

# Bilijarne komplikacije u bolesnika s transplantiranom jetrom

---

**Topčić, Alen**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2016**

*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:105:904358>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-23**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Alen Topčić**

**Bilijarne komplikacije u bolesnika s  
transplantiranom jetrom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju Kliničke bolnice „Merkur“ pod vodstvom doc. dr. sc. Tajane Filipec-Kanižaj i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

Mentor rada: doc. dr. sc. Tajana Filipec-Kanižaj

## POPIS KRATICA

EASL - European Association for the Study of the Liver

MELD - Model for End-stage Liver Disease

PV – INR – protrombinsko vrijeme INR

ERCP – endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija, *eng. Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography*

PTC - perkutana transhepatična kolangiografija, *eng. Percutaneous Transhepatic Cholangiography*

MRCP – magnetsko rezonantna kolangiopankreatografija, *eng. Magnetic Resonance Cholangio-Pancreatography*

CT – kompjutorizirana tomografija, *eng. Computed Tomography*

AS – anastomotske strikture

NAS – neanastomotske strikture

PSC - primarni sklerozirajući kolangitis, *eng. Primary Sclerosing Cholangitis*

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. INDIKACIJE I KONTRAINDIKACIJE ZA TRANSPLANTACIJU JETRE .....	1
1.2. POSTUPAK TRANSPLANTACIJE JETRE .....	3
1.3. BILIJARNE KOMPLIKACIJE U BOLESNIKA S TRANSPLANTIRANOM JETROM .....	4
1.4. ETIOLOGIJA BILIJARNIH KOMPLIKACIJA .....	5
1.5. DIJAGNOZA I LIJEČENJE BILIJARNIH KOMPLIKACIJA.....	6
2. TIPOVI BILIJARNIH KOMPLIKACIJA U BOLESNIKA S TRANSPLANTIRANOM JETROM.....	7
2.1. BILIJARNO CURENJE .....	7
2.2. BILIJARNE STRIKTURE .....	10
2.2.1. A) ANASTOMOTSKE STRIKTURE (AS) .....	10
2.2.2. B) NEANASTOMOTSKE STRIKTURE (NAS).....	12
2.3. AMPULARNA DISFUNKCIJA (DISFUNKCIJA ODIJEVOG SFINKTERA) .....	16
2.4. ŽUČNI KAMENCI, ŽUČNI MULJ, ŽUČNI ODLJEV .....	17
2.5. BILOM .....	18
2.6. HEMOBILIJA .....	19
3. ZAKLJUČAK.....	19
4. ZAHVALE .....	21
5. POPIS LITERATURE .....	22
6. ŽIVOTOPIS .....	26

## **SAŽETAK**

*Naslov:* Bilijarne komplikacije u bolesnika s transplantiranom jetrom

*Autor:* Alen Topčić

Bilijarne komplikacije u bolesnika s transplantiranom jetrom danas predstavljaju značajan problem. Napretkom medicine, napredovala je i tehnika transplantacije jetre. Pacijenti koji su imali završni stadij zatajenja jetre i kojima je predviđeno da neće preživjeti duže od godinu dana transplantacijom jetre je omogućeno dulje preživljenje i bolja kvaliteta života. Kako svaka tehnika ima svoje prednosti, ali i nedostatke tako i pacijenti s transplantiranom jetrom imaju brojne komplikacije. Jedne od češćih komplikacija su bilijarne komplikacije čija je učestalost oko 30%. Postoperativne bilijarne komplikacije uključuju strikture (anastomotske i neanastomotske), bilijarna curenja, bilijarne kamence, disfunkciju Odijevog sfinktera, bilome i hemobiliju. Incidencija im varira ovisno o broju rizičnih čimbenika koji doprinose razvoju komplikacija a neki od njih su: varijacije u anatomiji žučnih vodova, razlika u veličini žučnih vodova u primatelja i donora, ishemija žučnih vodova (može je uzrokovati tromboza jetrene arterije, toplo i hladno ishemijsko vrijeme, stenozna jetrene arterije), metode bilijarne rekonstrukcije (tip, način šivanja, materijal šava, primjena stenta ili T-cijevi), imunološki odgovor organizma (AB0 inkompatibilnost) i infekcija. Dijagnoza bilijarnih komplikacija se temelji na kliničkoj slici i na temelju brojnih slikovnih metoda koji uključuju ERCP, MRCP, PTC, UZV. Zlatnim standardom se smatra ERCP jer u jednom zahvatu možemo prikazati problem i pokušati ga riješiti. Ako endoskopskim metodama ne riješimo problem pristupamo rješavanju problema kirurški. U nekim slučajevima svim navedenim metoda ne uspijevamo riješiti problem te tada pristupamo retransplantaciji.

*Ključne riječi:* Bilijarne komplikacije, transplantacija jetre

## **SUMMARY**

*Title:* Biliary Complications in Liver Transplant Patient

*Author:* Alen Topčić

Biliary complications in patients with liver transplant represent a significant problem today. As medicine advanced, the technique of liver transplantation advanced with it. The liver transplant enabled the patients who had the end-stage liver disease and who were diagnosed not to live for more than a year a longer life and a better quality of life. As every technique has its advantages and disadvantages, the patients with liver transplant encounter a number of complications, as well. One of the most frequent complications are biliary complications, whose incidence is about 30%. Postoperative complications include biliary strictures (anastomotic and nonanastomotic), biliary leaks, biliary stones, sphincter of Oddi dysfunction, biloma and haemobilia. Their incidence varies depending on the number of risk factors that contribute to the development of complications and some of them are: variations in the anatomy of the bile ducts, the difference in size of the bile ducts of the recipient and the donor, bile ducts ischemia (it can cause thrombosis of the hepatic artery, warm and cold ischemia time, hepatic artery stenosis), methods of biliary reconstructions (type, method of sewing, suture material, the use of stents or T-tube), immune response (ABO incompatibility) and infections. The diagnosis of biliary complications is based on the clinical picture and on the basis of a number of imaging methods that include ERCP, MRCP, PTC. ERCP is considered to be the golden standard because we can discover the problem and try to solve it with only one procedure. If endoscopic methods do not resolve the problem, we approach the problem surgically. In some cases, all of these methods fail to resolve the problem and then the only remaining solution is retransplantation.

