima. (25,32,37). Španjolsko društvo za transplantaciju jetre (SETH) predložilo je preporuku u kojoj ubrzava dodjelu organa pacijentima s ACLF-om zbog njihove loše kratkoročne prognoze te preporuča korištenje CLIF-C OF bodovnog sustava umjesto MELD-a.(7,31)

Stope preživljenja nakon transplantacije jetre u prvoj se godini u pacijenata s ACLF-OM stadija 3 kreću između 52% i 93 %. Prema retrospektivnoj francuskoj studiji koja je uključila 73 pacijenta sa stadijem 3 ACLF-a kojima je transplantirana jetra postojala je značajna razlika u jednogodišnjem preživljenju prema onima u istome stadiju kojima nije transplantirana jetra. U transplantiranih je stopa preživljenja iznosila 83,6%, a u onih koji nisu bili transplantirani 7,9%. Da nije postojala značajna razlika u jednogodišnjem preživljenju među pacijentima u stadiju 3 ACLF-a koji su transplantirani i onih u stadiju 1 i 2 te onih koji nisu imali ACLF, a bili su transplantirani vidljivo je na slici 2. dok se stopa preživljenja pacijenata u stadiju 3 ističe od ostalih skupina, stope preživljenja bolesnika s ACLF-om 1. i 2. stupnja nakon transplantacije slične su onima u pacijenata bez ACLF-a. U retrospektivnoj studiji iz 2022. godine, koja je u periodu od 2007. do 2019. godine, pratila 100 pacijenata sa stadijem 3 ACLF-a opaža se značajno poboljšanje u stopi preživljenja koja se podigla sa 66% na 86%. Ovaj napredak pripisuje se poboljšanju preoperativne pripreme, poboljšanju odabira kandidata i graftova za transplantaciju.(8,30,34)

U pacijenata s ACLF-om stadija 3 s MELD rezultatom < 25, mortalitet u kratkom vremenskom periodu iznosi oko 44% te je znatno veći od istoga u pacijenata bez ACLF-a, a s MELD rezultatom i većim od 35. Ovo ukazuje na činjenicu da podjela ACLF-a prema stadijima može pomoći u prepoznavanju pacijenata koji imaju povećani rizik od smrti u kratkome vremenskom periodu.(16,30,36)



Slika 2 preuzeto: Sundaram V, Jalan R, Wu T, Volk ML, Asrani SK, Klein AS, Wong RJ. Factors Associated with Survival of Patients With Severe Acute-On-Chronic Liver Failure Before and After Liver Transplantation. Death or Removal Within 90 Days of Listing. [Slika s internet]. travanj 2019. [Pristupljeno 24.8.2023.]. Dostupno na: <https://sci-hub.se/10.1053/j.gastro.2018.12.007>

Na slici 3 je prikaz kumulativne incidencije mortaliteta poslije stavljanja pacijenata na transplantacijsku listu. Smrtni ishod unutar godine dana od stavljanja na listu znatno je veći u pacijenata s ACLF-om stadija 3 nego u drugim stadijima.(30)

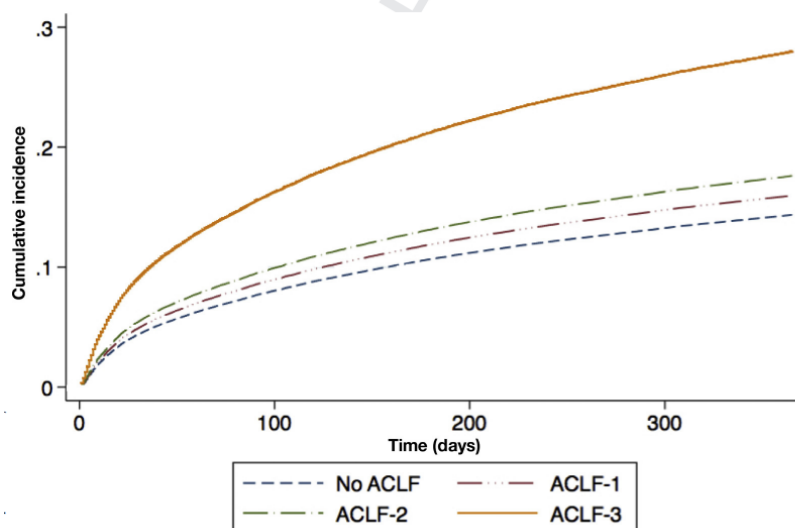


Figure 1. Cumulative incidence of mortality or removal from the waiting list.

