

# Krvarenje iz probavnog sustava u bolesnika s cirozom jetre

---

**Dropuljić, Josipa**

**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:105:175130>

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

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



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

Josipa Dropuljić

Krvarenje iz probavnog sustava u bolesnika s  
cirozom jetre

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

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

## POPIS KRATICA KORIŠTENIH U RADU:

A2AP	$\alpha$ 2-antiplazmin (engl. <i>alpha 2-antiplasmin</i> )
ACE	angiotenzin konvertirajući enzim (engl. <i>angiotensin-converting enzyme</i> )
ADP	adenozin difosfat (engl. <i>adenosine diphosphate</i> )
ALP	alkalna fosfataza (engl. <i>alkaline phosphatase</i> )
ALT	alanin aminotransferaza (engl. <i>alanine aminotransferase</i> )
APTV	aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme
AST	aspartat aminotransferaza (engl. <i>aspartate aminotransferase</i> )
ATP	adenozin trifosfat (engl. <i>adenosine triphosphate</i> )
CT	kompjuterizirana tomografija (engl. <i>computed tomography</i> )
EASL	Europsko društvo za istraživanje bolesti jetre (engl. <i>European Association for the Study of the Liver</i> )
ECM	ekstracelularni matriks (engl. <i>extracellular matrix</i> )
EGD	ezofagogastroduodenoskopija (engl. <i>esophagogastroduodenoscopy</i> )
FDP	degradacijski produkti fibrina (engl. <i>fibrin degradation products</i> )
FGF	čimbenik rasta fibroblasta (engl. <i>fibroblast growth factor</i> )
GGT	gama-glutamil transferaza (engl. <i>gamma-glutamyl transferase</i> )
GOV	gastroezofagealni varikoziteti (engl. <i>gastroesophageal varices</i> )
GP-Ib	trombocitni glikoproteinski kompleks Ib (engl. <i>glycoprotein Ib complex</i> )
HIV	virus humane imunodeficijencije (engl. <i>human immunodeficiency virus</i> )
HVPG	gradijent hepatalnog venskog tlaka (engl. <i>hepatic venous pressure gradient</i> )
IGV	izolirani varikoziteti želuca (engl. <i>isolated gastric varices</i> )
INR	internacionalni normalizirani omjer (engl. <i>International Normalized Ratio</i> )
MELD	engl. <i>Model for End-stage Liver Disease</i>

MR	magnetska rezonancija (engl. <i>magnetic resonance</i> )
NSBB	neselektivni beta blokatori (engl. <i>nonselective beta-blockers</i> )
PAI-1	inhibitor aktivatora plazminogena-1 (engl. <i>plasminogen activator inhibitor-1</i> )
PAI-2	inhibitor aktivatora plazminogena-2 (engl. <i>plasminogen activator inhibitor-2</i> )
PDGF	čimbenik rasta podrijetlom iz trombocita (engl. <i>platelet-derived growth factor</i> )
PV	protrombinsko vrijeme
TF	tkivnim faktorom (engl. <i>tissue factor</i> )
TIPS	transjugularni intrahepatalni portosistemski shunt (engl. <i>transjugular intrahepatic portosystemic shunt</i> )
t-PA	tkivni aktivator plazminogena (engl. <i>tissue plasminogen activator</i> )
uPA	urokinaza (engl. <i>urokinase</i> )
VEGF	vaskularni endotelni čimbenik rasta (engl. <i>vascular endothelial growth factor</i> )
vWF	von Willebrandov čimbenik (engl. <i>von Willebrand factor</i> )