*Key words:* Biliary complications, liver transplantation

# **1. UVOD**

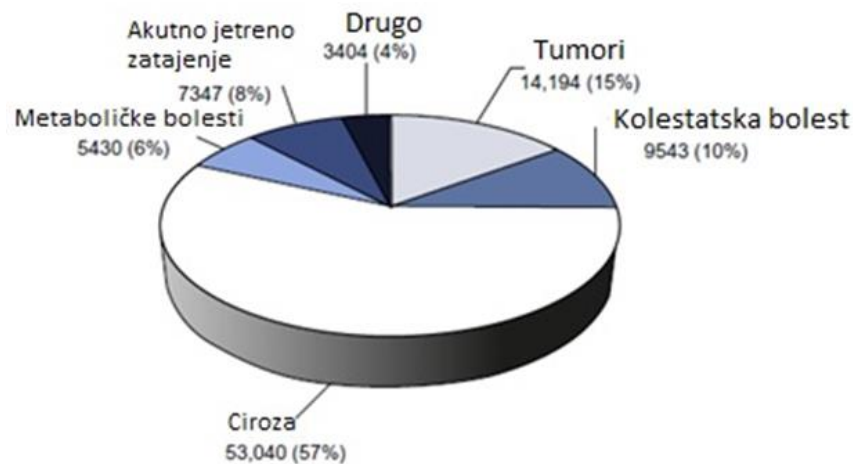
Transplantacija jetre je najbolji način liječenja bolesnika sa završnim stadijom bolesti jetre, za koje je pretpostavljeno da će živjeti manje od godinu dana. Preživljenje nakon transplantacije jetre se povećalo u posljednjem desetljeću. Moderna era transplantacije jetre započinje 1980. godine kada je tim medicinskih stručnjaka u Denveru prvi puta upotrijebio ciklosporin kao imunosupresiv. Dotada je jednu godinu poslije operacije živjelo oko 30%, a uvođenjem ciklosporina taj postotak raste 80% pa i više, što ovisi indikaciji i specijaliziranosti samoga centra (Šoša T. et al., 2007.). Indikacije za transplantaciju jetre mogu biti akutne i kronične ireverzibilne bolesti jetre. Specifičnost takvih bolesnika je da se ne mogu liječiti drugim konzervativnim metodama i da im je funkcija jetre smanjena. Kod takvih bolesnika kliničke manifestacije su posljedica dva odlučujuća čimbenika: stupanj oštećenja jetrenih stanica i otežan protok krvi kroz jetru. Stoga se ciroza jetre manifestira sindromom hepatocelularne insuficijencije (žutica, koagulopatija, kaheksija i edemi) i sindromom portalne hipertenzije (portosistemske kolaterale, splenomegalija i hipersplenizam), a ascites i jetrena encefalopatija posljedica je kombinacije i hepatocelularne insuficijencije i portalne hipertenzije.

## **1.1. INDIKACIJE I KONTRAINDIKACIJE ZA TRANSPLANTACIJU JETRE**

Bolesti koje indiciraju transplantaciju jetre prema European Association for the Study of the Liver (EASL) su: na prvom mjestu je ciroza (57%), tumori (15%), kolestatske bolesti (10%), akutno zatajenje (8%), bolesti metabolizma (6%), ostalo (4%) (EASL Clinical Practice Guidelines, 2015). Indikacije za transplantaciju jetre su



razvijena kronična bolest jetre, fulminantno zatajenje jetre, nasljedna metabolička bolest jetre, hepatocelularni i fibrolamelarni karcinom, epizode krvarenja iz varikoziteta jednjaka, stalan umor koji onemogućava normalan život, bolesnik želi i postoji mogućnost za provođenje posttransplantacijske terapije (Šoša T. et al., 2007.). Najveći dio čine kronične nekolestatske bolesti jetre (>60% godišnje), a među njima najučestalija je ciroza uzrokovana virusom hepatitisa C (25-40% godišnje) (Vrhovac B. et al., 2008). Cilj transplantacije je produljiti život i poboljšati kvalitetu života pacijenta. Kontraindikacije za transplantaciju mogu biti apsolutne i relativne. Apsolutne kontraindikacije su: nekontrolirana infekcija, ekstrahepatički malignitet, apstinencija od abusus hepatotoksičnih supstancija kraća od 6 mjeseci, razvijena kardiopulmonalna bolest, teška plućna hipertenzija. Relativne kontraindikacije su: hepatitis B antigen DNA pozitivan, dob iznad 65, HIV, tromboza v. portae, ekstenzivna prethodna kirurgija koja uzrokuje anatomske abnormalnosti (Šoša T. et al., 2007.).



**Slika 1. Bolesti koje indiciraju transplantaciju jetre (Prema: EASL Clinical Practice Guidelines, 2015.)**

## 1.2. POSTUPAK TRANSPLANTACIJE JETRE

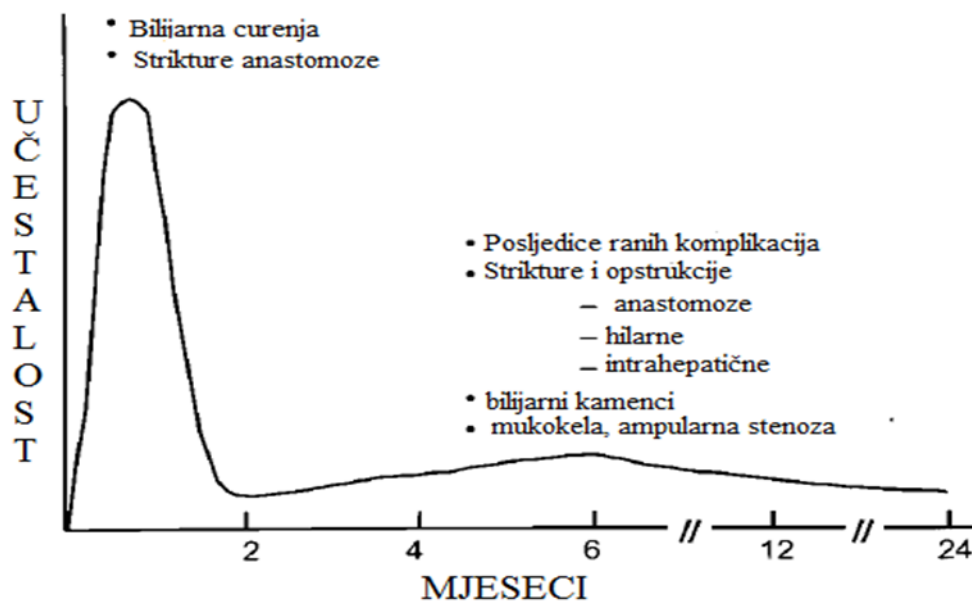
Kirurški postupci transplantacije jetre su kadaverična transplantacija, transplantacija sa živog donora i auksilijarna transplantacija. Kod kadaverične transplantacije se uzima jetra s moždano umrle osobe u koje je potvrđena moždana smrt i koja se prije smrti nije izričito protivila doniranju organa, kod bolesnika koji su umrli zbog insuficijencije srca, kao i onih koje su prije smrti dale svoj pristanak za doniranje. Ako jedan donor može opskrbiti dva primatelja, to nazivamo onda „split“ transplantacijom. Transplantacija sa živog donora obavlja se kada je riječ o dobrovoljnom doniranju jetre sa zdravog čovjeka. Obično su to zdravi članovi obitelji, srodnik, dijete ili pak netko emotivno vezan za bolesnika kao što je supružnik. Auksilijarna ili pomoćna transplantacija je transplantacija kod koje se ne vadi bolesna jetra već eventualno samo njezin dio, te se uz nju implantira dio zdrave jetre s mrtvog čovjeka ili živog donora. Nakon što bolesna jetra ponovno uspostavi svoju funkciju, transplantirana se jetra može ukloniti kako bolesnik više ne bi morao uzimati imunosupresive. Pri odabiru davatelja i primatelja bitno je naglasiti kako se moraju podudarati u ABO sustavu, dok histokompatibilnost ima manju ulogu (Šoša T. et al., 2007.). Pacijenti se nalaze na listi za transplantaciju koja se rangira na temelju MELD bodovnog sustava (Model for End-stage Liver Disease). MELD bodovni sustav obuhvaća vrijednosti serumskog kreatinina, bilirubina i PV-INR-a. Također se može koristiti za procjenu preživljenja nakon transplantacije. Istraživanje (Habib S., 2002.) je pokazalo da se MELD score veći od 25 povezuje s lošijim preživljenjem pacijenta i presatka.