Slika 3 preuzeta : Sundaram V, Jalan R, Wu T, Volk ML, Asrani SK, Klein AS, Wong RJ. Factors Associated with Survival of Patients With Severe Acute-On-Chronic Liver Failure Before and After Liver Transplantation. . Cumulative incidence of mortality or removal from the waiting list. [Slika s internet]. travanj 2019. [Pristupljeno 1.9.2023.]. Dostupno na: <https://sci-hub.se/10.1053/j.gastro.2018.12.007>

Glavni uzrok smrti nakon transplantacije u pacijenata s ACLF-om povezan je sa sepsom uglavnom zbog infekcije respiratornog sustava, rane ili bilijarnih sustava s bakterijama rezistentnim na više antibiotika (MDRB). (39) Postransplantacijska invazivna gljivična infekcija predstavlja veliki rizik od smrtnosti koji se uglavnom javlja kod pacijenata s MELD rezultatom > 30 ili u onih s akutnim zatajenjem jetre (ALF). Kao najčešći uzročnik izdvaja se Candida. Preporuka ILTS-a je primjena antifungalne profilakse kroz 2 do 4 tjedna u pacijenata s MELD rezultatom > 30 .(8)

5. Zaključak

Akutizacija kroničnog zatajenja jetre (ACLF) podrazumijeva naglo pogoršanje jetrene funkcije sa zatajenjem jednog ili više organskih sustava u bolesnika kod koji postoji određeni stupanj poznate ili nepoznate jetrene bolesti. Akutizacija kroničnog zatajenja jetre, za razliku od klasične dekompenzirane ciroze jetre dovodi do visoke smrtnosti unutar 28 dana. Smatra se da je u podlozi ovog sindroma sistemska upala, no točni mehanizam nastanka još nije poznat. Najčešći čimbenici precipitacije ACLF-a su infekcije, alkoholni hepatitis, krvarenja iz probavne cijevi i operativni zahvati. Kako bi se procijenilo kliničko stanje pacijenata s ACLF-om koriste se bodovni sustavi. Definirana su 3 stadija ACLF-a prema kojima se pacijenti razlikuju s obzirom na broj zahvaćenih organskih sustava. Smrtnost u bolesnika sa ACLF-om se povećava sa brojem zahvaćenih organskih sustava odnosno stadijem ACLF-a. Liječenje je usmjereno na detekciju i liječenje čimbenika koji su precipitali ACLF te na potpuno liječenje zatajenja organa. Transplantacija jetre je metoda liječenja koja dovodi do najveće stope preživljenja bolesnika sa zahvaćenim većim brojem organskih sustava.

6. Zahvale

Zahvaljujem mentoru, docentu Nikoli Sobočanu, prvenstveno na prilici da me mentorira. Docente, hvala Vam na svim savjetima, razumijevanju i podršci koju ste mi pružili.

Zahvaljujem svome nedavno preminulom ujaku Milanu. Ujo, nisi dočekaao, ali postala sam “dotkorica” i znam da se negdje odozgo smješkaš. Nadam se da si ponosan.

Zahvaljujem svojoj baki Ani, čudu od žene, koja mi je pružila uzor da se upornošću, radom i trudom sve može. Bakić, hvala ti na neizmjerneoj ljubavi i podršci koju mi pružaš, hvala ti što vjeruješ u mene čak i kada sama ne vjerujem. Tvoji savjeti zlata vrijede.

Zahvaljujem svom ujaku Vladi koji je još od početka moga školovanja bio uvijek tu za mene. Hvala ti na trudu, svim savjetima i strpljenju. Ujo, bez tebe ne bih došla do mjesta na kojem sam danas. Hvala Ti.

Jedno veliko hvala mojoj kumi Marceli. Marcela hvala ti na svemu, a posebno hvala na svemu što si učinila za mene ove godine.