# SADRŽAJ

1. SAŽETAK.....	
2. SUMMARY.....	
3. UVOD.....	1
4. SUSTAV ZGRUŠAVANJA KRVI.....	5
4.1 PRIMARNA HEMOSTAZA .....	5
4.2 SEKUNDARNA HEMOSTAZA .....	6
4.3 FIBRINOLIZA .....	7
4.4 ULOGA JETRE.....	7
5. POREMEĆAJI ZGRUŠAVANJA KRVI U CIROZI JETRE .....	8
5.1 POREMEĆAJI PRIMARNE HEMOSTAZE .....	8
5.2 POREMEĆAJI SEKUNDARNE HEMOSTAZE .....	8
5.3 POREMEĆAJI FIBRINOLIZE .....	9
5.4 PORTALNA HIPERTENZIJA I RAZVOJ PORTOSISTEMSKIH KOLATERALA U CIROZI JETRE.....	10
6. KRVARENJE IZ PROBAVNOG SUSTAVA.....	13
6.1 KRVARENJE IZ VARIKOZITETA JEDNJAKA.....	14
6.1.1 PRE-PRIMARNA PROFILAKSA.....	15
6.1.2 PRIMARNA PROFILAKSA.....	15
6.1.3 LIJEČENJE AKUTNOG KRVARENJA.....	15
6.1.4 SEKUNDARNA PROFILAKSA.....	17
6.2 KRVARENJE IZ VARIKOZITETA ŽELUCA.....	18
6.2.1 PRIMARNA PROFILAKSA.....	18
6.2.2 LIJEČENJE AKUTNOG KRVARENJA.....	18
6.2.3 SEKUNDARNA PROFILAKSA.....	19
6.3 KRVARENJE IZ REKTALNIH VARIKOZITETA .....	20
6.4 KRVARENJE IZ EKTOPIČNIH VARIKOZITETA .....	21
6.5 KRVARENJE USLIJED PORTALNE HIPERTENZIVNE GASTROPATIJE .	22
6.6 KRVARENJE USLIJED PORTALNE HIPERTENZIVNE KOLOPATIJE .....	23
7. ZAKLJUČAK .....	24
8. ZAHVALE.....	25
9. LITERATURA.....	26
10. ŽIVOTOPIS .....	29

# 1. SAŽETAK

## KRVARENJE IZ PROBAVNOG SUSTAVA U BOLESNIKA S CIROZOM JETRE

Josipa Dropuljić

Ciroza je posljednji stadij kroničnih bolesti jetre u kojem dolazi do zamjene normalnog jetrenog parenhima regenerativnim nodulima. Oštećenje jetre utječe na njezinu sintetsku funkciju dovodeći do snižene koncentracije svih čimbenika zgrušavanja osim faktora VIII. Kao posljedica toga narušena je ravnoteža između hemostaze i fibrinolize. Napredovanjem bolesti također dolazi do porasta portalnog tlaka i pojave portalne hipertenzije koja je povezana s nastankom varikoziteta.

Krvarenje iz varikoziteta jednjaka najčešći je uzrok krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava kod bolesnika s cirozom. Zlatni standard u dijagnostici je ezofagogastroduodenoskopija. Od neinvazivnih metoda koriste se laboratorijske pretrage, elastografija i slikovne metode. Osim krvarenja iz varikoziteta jednjaka, kod bolesnika s cirozom također se pojavljuje krvarenje iz varikoziteta želuca, rektalnih i ektopičnih varikoziteta te krvarenje iz portalne hipertenzivne gastropatije i kolopatije.

U liječenju akutnog krvarenja primjenjuju se opće mjere koje obuhvaćaju nadoknadu volumena, antibiotsku profilaksu i korekciju pridružene koagulopatije, te specifične mjere koje uključuju primjenu vazoaktivnih lijekova, endoskopsko liječenje krvarenja i transjugularni intrahepatalni portosistemski *shunt* (TIPS).

Ključne riječi: ciroza jetre, poremećaji zgrušavanja, portalna hipertenzija, krvarenje, varikoziteti jednjaka

## 2. SUMMARY

### GASTROINTESTINAL BLEEDING IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Josipa Dropuljić

Liver cirrhosis represents an end stage of chronic liver diseases in which the normal liver parenchyma is transformed into regenerative nodules. Liver damage affects its synthetic function, leading to reduced levels of all procoagulant factors except factor VIII. As a result, the balance between hemostasis and fibrinolysis is disturbed. As the disease progresses, there is also an increase in portal pressure and the appearance of portal hypertension, which is associated with the development of varicose veins.

Bleeding from esophageal varices is the most common cause of bleeding from the upper part of the gastrointestinal tract in patients with liver cirrhosis. The gold standard for diagnosis is esophagogastroduodenoscopy. Laboratory tests, elastography, and imaging methods are used as non-invasive methods. In addition to bleeding from esophageal varices, patients with cirrhosis also experience bleeding from gastric varices, rectal and ectopic varices, and bleeding from portal hypertensive gastropathy and colopathy.

In the treatment of acute bleeding, general measures are applied that include volume replacement, antibiotic prophylaxis and correction of associated coagulopathy, together with specific measures that include the use of vasoactive drugs, endoscopic treatment of bleeding, and transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS).