### **1.3. BILIJARNE KOMPLIKACIJE U BOLESNIKA S TRANSPLANTIRANOM JETROM**

Svaka kirurška intervencija nosi za pacijenta određeni rizik postoperativnih komplikacija pa tako i transplantacija jetre nije izuzeta od ovoga pravila. Postoperativne komplikacije su primarna nefunkcija jetre (8-10%), infekcija (u više od 80% bolesnika), akutno odbacivanje (60% bolesnika), vaskularne komplikacije (10% bolesnika), bilijarne komplikacije (15 – 20% bolesnika) te neurološke komplikacije i cerebrovaskularni incidenti (Šoša T. et al., 2007.). Kao što smo ranije spomenuli donor jetre može biti umrla osoba ili živa osoba koja donira svoju jetru. Prema jednom istraživanju (Wan P. et al., 2014.) bilijarne komplikacije, vaskularne komplikacije i retransplantacija su bili učestaliji u grupi bolesnika koji su primili jetru od živog donora. U daljnjem tekstu će se naglasak staviti na bilijarne komplikacije.

Bilijarne komplikacije su jedne od učestalijih problema koji se javljaju nakon transplantacije jetre. Sve veći broj transplantacija i duže preživljenje povezuje se sa sve češćom pojavom bolesnika s bilijarnim komplikacijama. Bilijarne komplikacije predstavljaju veliki izvor morbiditeta u bolesnika s transplantiranom jetrom s incidencijom od 5-32% (Kochhar G. et al., 2013.). Njihova incidencija ovisi o tipu presatka, tipu donora i tipu bilijarne anastomoze. U istraživanju (Zimmerman M., 2013.) veća je učestalost bilijarnih komplikacija bila u bolesnika koji su primili jetru sa živog donora (40%), za razliku od bolesnika koji su primili jetru od umrle osobe (25%). Postoperativne bilijarne komplikacije uključuju striktore (anastomotske i neanastomotske), bilijarna curenja, bilijarne kamence, disfunkciju Odijeovog sfinktera, bilome i hemobiliju. Incidencija bilijarnih komplikacija je veća tokom prvih par mjeseci nakon transplantacije, a kasnije incidencija opada (Moser A.J. M., Wall J. W., 2001.). Bilijarne komplikacije s obzirom na vrijeme pojavljivanja se mogu podijeliti u dvije

grupe: rane i kasne. Rane bilijarne komplikacije se ravijaju u prva 3 mjeseca, a kasne nakon 3 mjeseca (Atwal T. et al., 2012). U rane komplikacije spadaju bilijarna curenja i striktura anastomoze, a u kasne komplikacije spadaju: posljedice ranih komplikacija, strikture i opstrukcije (koje se mogu razviti na anastomozi, hilusu žučnih vodova i intrahepatično), kamenci, mukokela i ampularna stenoza (Moser A.J. M., Wall J. W., 2001).



**Slika 2. Vrijeme pojavljivanja bilijarnih komplikacija nakon transplantacije jetre (Prema: Moser A.J. M., Wall J. W., 2001.)**

#### **1.4. ETIOLOGIJA BILIJARNIH KOMPLIKACIJA**

Etiologija bilijarnih komplikacija je multifaktorijalna. Veliki broj čimbenika doprinosi razvoju komplikacija, a neki od njih su: varijacije u anatomiji žučnih vodova, razlika u veličini žučnih vodova u primatelja i donora, ishemija žučnih vodova (može ju uzrokovati tromboza jetrene arterije, dugo toplo i hladno ishemijsko vrijeme, stenoza jetrene arterije), metode bilijarne rekonstrukcije (tip, način šivanja, materijal šava,

primjena stenta ili T-cijevi), imunološki odgovor organizma (AB0 inkompatibilnost) i infekcija.

## **1.5. DIJAGNOZA I LIJEČENJE BILIJARNIH KOMPLIKACIJA**

Dijagnoza bilijarnih komplikacija uključuje anamnezu i status, laboratorijske testove i primjenu slikovnih metoda kao što su ultrazvuk, ERCP (Endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija), PTC (Perkutana transhepatična kolangiopankreatografija), MRCP (MR kolangiopankreatografija). Kliničke manifestacije variraju od asimptomatskih slučajeva do umjerenog povišenja jetrenih enzima pa sve do visoke temperature, razvoja sepse i septičkog šoka. Kada se sumnja na bilijarnu komplikaciju rade se laboratorijska testiranja i abdominalni ultrazvuk. Ultrazvukom možemo pregledati žučne vodove i jetrenu vaskularizaciju. Pozitivna prediktivna vrijednost ultrazvuka je visoka, osobito ako imamo proširene žučne vodove. U odsutnosti proširenih žučnih vodova osjetljivost mu je od 38-68% (Sharma S. et al., 2008.). Ako ultrazvukom nije ništa otkriveno koristimo MRCP ili ERCP. MRCP ima visoku osjetljivost od 93-100% u otkrivanju bilijarnih striktura (Kochhar G. et al., 2013.). ERCP može otkriti uzrok bilijarne opstrukcije u 95% slučajeva i mjesto bilijarnog curenja u 90% slučajeva (Seehofer D. et al., 2013). Prednost MRCP-a je ta da nije invazivan kao ERCP i PTC. Prednost, ERCP-a i PTC-a, je mogućnost neposredne intervencije prilikom utvrđivanja promjena bilijarnog stabla. Liječenje bilijarnih komplikaciji ovisi o samoj komplikaciji i uzroku. Danas se teži liječenju koje će biti primarno neoperativno i koje se bazira na korištenju endoskopskih postupaka. Kirurška intervencija se ostavlja za slučajeve koji ne odgovaraju ni na bilo koji oblik konvencionalnog liječenja. Odluku o optimalnom liječenju donosi multidisciplinarni tim.