I kao šećer na kraju zahvaljujem svojoj Mami koja je inspirirala ovaj diplomski tako što je i sama ove godine transplantirana i preživjela nemoguće. Mama, hvala ti na primjeru kako pozitivan pogled na svijet uistinu mijenja sve. Uz brojne i nimalo minorne komplikacije koje su te zadesile tvoja snaga, volja, pribranost i pozitivan pogled na život dokazali su da si jača od sudbine. Jedna jedina i neponovljiva Lili.

7. Literatura

1. Zaccherini G, Weis E, Moreau R. **Acute-on-chronic liver failure: Definitions, pathophysiology and principles of treatment.**[Internet]. JHEP Rep. 1. rujna 2020; 3(1): doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100176.
2. Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, Maiwall R, Al Mahtab M, Rahman S. i sur. **Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL)** [Internet]. Hepatol Int. srpanj 2019; 13(4): doi: 10.1007/s12072-019-09946-3.
3. Amin A, Mookerjee RP. **Acute-on-chronic liver failure: definition, prognosis and management.** [Internet]. BMJ Journals. 25. studenoga 2020; 11(6): doi: 10.1136/flgastro-2018-101103
4. Iwakiri Y, Trebicka J. **Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy.** [Internet]. JHEP Rep. kolovoz 2021; 3(4): doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100316
5. Arroyo V, Moreau R, Jalan R. **Acute-on-Chronic Liver Failure.** [Internet]. N Engl J Med. 28. svibanja 2020; 382(22): doi: 10.1056/NEJMra1914900
6. Gustot T, Jalan R. **Acute-on-Chronic Liver Failure In Patients With Alcohol- Related Liver Disease.** [Internet]. J Hepatol. veljača 2019; 70(2): doi: 10.1016/j.jhep.2018.12.008
7. Gambino C, Piano S, Angeli P. **Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis.** [Internet]. J Clin Med. 26. rujna 2021; 10(19): doi:10.3390/jcm10194406
8. Sacleux SC, Saliba F. **How to Optimize the Results of Liver Transplantation for Acute-on-Chronic Liver Failure.** [Internet]. Life. 10. svibnja 2023; 13(5): doi:10.3390/life13051152
9. Rashed E, Soldera J. **CLIF-SOFA and CLIF-C scores for the prognostication of acute-on-chronic liver failure and acute decompensation of cirrhosis: A systematic review.** [Internet]. J Hepatol. 27. prosinca 2022; 14(12): doi:10.4254/wjh.v14.i12.20255
10. Bajaj J, Moreau R, Kamath PS, Vargas HE, Arroyo V, Reddy RK. I sur. **Acute-on-Chronic Liver Failure: Getting ready for prime-time.** [Internet]. <https://sci-hub.se/10.1002/hep.30056>
11. Da Silveira F, Soares PHR, Q Marchesan L, da Fonseca RSA, Nedel WL. **Assessing the prognosis of cirrhotic patients in the intensive care unit: What we**

- know and what we need to know better.** [Internet]. J Hepatol. 27. listopada 2021; 13(10):doi: 10.4254/wjh.v13.i10.1341
12. Ruf A, Dirchwolf M, Freemann RB. **From Child-Pugh to MELD score and beyond: Taking a walk down memory lane.** [Internet]. Ann Hepato. 15. listopada 2021; 27(21): doi:10.1016/j.aohep.2021.100535
 13. Durand F, Roux O, Weiss E, Francoz C. **Acute-on-chronic liver failure: Where do we stand?** . [Internet]. Liver Int. 21. lipnja 2021; doi:10.1111/liv.14855
 14. Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, Kamath PS, Asrani SK, Biggins SW. i sur. **MELD 3.0: The Model for End-Stage Liver Disease Updated for the Modern Era.** [Internet]. CLD. prosinac 2021; 161(6): doi:10.1053/j.gastro.2021.08.050
 15. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL. i sur. **A model to predict survival in patients with end-stage liver disease.** [Internet]. Hemat. veljača 2001; 33(2): doi: 10.1053/jhep.2001.22172
 16. Goosmann L, Buchholz A, Bangert K, Fuhrmann V, Kluge S, Lohse AW. i sur. **Liver transplantation for acute-on-chronic liver failure predicts post-transplant mortality and impaired long-term quality of life.** [Internet]. Liver Int. ožujak 2021; 41(3): doi:10.1111/liv.14756
 17. O'Leary JG, Reddy KR, Garcia-Tsao G, Biggins SW, Wong F, Fallon MB. i sur. **NACSELD acute-on-chronic liver failure (NACSELD-ACLF) score predicts 30-day survival in hospitalized patients with cirrhosis.** [Internet]. Hepatology. lipanj 2018; 67(6): doi: 10.1002/hep.29773.
 18. Amin AA, Alabsawy EI, Jalan R, Davenport A. **Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Hepatorenal Syndrome.** [Internet]. Semin Nephrol. siječanj 2019; 39(1): doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.10.002.
 19. Fernández J, Prado V, Trebicka J, Amoros A, Gustot T, Wiest R. i sur. **European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-Clif). Multidrug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe.** [Internet]. J Hepatol. ožujak 2019; 70(3): doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.027
 20. European Association for the Study of the Liver. **EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis.** [Internet]. J Hepatol. kolovoz 2018; 69(2): doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024.
 21. Piano S, Schmidt HH, Ariza X, Amoros A, Romano A, Hüsing-Kabar A. i sur. **Association Between Grade of Acute on Chronic Liver Failure and Response to**