Key words: liver cirrhosis, coagulation disorders, portal hypertension, esophageal varices, bleeding



### 3.UVOD

Ciroza predstavlja krajnji stadij kroničnih bolesti jetre, a karakterizira je ožiljkasto ili fibrozno tkivo koje pretvara normalni jetreni parenhim u abnormalne čvoriće, odnosno regeneratorne nodule. Giroza nastaje kao posljedica dugotrajnog upalnog procesa i nekroze jetrenih stanica u sklopu raznih kroničnih jetrenih bolesti (1).

Prema izvješću Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo o umrlim osobama u Republici Hrvatskoj u 2021. godini, ukupno je 959 osoba umrlo od kronične bolesti jetre i ciroze, što čini udio od 1,53% u ukupnoj smrtnosti i nalazi se među 10 vodećih uzroka smrti u Hrvatskoj (2). Jetrena bolest uzrok je 2 milijuna smrti godišnje u svijetu i trenutno je 11. najčešći uzrok smrti globalno (3).

Najčešći uzroci jetrene ciroze su kronična infekcija virusima hepatitisa B i C, alkoholna bolest jetre, nealkoholna bolest masne jetre, autoimunosne jetrene bolesti i oštećenje jetre lijekovima. Najčešći uzroci smrti od ciroze globalno su kronične infekcije virusima hepatitisa B i C, alkoholna bolest jetre i nealkoholni steatohepatitis u sklopu metaboličkog sindroma (1).

Jetreno tkivo građeno je od parenhimskih stanica (hepatocita) i neparenhimskih stanica kao što su sinusoidalne endotelne stanice, Kupfferove stanice i zvjezdaste stanice koje oblažu stijenke jetrenih sinusoida (4). Oštećeni hepatociti otpuštaju upalne medijatore i privlače leukocite na mjesto oštećenja. Leukociti proizvode proinflamatorne medijatore kao što su citokini, metaloproteinaze, čimbenik rasta podrijetlom iz trombocita (PDGF), transformirajući čimbenik rasta  $\beta$ , čimbenik rasta fibroblasta (FGF) i vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF), koji su odgovorni za fibrogenezu te angiogenezu (1). Ključnu ulogu u nastanku fibroze imaju zvjezdaste stanice. Aktivacija zvjezdastih stanica nastaje kao posljedica izlaganju proinflamatornim medijatorima i obilježena je staničnom proliferacijom i migracijom, pretvorbom u miofibroblaste te proizvodnjom velike količine kolagena i drugog ekstracelularnog matriksa (ECM), što sve pridonosi razvoju tkivne fibroze (4). Upalne stanice i fibroza tkiva povećavaju otpor protjecanju krvi i dopremi kisika dovodeći do hipoksije. Zvjezdaste stanice kao odgovor na hipoksiju otpuštaju VEGF i angiopoetin-1, koji induciraju angiogenezu (1). Angiogeneza i fibrogeneza narušavaju normalnu građu jetrenog tkiva te uz gubitak hepatocita potrebnih za normalnu funkciju jetre u

konačnici dovode do zatajenja jetre (5). Strukturne promjene jetre koje nastaju uslijed fibroze i patološke angiogeneze povećavaju intrahepatalni vaskularni otpor što povećava portalni tlak i uzrokuje portalnu hipertenziju (1). Portalna hipertenzija je povezana s nastankom komplikacija koje se javljaju kod pacijenata sa cirozom, kao što su gastroezofagealni varikoziteti, ascites, spontani bakterijski peritonitis, hepatorenalni sindrom, hipersplenizam i hepatička encefalopatija (6).

Klinički tijek ciroze može se podijeliti na kompenziranu i dekompenziranu fazu bolesti. U kompenziranoj cirozi postoje strukturne promjene karakteristične za cirozu, ali jetra je i dalje sposobna obavljati svoje funkcije, zbog čega bolesnici često nemaju tegoba. Većina pacijenata bude stoga asimptomatska dok se ne razvije dekompenzirana ciroza (7). Simptomi ciroze su često nespecifični i uključuju pojavu umora, gubitka na tjelesnoj težini, nelagode u gornjem dijelu trbuha, svrbeža, mučnine te povraćanja. Na koži se javljaju promjene poput paukolikih nevusa (angioma) i palmarnog eritema. Paukoliki ili *spider* nevusi sastoje se od središnje arteriole okružene zrakastim vijugavim kapilarama, a prisutni su kod trećine bolesnika. Palmarni eritem se prezentira kao generalizirano crvenilo koje možemo naći na dlanovima, dorzumu ruku i vrhovima prstiju (8). Dekompenzirana ciroza jetre karakterizirana je pojavom prepoznatljivih kliničkih znakova, među kojima su najčešći ascites, krvarenje iz varikoziteta, hepatalna encefalopatija i žutica. Kad se razvije dekompenzirana bolest, ciroza postaje sistemska bolest s multiorganskom disfunkcijom (9).