## **2. TIPOVI BILIJARNIH KOMPLIKACIJA U BOLESNIKA S TRANSPLANTIRANOM JETROM**

### **2.1. BILIJARNO CURENJE**

Bilijarno curenje, uz strikture, zauzima najveći dio komplikacija nakon transplantacije. Javlja se s učestalošću od 2 – 25%, a može se podijeliti na dvije skupine: rano koje se javlja u prva 4 tjedna i kasno koje se javlja nakon 4 tjedna (Kochhar G. et al., 2013., Axelrod A.D. et al., 2014., Wang F. S. et al., 2011.). Kao što smo napisali u uvodu veća je učestalost bilijarnih komplikacija kod bolesnika koji su primili jetru od žive osobe pa se javlja i veća učestalost bilijarnih curenja u tih bolesnika. Istraživanje (Zimmerman A. M. et al., 2013.) je pokazalo da se u bolesnika koji su primili jetru od živog donora bilijarno curenje javlja s učestalošću od 65%, a u bolesnika koji su primili jetru od umrle osobe bilijarno curenje se javlja s učestalošću od 38%.

### **ETIOLOGIJA**

Rano bilijarno curenje se obično javlja na mjestu anastomoze žučnih vodova ili na mjestu gdje se nalazi T- cijev. Incidencija ranih bilijarnih curenja nije povezana s tipom bilijarne rekonstrukcije (Pascher A., Neuhaus P., 2005.). Rizični čimbenici poput ishemije, relativne opstrukcije žučnih vodova niže od anastomoze, disfunkcije Odijeve sfinktera, kirurški loše izvedene anastomoze, odstranjenja T – cijevi, doprinose razvoju bilijarnog curenja. Većina bilijarnog curenja potječe od odstranjivanja T-cijevi koje može biti planirano, ali nepažljivo izvedeno što će povećati sam rizik. Za bolesnike koji su primili jetru od živog donora specifično je bilijarno curenje s rezne površine koje se javlja jer su oštećeni mali žučni vodovi prilikom uzimanja dijela jetre za transplantaciju (Simoes P., Kesar V. et al., 2015.). Postoji debata o tome da li treba koristiti T-cijev

prilikom rekonstrukcije anastomoze. Istraživanje (Akamatsu N. et al., 2010.) nije pokazalo značajniju učestalost bilijarnog curenja kod onih kojima je ugrađena T-cijev (5%) i kod onih kod kojih nije ugrađena (6%). Dok je kod istraživanja (Scatton O. et al., 2001.) dokazana povećana incidencija bilijarnih curenja u bolesnika kod kojih je korištena T-cijev, ali su bile manje značajne i lako rješive komplikacije.

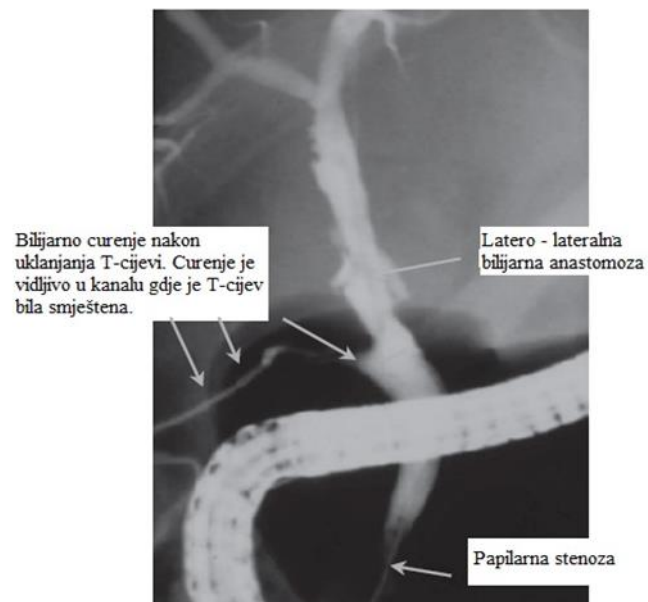
## KLINIČKE MANIFESTACIJE

Simptomi ovise o količini žuči koja je iscurila. Liječnik treba posumnjati na bilijarno curenje u svih bolesnika kod kojih se razvije abdominalna bol, temperatura, znak nadražaja peritoneuma, a posebno treba biti oprezan nakon uklanjanja T-cijevi. Bilijarna curenja koja nisu povezana s uklanjanjem T-cijevi javljaju se obično u prvih mjesec dana. Pacijenti koji su na kortikosteroidima mogu biti i asimptomatski. Bilijarna curenja mogu biti otkrivena i prilikom provedbe ERCP-a, MRCP-a i CT-a (kompjutorizirana tomografija).

## LIJEČENJE

Kada postoji povećana sumnja na bilijarno curenje prvo dajemo analgetike, intravenozno nadoknađujemo tekućinu i primjenjujemo suportivnu terapiju. Mala i lokalizirana curenja povezana s anastomozom se mogu riješiti bez operacije. Ako je postavljena T-cijev, ona se može ostaviti da kroz nju izlazi bilijarni sadržaj, a cijeljenje nastupa nakon 2 tjedna. Ako postoji obilnije curenje pristupa se reoperaciji. Curenje nakon uklanjanja T-cijevi se rješava konzervativno i simptomatski. Polovica ih se zatvori spontano u roku od 24 h (Shuhart C. M. et al., 1998). Stentiranje žučnog voda s ili bez sfinkterektomije kao i PTC je uspješno u 90% slučajeva. U nekim slučajevima

i sfinkterektomija može biti korisna, ako je uzrok bilijarnog curenja ampularna disfunkcija. Neki centri preporučuju ugradnju nazobilijarnog katetera proksimalno od curenja koji uspješno rješava curenje u gotovo svih pacijenata kroz 14 dana. Curenja koja nisu povezana s anastomozom se rješavaju ERCP-om ili PTC-om uz postavljanje stenta koji se uklanja nakon 4 tjedna do 3 mjeseca. Površinska curenja s rezne površine se rješavaju ERCP-om i sfinkterektomijom (Pascher A., Neuhaus P., 2005.). Kasnija curenja polaze spontano ili se zatvaraju endoskopski. Ako ne prolaze nakon primjene endoskopskih metoda onda se pristupa kirurškim metodama. Generalno, kirurška intervencija je potrebna ako konzervativne metode zakažu, ako je anastomoza ozbiljno narušena ili je curenje obilno, a često i nakon tromboze jetrene arterije. Ako nije moguće ponovno uspostaviti kontinuitet žučnih vodova onda spajamo žučni vod s jejunumom (koledohojejunostomija). PTC se koristi ako bilijarno curenje ne uspijemo riješiti ERCP-om ili ako rješavamo curenje koje dolazi iz koledohojejunostomije.