- Terlipressin and Albumin in Patients With Hepatorenal Syndrome.** Clin Gas.Hepatol. studeni 2018;16(11): doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.035
22. Moreau R, Gao B, Papp M, Bañares R, Kamath PS. **Acute-on-chronic liver failure: A distinct clinical syndrome.** [Internet]. J Hepatol. lipanj 2021;75 Suppl 1:S27-S35. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.047.
23. Fernández J, Acevedo J, Wiest R, Gustot T, Amoros A, Deulofeu C. i sur. **Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis.** [Internet]. Gut. kolovoz 2018;67(10): doi: 10.1136/gutjnl-2017-314240
24. Piano S, Singh V, Caraceni P, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J i sur. **Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide.** [Internet]. Gastroent. travanj 2019;156(5): doi:10.1053/j.gastro.2018.12.005.
25. Thuluvath PJ, Thuluvath AJ, Hanish S, Savva Y. **Liver transplantation in patients with multiple organ failures: Feasibility and outcomes.** [Internet]. J Hepatol. studeni 2018;69(5): doi: 10.1016/j.jhep.2018.07.007.
26. Bernardi M, Angeli P, Claria J, Moreau R, Gines P, Jalan R. i sur. **Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives.** [Internet]. Gut. lipanj 2020; 69(6): doi:10.1136/gutjnl-2019-318843.
27. Schult D, Rasch S, Schmid RM, Kahmer T, Mayr U. **EASIX Is an Accurate and Easily Available Prognostic Score in Critically Ill Patients with Advanced Liver Disease.** [Internet]. J Clin Med. 28. ožujka 2023; 12(7): doi: 10.3390/jcm12072553
28. Baldin C, Piedade J, Guimarães L, Victor L, Daurte J, Veiga Z. **CLIF-C AD Score Predicts Development of Acute Decompensations and Survival in Hospitalized Cirrhotic Patients.** [Internet]. Dig Dis Sci. 3. siječnja 2021; 66(12): doi: 10.1007/s10620-020-06791-5
29. Trebicka J, Gu W, Ibáñez-Samaniego L, Hernández-Gea V, Pitarch C, Garcia E. i sur. **Rebleeding and mortality risk are increased by ACLF but reduced by pre-emptive TIPS.** [Internet]. J Hepatol. listopad 2020;73(5): doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.02
30. Sundaram V, Jalan R, Wu T, Volk ML, Asrani SK, Klein AS, Wong RJ. **Factors Associated with Survival of Patients With Severe Acute-On-Chronic Liver Failure Before and After Liver Transplantation.** [Internet]. Gastroent. travanj 2019;156(5): doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.007.