U dijagnostici ciroze jetre koriste se neinvazivne i invazivne metode. Obrada bolesnika započinje uzimanjem anamneze i statusa, a nadopunjuju je laboratorijske pretrage. U laboratorijskoj se dijagnostici najčešće određuje aktivnost jetrenih enzima u serumu: alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST), alkalne fosfataze (ALP) i gama glutamil transferaze (GGT). Određivanje koncentracije albumina i bilirubina te čimbenika zgrušavanja, najčešće protrombinskog vremena (PV), služe nam za procjenu jetrene funkcije. Uz ove pokazatelje određuje se i kompletna krvna slika, kao i ostali rutinski biokemijski nalazi, koji nam pomažu u otkrivanju komplikacija bolesti, kao što su hipersplenizam, infekcije, oštećenje bubrežne funkcije, poremećaj elektrolita i drugo. Osim za postavljanje dijagnoze, laboratorijske pretrage služe nam i za prognozu te praćenje napredovanja bolesti (10). Od neinvazivnih metoda u dijagnostici ciroze jetre najčešće se primjenjuje ultrazvuk abdomena i elastografija jetre, koja se može nadopuniti i elastografijom

slezene. Ultrazvučnim pregledom mogu se prikazati promjene kao što su grubi, nodularni izgled parenhima, ili neravne, valovite konture jetre. Korištenje dodatnih modaliteta kao što je Dopplersko mjerenje vaskularnog indeksa povećava osjetljivost i specifičnost ultrazvučne dijagnostike (11). Ultrazvuk je posebno koristan u otkrivanju i procjeni komplikacija bolesti, kao što je razvoj ascitesa, tromboze portalne vene, porto-sistemskih kolaterala ili nastanak karcinoma u cirotičnoj jetri. Elastografija je neinvazivna metoda koja se koristi za procjenu fibroze jetre mjerenjem krutosti tkiva. Krutost jetrenog tkiva proporcionalna je napredovanju fibroze, odnosno ciroze, te težini portalne hipertenzije (12). Od invazivnih metoda najčešće se izvodi biopsija jetre. Biopsija je većinom indicirana ako je etiologija jetrene bolesti nejasna. Najčešće se izvodi perkutana biopsija, a kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre i poremećajem zgrušavanja krvi ili prisutnim ascitesom, izvodi se transjugularnim pristupom. Ponekad se izvodi i biopsija jetre pod kontrolom endoskopskog ultrazvuka. Donedavno se svim bolesnicima s cirozom jetre savjetovalo raditi ezofagogastroduodenoskopiju (EGD) kako bi se utvrdilo postojanje varikoziteta i procijenio rizik za njihovo krvarenje, no prema novim smjernicama stručnih društava, endoskopija se više ne preporučuje u preventivne svrhe, nego se u većini slučajeva rizik postojanja varikoziteta može procijeniti neinvazivnim metodama (12,13).

U liječenju ciroze jetre koriste se dva pristupa. Prvi pristup odnosi se na uklanjanje etioloških čimbenika koji dovode do upale i razvoja ciroze. Ovaj pristup prevenira razvoj dekompenzacije i hepatocelularnog karcinoma te poboljšava ishode u bolesnika s kompenziranom cirozom. Kod alkoholom uzrokovane ciroze potrebna je apstinencija od alkohola, kod ciroze uzrokovane kroničnom infekcijom virusima hepatitisa B ili C potrebno liječenje antivirusnim lijekovima, kod autoimunog hepatitisa glukokortikoidima i imunosupresivnim lijekovima, kod primarnog bilijarnog kolangitisa ursodeoksikolnom kiselinom, odnosno korekcijom metaboličkih poremećaja u metaboličkim bolestima jetre. Drugi pristup temelji se na djelovanju na ključne čimbenike u patogenezi ciroze i portalne hipertenzije (9). Također je potrebno liječiti sve komplikacije koje se pojavljuju, a u slučaju kroničnog zatajenja jetre ili pojave hepatocelularnog karcinoma izvodi se transplantacija jetre (14).