**Slika 3. Bilijarno curenje nakon uklanjanja T-cijevi (Prema: Pascher A., Neuhaus P., 2005.)**



## **2.2. BILIJARNE STRIKTURE**

Bilijarne strikture razvijaju se kasnije nego bilijarna curenja. Uzrok su im najčešće vaskularna insuficijencija i fibrotično ožiljkavanje, dok su rane strikture najčešće posljedica kirurške pogreške. Razvijaju se s učestalošću 3-14% (Pascher A., Neuhaus P., 2005., Wojcicki M. et al., 2008.), a neka istraživanja su pokazala i učestalost od 23% (Welling H.T. et al., 2008.). Incidencija bilijarnih striktura je veća nakon transplantacije jetre sa živog donora ( 28-32%) nego kod bolesnika koji su primili jetru od umrle osobe (5-15%) (Kochhar G. et al., 2013.). Dije se na anastomotske i neanastomotske. Striktore su češće kod bilioenterične anastomoze (Pascher A., Neuhaus P., 2005).

### 2.2.1. A) ANASTOMOTSKE STRIKTURE (AS)

Anastomotske striktore se javljaju kod anastomoze žučnih vodova i kod bilioenterične anastomoze, ali incidencija je veća kod bilioenteričnih anastomoza (Greif F. et al., 1994.).

### ETIOLOGIJA

Pojava anastomotske striktore rano nakon transplantacije upućuje najčešće na kiruršku pogrešku, dok kasnija anastomoza može biti posljedica upale zbog ishemije, bilijarnog curenja i drugih faktora. Rano bilijarno curenje se smatra rizičnim faktorom za razvoj striktore anastomoze (Kochhar G. Et al., 2013.). Istraživanje (Verdonk et al., 2006.) je pokazalo da što je prošlo duže vremena od transplantacije veća je učestalost striktura, nakon 1 godine je bilo 6,6%, nakon 5 godina 10,6%, a nakon 10 godina je

bilo 12,3% razvijenih striktura u bolesnika. Istraživanja nisu pokazala da pacijenti koji imaju T-cijev imaju veći rizik za razvoj strikture (Pascher A., Neuhaus P., 2005).

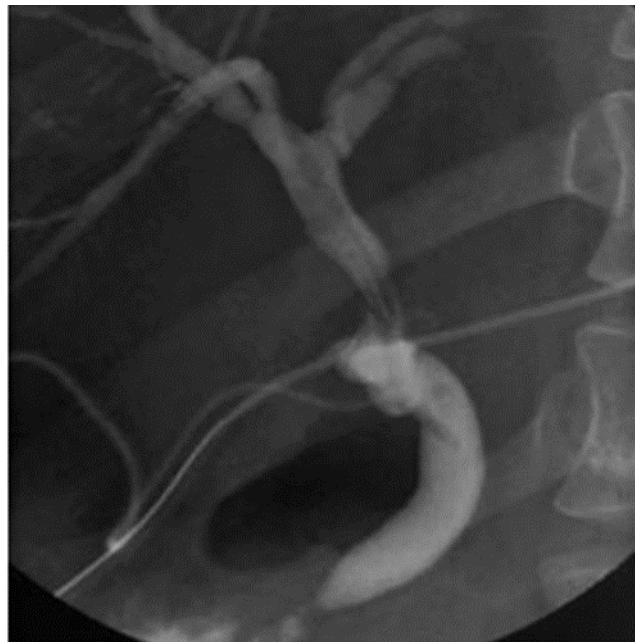
## KLINIČKE MANIFESTACIJE

Na bilijarnu strikturu se sumnja u svih bolesnika nakon transplantacije jetre koji imaju žuticu, temperaturu, abdominalnu bol ili su asimptomatski, a imaju poremećene laboratorijske nalaze. Prvo se radi transabdominalni ultrazvuk iako nije pouzdan jer može previdjeti male opstrukcije i curenja. Nakon ultrazvuka možemo koristiti ERCP, PTC ili kolangiografiju kroz T-cijev, a te metode se mogu odmah iskoristiti i u terapijske svrhe. Neki centri koriste MR i CT za dijagnozu. ERCP se smatra najboljom metodom za dijagnozu strikture anastomoze.

## LIJEČENJE

Većina centara za liječenje koristi ERCP uz dilataciju s balonom s ili bez korištenja stenta. Uspješnost ERCP-a kod liječenja strikture anastomoze je 70 – 75% (Lisotti A., Fusaroli P. et al. 2015., Kochhar G. et al., 2013.). Kod vrlo ranih stenoza, korištenje balonske dilatacije može prouzrokovati bilijarno curenje pa se u tim slučajevima dilatacija može odgoditi. Smatra se da bilijarna dilatacija s balonom, zajedno s ugradnjom jednog ili više stentova doprinosi boljem uspjehu liječenja nego da se samo koristi dilatacija (Seehofer D. et al., 2013.), dok je drugo istraživanje (Nacif L. C. et al., 2014.) pokazalo da značajnije razlike nema. Mogućnost liječenja uključuje ponavljajuće balonske dilatacije s ugradnjom stenta koji se može ukloniti ako postoji upalna reakcija na stent. Ako je procedura bila odgovarajuća, stent se uklanja nakon 3 do 12 mjeseci (Seehofer D. et al., 2013.). Iako su komplikacije nakon ERCP-a male

po pojedinom postupku, zbog toga što se ERCP više puta koristi dolazi do akumulacije komplikacija pa rastu po pacijentu na 21%. Intervencijski se može liječiti 60-90% striktura anastomoze. Produžena bilijarna opstrukcija i kolangitis ubrzavaju postupak prema kirurškoj intervenciji zbog rizika fibroze i propadanja presatka. Gledajući dugoročno 10-20% pacijenata zahtjevaju kiruršku reviziju mjenjajući anastomozu u bilioenteričnu. Striktura bilioenterične anastomoze se rješava balonskom dilatacijom PTC-om (Seehofer D. et al., 2013.) ili ugradnjom stenta perkutano (Kochhar et al., 2013.).



**Slika 4. Rana striktura anastomoze (Prema: Pascher A., Neuhaus P., 2005.)**

#### 2.2.2. B) NEANASTOMOTSKE STRIKTURE (NAS)

Neanastomotske strikture koje su poznate još pod nazivom ishemični tip strikture, javljaju se od samog početka transplantacije jetre. Mogu biti smještene hilarno ili difuzno u jetri, a može se pojaviti i kombinacija ova dva tipa. Često zahvaćaju duge segmente žučnih vodova i razmještene su difuzno. U različitim studijama

incidencija se kreće od 5 – 25% (Seehofer D. et al., 2013.). Danas se incidencija povećala zbog liberalnijeg prihvaćanja jetre od starijih donora, donora s proširenim kriterijima za doniranje i doniranja jetre nakon srčane smrti. Također incidencija je povećana kod ABO inkompatibilnosti, pacijenata koji boluju od PSC-a (Primarnog sklerozirajućeg kolangitisa), i ishemije žučnih vodova. NAS imaju lošiju prognozu i lošije odgovaraju na endoskopsku terapiju nego strikture koje zahvaćaju anastomozu (Pascher A., Neuhaus P., 2005). Termin ishemička kolangiopatija odnosi se na manifestaciju NAS-a koja difuznim strikturama zahvaća presadak u odsutnosti tromboze ili stenoze jetrene arterije (Mourad M. M. et al., 2014.).