31. Sundaram V, Kogachi S, Wong RJ, Karvellas CJ, Fortune BE, Mahmud N. i sur. **Effect of the clinical course of acute-on-chronic liver failure prior to liver transplantation on post-transplant survival.** [Internet]. J Hepatol. ožujak 2020; 72(3): doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.013
32. Lee BP, Mehta N, Platt L, Gurakar A, Rice JP, Lucey MR i sur. **Outcomes of Early Liver Transplantation for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis.** [Internet]. Gastroenter. kolovoz 2018; 155(2): doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.009.
33. Michard B, Artzner T, Deridder M, Besch C, Addeo P, Castelain V. i sur. **Pretransplant Intensive Care Unit Management and Selection of Grade 3 Acute-on-Chronic Liver Failure Transplant Candidates.** [Internet]. Liver Transpl. siječanj 2022; 28(1): doi: 10.1002/lt.26280
34. Sersté T, Cornillie A, Njimi H, Pavesi M, Arroyo V, Putignano A. i sur. **The prognostic value of acute-on-chronic liver failure during the course of severe alcoholic hepatitis.** [Internet]. J Hepatol. kolovoz 2018; 69(2): doi: 10.1016/j.jhep.2018.02.022
35. Mahmud N, Kaplan DE, Taddei TH, Goldberg DS. **CLIF-C AD Score Predicts Development of Acute Decompensations and Survival in Hospitalized Cirrhotic Patients.** [Internet]. Dig Dis. Sci. 3. siječnja 2021; 66(12): doi: 10.1007/s10620-020-06791-5
36. Mahmud N, Kaplan DE, Taddei TH, Goldberg DS. **Incidence and Mortality of Acute on Chronic Liver Failure using Two Definitions in Patients with Compensated Cirrhosis.** [Internet]. Hepatol. 20. ožujka 2019; 69(5): doi: 10.1002/hep.30494
37. Li X, Zhang L, Pu C, Tang S. **Liver transplantation in Acute-on-Chronic liver failure: Timing of transplantation and selection of patient population.** [Internet]. Front Med. 8. prosinca 2022; doi: 10.3389/fmed.2022.1030336
38. Bernal W, Karvellas C, Saliba SF, Saner4 FH, Meersseman P. **Intensive care management of acute-on-chronic liver failure.** [Internet]. Jour. Hepat. 14. rujna 2020; doi:10.1016/J.JHEP.2020.10.024
39. Fernández J, Saliba F. **Liver transplantation in patients with ACLF and multiple organ failure: Time for priority after initial stabilization.** [Internet]. Jour. Hepat. 2018; doi:10.1016/j.jhep.2018.09.002.
40. Maharaj T, Angus C, Fitzgerald N, Allen K, Stewart S, MacHale S, Ryan JD. **Impact of minimum unit pricing on alcohol-related hospital outcomes: systematic**

review. [Internet]. BMJ Open. 3. veljače 2023;13(2): doi: 10.1136/bmjopen-2022-065220.

41. Mutchmore A, Lamontagne F, Chassé M, Moore L, Mayette M. **Automated APACHE II and SOFA score calculation using real-world electronic medical record data in a single center.** J Clin Monit Comput. kolovoz 2023; 37(4): doi: 10.1007/s10877-023-01010-8.
42. Hosseini N, Shor J, Szabo G. **Alcoholic Hepatitis: A Review.** Alcohol Alcohol. 1. srpnja 2019; 54(4): doi: 10.1093/alcalc/agz036.

8. Životopis

Rođena sam u Zagrebu 23.2.1998.godine. Pohađala sam Osnovnu školu grofa Janka Draškovića i Gimnaziju Tituša Brezovačkog. Tijekom osnovne i srednje škole aktivno se bavim umjetničkim i sinkroniziranim klizanjem i plivanjem te sudjelujem na brojnim domaćim i međunarodnim natjecanjima. U srednjoj školi osvajam prvo mjesto u ekipnom djelu na Prvenstvu grada Zagreba u plivanju za srednje škole. Nakon završene srednje škole odlučila sam se godinu dana pauzirati s formalnim obrazovanjem. Tijekom te godine učila sam španjolski jezik. Upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci akademske godine 2017./2018. te sam se na temelju ostvarenog uspjeha upisala u sljedeću akademsku godinu na Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija bila sam demonstrator na Katedri za Histologiju i embriologiju te na Katedri za Kliničku propedeutiku. Volontirala sam na raznim događanjima te sam u sklopu projekta Pogled u sebe, održala ciklus radionica o mentalnom zdravlju u srednjim školama.