## ETIOLOGIJA

Postoji nekoliko teorija koje se povezuju s nastankom NAS-a. Smatra se da dosta krvnih žila koje opskrbljuju žučne vodove prilikom transplantacije jetre bude oštećeno što dovodi do ishemije žučnih vodova. To ishemijsko oštećenje može kasnije doprinijeti razvoju NAS-a. Najozbiljniji oblici NAS-a se razvijaju ako dođe do rane tromboze jetrene arterije. U tome ranom periodu odsustvo arterijske kolateralne perfuzije uzrokuje djelomičnu ili potpunu nekrozu. Deskvamiran epitel zajedno sa žuči tvori tipične žučne nakupine koje se na ERCP-u vide kao višestruki defekti punjenja. Kod kasnijeg pojavljivanja tromboze jetrene arterije ili arterijske stenoze razvijaju se slabije izraženi oblici bolesti zbog očuvane kolateralne cirkulacije. Razvoj bolesti podsjeća na PSC s razvojem multiplih segmentalnih stenoza, posljedičnih dilatacija, s formacijom žučnih nakupina i konkremenata (Seehofer et al., 2013.). Bolesnici koji su razvili NAS u 50% slučajeva su imali dokazanu trombozu jetrene arterije (Kochhar G. et al., 2013.). Produljeno hladno ishemijsko vrijeme se povezuje s povećanom incidencijom pojave NAS-a. Ako je hladno ishemijsko vrijeme trajalo manje od 11,5 h

incidencija NAS-a je bila 2%, dok je incidencija prelazila 50% ako je to vrijeme trajalo duže od 13h. Zbog toga se nastoji hladno ishemijsko vrijeme držati ispod 10 h kako bi se smanjila pojava kasnijih komplikacija (Seehofer D. et al., 2013., Heidenhain C. et al. 2009.). Osim ishemije, imunološka reakcija organizma na presadak također povećava incidenciju NAS-a. Takvu teoriju potvrđuje povećana incidencija NAS-a kod AB0 inkompatibilnosti donora i primaoca, u donora koji je obolio od autoimunog hepatitisa, ili primarnog sklerozirajućeg kolangitisa (Kochhar G. et al., 2013.). Istraživanje (Heidenhain C. et al. 2009.) je pokazalo povećanu incidenciju NAS-a ako je donor bio stariji i povećanu incidenciju ako se presadak čuvao u UW (University of Wisconsin) otopini, a ne u Histidine–Tryptophan–Ketoglutarate (HTK) otopini. Opasnost NAS-a je u korelaciji s vremenom pojavljivanja i najlošije su prognoze ako se razvije u prvoj godini nakon transplantacije za razliku ako se razvije kasnije kada može ostati neprepoznat.

## KLINIČKE MANIFESTACIJE

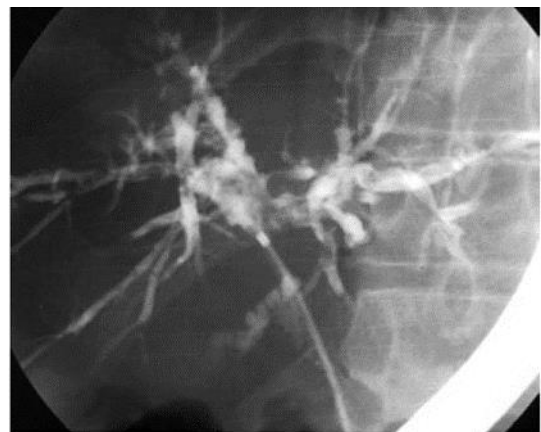
NAS se klinički manifestiraju kolestazom i čestim epizodama kolangitisa. NAS se manifestira u prvoj godini u 50% slučajeva. U 2/3 se javlja s progresivnom kliničkom slikom koja može završiti fibrozom i cirozom. Zbog toga kroz 10 godina od transplantacije propadne 20 do 50% presađaka. Najnepovoljnija prognoza se javlja u onih kod kojih se NAS razvije unutar prve godine od transplantacije (Seehofer D. et al., 2013.).

## LIJEČENJE

Važno je na vrijeme prepoznati i početi liječiti NAS. S obzirom da difuzno zahvaća tkivo nema nekakvog posebnog algoritma nego zahtjeva multidisciplinarni tim. S obzirom na etiologiju i samu zahvaćenost tkiva prognoza je lošija nego u anastomotskim strikturama. Obično se daje ursodeoksikolna kiselina da se poveća žučni protok i propisuju se antibiotici kod kolangitisa. U slučajevima rekurentnog kolangitisa čak je potrebno trajno koristiti antibiotike. Metode prvog izbora su ERCP i PTC. U ozbiljnim slučajevima pristupa se balonskim dilatacijama i ugradnji stentova. Ekstrahepatične strikture bolje reagiraju na terapiju od intrahepatičnih striktura. Ako je uzrok NAS-a tromboza jetrene arterije pokušava se napraviti revaskularizacija ili retransplantacija. Ako bolest i dalje perzistira treba se odlučiti na novu transplantaciju (Seehofer D. et al., 2013., Kochhar G. et al., 2013.).



**Slika 5. NAS, hilarna striktura  
Prema: Pascher A., Neuhaus P.,  
2005.**



**Slika 5. NAS, intrahepatično  
Prema: Pascher A., Neuhaus P., 2005.**

### **2.3. AMPULARNA DISFUNKCIJA (DISFUNKCIJA ODIJEVOG SFINKTERA)**

Nakon transplantacije jetre do 7% pacijenata razvije značajnu dilataciju bez znakova opstrukcije na kolangiografiji s porastom jetrenih proba (Kochhar G. et al., 2013.).

#### **ETIOLOGIJA**

Nastanak ampularne disfunkcije se povezuje s denervacijom žučnih vodova koja nastaje prilikom transplantacije. Zbog same disfunkcije sfinktera raste tlak u žučnim vodovima koji se prenosi retrogradno. Postoje dva tipa ampularne disfunkcije koja se temelje na patogenetskom mehanizmu: prvi je povezan sa stenozom, a drugi je povezan s diskinezijom. Svaki proces koji uzrokuje upalu žučnih vodova i njihovu fibrozu može dovesti do stvaranja stenoze sfinktera. Diskinezija se povezuje s funkcionalnom disfunkcijom koja je nastala zbog denervacije prilikom transplantacije jetre.

#### **KLINIČKE MANIFESTACIJE**

Ampularna disfunkcija se manifestira najčešće s kolestazom i povišenim kolestatskim jetrenim enzimima. Na ERCP-u značajno je povećanje žučnih vodova u promjeru više od 10 mm i odgođena drenaža kontrasta preko 15 min bez dokaza strikture anastomoze kao uzroka opstrukcije (Atwal T. et al., 2012.).

## LIJEČENJE

Endoskopske metode sa sfinkterektomijom uz ili bez postavljanja stenta koriste se za liječenje zadnjih godina.

### **2.4. ŽUČNI KAMENCI, ŽUČNI MULJ, ŽUČNI ODLJEV**

Incidencija žučnih kamenaca nakon transplantacije jetre iznosi 3,3 -12,3% (Atwal T. et al., 2012.). Žučni kamenci, mulj i odljevi su najčešće posljedica mehaničke opstrukcije, upale žučnih vodova, ishemije, bilijarnog refluksa. Na ERCP-u se opisuju kao defekti punjenja. Žučni mulj je gusta nakupina sluzi, kalcijevog bikarbonata i kristala kolesterola koji ako se ne liječe mogu preći u žučne kamence. Žučni mulj i odljevi se obično pojavljuju u prvoj godini nakon transplantacije za razliku od kamenaca koji se razvijaju kasnije.

## ETIOLOGIJA

Za nastanak žučnih kamenaca, mulja i odljeva smatra se odgovornim sve ono što povisuje viskoznost žuči i smanjuje protok kroz žučne vodove. Oštećenje žučnih vodova uzrokovano opstrukcijom, ishemijom ili infekcijom smatra se da igra glavnu ulogu u nastanku žučnih odljeva. U većini slučajeva u podlozi se nalaze strikture koje onemogućuju protok žuči (Kochhar G.et al., 2013.).



## KLINIČKE MANIFESTACIJE

Bolesnici se javljaju s abdominalnom boli, u laboratorijskom nalazu se nalaze povišeni kolestatski jetreni enzimi, a u rijetkim situacijama se mogu prezentirati i kolangitisom.

## LIJEČENJE

ERCP je najpouzdanija metoda za otkrivanje žučnih muljeva. Ako otkrijemo žučne muljeve prva linija terapije bi trebala biti primjena ursodeokiskolne kiseline. Endoskopska terapija sa sfinkterektomijom, litotripsija i uklanjanje kamenca uspješno je u liječenju većine defekata punjenja, a posebno u slučaju žučnih kamenaca (Kochhar G.et al., 2013.).

## 2.5. BILOM

Ruptura žučnih vodova i razlijevanje žuči u jetru ili u trbušnu šupljinu može rezultirati nastankom biloma. Mogu se manifestirati vrućicom, boli u trbuhu i povišenim kolestatskim jetrenim enzimima. Mali bilomi, posebno oni koji komuniciraju sa žučnim stablom, mogu spontano sami od sebe nestati. Generalno se bilomi liječe antibioticima i perkutanom drenažom, neki mogu zahtijevati postavljanje stenta u ekstrahepatične žučne vodove. Zadnja opcija je, ako sve ostale ne uspiju, kirurška drenaža.

## **2.6. HEMOBILIJA**

Ova komplikacija je rjeđa i često ju uzrokuje perkutana biopsija jetre ili PTC. Manifestira se trijasom simptoma: bol u gornjem desnom kvadrantu, žutica i gastrointestinalno krvarenje. Liječenje zahtjeva hemostazu i rješavanje opstrukcije koja su uzrokovana ugrušcima. Krvarenje prestaje spontano uz suportivnu terapiju i korekciju koagulopatije u nekim slučajevima. Ako krvarenje ne prestaje onda primjenjujemo embolizaciju krvne žile koja krvari. ERCP se koristi za uklanjanje ugrušaka koji se nalaze u žučnim vodovima.

## **3. ZAKLJUČAK**

Transplantacija jetre smatra se najboljim načinom liječenja bolesnika koji su u završnom stadiju bolesti jetre. Preživljenje nakon transplantacije jetre se povećalo u posljednjem desetljeću, ali kako se povećalo preživljenje tako su se povećale i brojne komplikacije koje su povezane s transplantacijom. Svaka kirurška intervencija nosi za pacijenta određeni rizik postoperativnih komplikacija pa tako i transplantacija jetre nije izuzeta od ovoga pravila. Postoperativne komplikacije mogu biti raznolike od primarne nefunkcije jetre, infekcije, akutnog odbacivanja, vaskularnih komplikacija, bilijarnih komplikacija te neuroloških komplikacija. Bilijarne komplikacije, vaskularne komplikacije i retransplantacija su učestalije u grupi bolesnika koji su primili jetru od živog donora. Bilijarne komplikacije su jedne od učestalijih problema koji se javljaju nakon transplantacije jetre. Posljedica su sve većeg broja transplantacija i dužeg preživljenja bolesnika. Bilijarne komplikacije predstavljaju veliki izvor morbiditeta u bolesnika s transplantiranom jetrom s incidencijom od 5-32%. Postoperativne bilijarne komplikacije uključuju strikture (anastomotske i neanastomotske), bilijarna curenja,

bilijarne kamence, disfunkciju Odijevog sfinktera, bilome i hemobiliju. Incidencija bilijarnih komplikacija je veća tokom prvih par mjeseci nakon transplantacije, a kasnije incidencija opada. Etiologija bilijarnih komplikacija je multifaktorijalna. Veliki broj čimbenika doprinosi razvoju komplikacija a neki od njih su: varijacije u anatomiji žučnih vodova, razlika u veličini žučnih vodova u primatelja i donora, ishemija žučnih vodova (može ju uzrokovati tromboza jetrene arterije, toplo i hladno ishemijsko vrijeme, stenoza jetrene arterije), metode bilijarne rekonstrukcije (tip, način šivanja, materijal šava, primjena stenta ili T-cijevi), imunološki odgovor organizma (AB0 inkompatibilnost) i infekcija. Dijagnoza bilijarnih komplikacija uključuje anamnezu i status, laboratorijske testove i primjenu slikovnih metoda kao što su ultrazvuk, ERCP (Endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija), PTC (Perkutana transhepatična kolangiopankreatografija), MRCP (MR kolangiopankreatografija). ERCP se smatra zlatni standardom i većina centara ga koristi kod otkrivanja komplikacija. Njegova prednost je u tome što u jednom zahvatu možemo slikovno prikazati komplikaciju i odmah pristupiti njezinom rješavanju.

## **4. ZAHVALE**

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc.dr.sc. Tajani Filipec Kanižaj na odvojenom vremenu i uloženom trudu za nastanak ovoga diplomskoga rada. Želim zahvaliti svojoj obitelji na podršci koju su mi pružili tokom cijelog studiranja i koji su bili uz mene kad god sam trebao njihovu pomoć. Na kraju hvala i svima prijateljima koje sam upoznao tokom studiranja i s kojima sam dijelio i lijepe i loše trenutke. Želim se također zahvaliti svojoj curi koja je bila uz mene na kraju moga studiranja.

## 5. POPIS LITERATURE

1. Akamatsu N., Sugawara Y., Hashimoto D., 2010., Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: a systematic review of the incidence, risk factors and outcome
2. Atwal T., Pastrana M., Sandhu B., 2012., Post-liver Transplant Biliary Complications, Journal of Clinical and Experimental Hepatology, Vol.2, str. 81-85.
3. Axelrod D.A., Lentine K.L., Xiao H., Dzebisashvili N., Schnitzler M., Tuttle-Newhall J.E., Segev D.L., 2014., National Assessment of Early Biliary Complications Following Liver Transplantation: Incidence and Outcomes
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation, Journal of Hepatology, 2015., <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006>
5. Greif F., Bronsther O.L., Van Thiel D.H., Casavilla A., Iwatsuki S., Tzakis A., Todo S., Fung J.J., M.D., Starzl T.E., 1994., The Incidence, Timing, and Management of Biliary Tract Complications After Orthotopic Liver Transplantation
6. Habib s., Berk b., Chang C.C.H., Demetris A.J., Fontes P., Dvorchik I., Egtesad B., Marcos A., Shakil O., 2006., MELD and Prediction of Post–Liver Transplantation Survival
7. Heidenhain C., Pratschke J., Puhl G., Neumann U., Pascher A., Veltzke-Schlieker W., Neuhaus P., 2009., Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation
8. Kochhar G., Parungao J.M., Hanouneh I.A., Parsi M.A., 2013., Biliary complications following liver transplantation, World Journal of Gastroenterology, str. 2841-2846, doi:10.3748/wjg.v19.i19.2841

9. Maciej Wojcicki, Piotr Milkiewicz, Michael Silva, 2008., Biliary tract complications after liver transplantation: a review
10. Moser M. A.J., Wall W.J., 2001., Management of Biliary Problems After Liver Transplantation, Liver Transplantation, Vol 7, str: 46-52
11. Mourad M.M., Algarni A., Liossis C., Bramhall S.R., 2014., Aetiology and risk factors of ischaemic cholangiopathy after liver transplantation, World Journal of Gastroenterology, str. 6159-6169, DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6159
12. Nacif LS, Bernardo WM, Bernardo L, Andraus W, Torres L, Chaib E, D'Albuquerque LC, Maluf-Filho F., 2014., Endoscopic treatment of post-liver transplantation anastomotic biliary stricture: systematic review and meta-analysis
13. Pascher A. Neuhaus P., 2005., Bile duct complications after liver transplantation, Transplant International, str. 627–642
14. Scatton O., Meunier B., Cherqui D., Boillot O., Sauvanet A., Boudjema K., Launois B., Fagniez P.L., Belghiti J., Wolff J., Houssin D., Soubrane O., 2001., Randomized Trial of Choledochocholedochostomy With or Without a T Tube in Orthotopic Liver Transplantation
15. Seehofera D., Euricha D., Veltzke-Schliekera W., Neuhaus P., 2013., Biliary Complications After Liver Transplantation: Old Problems and New Challenges, American Journal of Transplantation, str. 253–265
16. Sharma S., Gurakar A., Jabbour N., 2008., Biliary Strictures Following Liver Transplantation: Past, Present and Preventive Strategies, Liver Transplantation, str. 759-769
17. Shuhart M.C., Kowdley K.V., McVicar J.P., Rohrmann C.A., McDonald M.F., Wadland D.W., Emerson S.S., Carithers R.L., Kimmey M.B., 1998., Predictors

- of Bile Leaks After T-Tube Removal in Orthotopic Liver Transplant Recipients, Liver Transplantation and Surgery, Vol 4, str.62-70
18. Simoes P., Kesar V., Ahmad J., 2015., Spectrum of biliary complications following live donor liver transplantation, World Journal of Gastroenterology, str. 1856-1865, DOI: 10.4254/wjh.v7.i14.1856
  19. Tomislav Šoša i suradnici, 2007., Transplantacija jetre, Kirurgija, Zagreb, Naklada ljevak, str. 547-550
  20. Verdonk R.C., Buis C.I., Porte R.J., van der Jagt E.J., Limburg A.J., van den Berg A.P., Slooff M.J.H., Peeters P.M.J.G., de Jong K.P., Kleibeuker J.H., Haagsma E.B., 2006., Anastomotic Biliary Strictures After Liver Transplantation: Causes and Consequences, Liver Transplantation, str. 726-735
  21. Vrhovac Božidar i suradnici, 2008., Transplantacija jetre, Interna medicina, Zagreb, Naklada ljevak, str. 904-906
  22. Wan P., Yu X., Xia Q., 2014., Operative Outcomes of Adult Living Donor Liver Transplantation and Deceased Donor Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis, Liver Transplantation, str.425–436
  23. Wang S.F., Huang Z.Y., Chen X.P., 2011., Biliary Complications After Living Donor Liver Transplantation, Liver Transplantation, str. 1127-1136
  24. Welling T.H., Heidt D.G., Englesbe M.J., Magee J.C., Sung R.S., Campbell D.A., Punch J.D., Pelletier S.J., 2008., Biliary Complications Following Liver Transplantation in the Model for End-Stage Liver Disease Era: Effect of Donor, Recipient, and Technical Factors, Liver Transplantation, str. 73-80
  25. Zimmerman M.A., Baker T., Goodrich N.P., Freise C., Hong J.C., Kumer S., Abt P., Cotterell A.H., Samstein B., Everhart J.E., Merion R.M., 2013., Development, Management, and Resolution of Biliary Complications After

Living and Deceased Donor Liver Transplantation: A Report From the Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study Consortium, Liver Transplantation, str. 259–267



## **6. ŽIVOTOPIS**

Rođen sam 16.9.1991. godine u Novoj Gradišci, Republika Hrvatska. Odrastao sam i živim u Novoj Gradišci sa svojim roditeljima, ocem Krešom i majkom Zvezdanom te bratom Tonijem studentom Medicinskog fakulteta u Rijeci. Školovanje sam započeo 1998. godine u Osnovnoj školi Mato Lovrak u Novoj Gradišci. Kroz sve razrede osnovne škole sam bio odličan učenik. Godine 2006. sam upisao Gimnaziju Nova Gradiška i pohađao sam opći smjer. Sva četiri razreda sam završio odličnim uspjehom i nakon uspješno položene državne mature odabrao sam kao prioritet za upis medicinski fakultet. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu sam upisao 2010. godine. Dobitnik sam Dekanove nagrade za odličan uspjeh na prvoj godini studija. Na fakultetu sam na šestoj godini studija bio demonstrator iz predmeta Klinička propedeutika, na odjelu gastroenterologije, KBC Sestre Milosrdnice. Član sam nogometne sekcije medicinskog fakulteta.