Jednogodišnji mortalitet od ciroze dosta varira i iznosi između 1% i 57% ovisno o komplikacijama. Stoga je nužno identificirati visokorizične pacijente (15). Za procjenu težine bolesti koriste se Child-Pugh klasifikacija ili Model for End-stage Liver Disease

(MELD) bodovni sustav. Child-Pugh klasifikacija koristi vrijednosti bilirubina, albumina, internacionalni normalizirani omjer (INR), procjenu stupnja encefalopatije i prisustvo ascitesa. Na temelju zbroja bodova pacijenti se dijele u kategoriju A (5-6 bodova) koja znači očuvanu funkciju jetre, kategoriju B (7-9 bodova) koja označava umjereno narušenu jetrenu funkciju i kategoriju C (10-15 bodova) koja znači uznapredovalu disfunkciju jetre, odnosno dekompenziranu cirozu (16,17). MELD bodovni sustav računa se od vrijednosti serumskog bilirubina, kreatinina, koncentracije natrija i internacionalnog normaliziranog omjera (INR) te procjenjuje rizik za smrt unutar 3 mjeseca te služi za prioritizaciju bolesnika na listi za transplantaciju jetre (18). U većini slučajeva obje klasifikacije imaju sličnu prognostičku važnost (15).

## 4. SUSTAV ZGRUŠAVANJA KRVI

Sustav zgrušavanja krvi obuhvaća dinamičan proces i predstavlja ravnotežu između prokoagulacijskog puta koji je odgovoran za formiranje ugruška te mehanizama koji inhibiraju koagulaciju (19). Može se podijeliti na primarnu hemostazu, sekundarnu hemostazu i fibrinolizu. Hemostaza je fiziološki proces kojemu je glavni cilj zaustaviti krvarenje na mjestu ozljede uz održavanje normalnog toka krvi u ostalom dijelu cirkulacije. Endotel krvnih žila održava antikoagulantnu površinu kako bi krv bila u tekućem stanju, ali ako se krvna žila ošteti komponente subendotelnog matriksa postanu izložene i neke od tih komponenti aktiviraju dva glavna puta hemostaze (20).

### 4.1 PRIMARNA HEMOSTAZA

Primarna hemostaza predstavlja složenu interakciju između trombocita, stijenke krvne žile i adhezivnih proteina koja vodi u formiranje trombocitnog čepa (19). Trombociti su male stanice bez jezgre koje potječu od megakariocita (21). U svojoj citoplazmi imaju dvije vrste granula:

1.  $\alpha$ -granule koje sadržavaju P-selektin, fibrinogen, fibronektin, faktor V, faktor VIII, trombocitni faktor IV, čimbenik rasta podrijetlom iz trombocita (PDGF) i čimbenik rasta tumora alfa

2.  $\delta$  ili guste granule koje sadrže adenzin trifosfat (ATP), adenzin difosfat (ADP), kalcij, serotonin, histamin i adrenalin (19).

Tijekom normalnog toka krvi trombociti se ne vežu na površinu endotela niti međusobno agregiraju. Međutim, u slučaju ozljede postanu izloženi subendotelnom matriksu i tako počinje adhezija i aktivacija trombocita (20). Subendotelni matriks je trombogen i sadržava kolagen, von Willebrandov faktor (vWf) i proteine kao što su laminin, trombospondin i fibronektin koji su uključeni u adheziju trombocita.

Nakon ozljede krvne žile, slijedi formiranje trombocitnog čepa koje se odvija u nekoliko koraka:

1. Adhezija trombocita: vWf povezuje receptore na površini trombocita i endotelni kolagen. Glavni receptor je trombocitni glikoproteinski kompleks I (GP-Ib).

2. Degranulacija trombocita: dolazi do otpuštanja kalcija iz granula trombocita koji se veže na fosfolipide i priprema površinu za koagulacijske faktore.

3. Agregacija trombocita: aktivirani trombociti proizvode tromboksan A<sub>2</sub> koji omogućuje daljnju agregaciju trombocita i formiranje trombocitnog čepa koji privremeno zatvara vaskularnu ozljedu (19).

## 4.2 SEKUNDARNA HEMOSTAZA

Sekundarna hemostaza sastoji se od aktivacije kaskade serinskih proteaza koja završava oslobađanjem solubilnog fibrinogena pomoću trombina. Kad nastane ozljeda krvne žile, krv dolazi u dodir s ekstravaskularnim tkivom koje je bogato tkivnim faktorom (TF). Tkivni faktor je transmembranski protein prisutan na fibroblastima i drugom ekstravaskularnom tkivu, a ujedno je i kofaktor faktora VIIa. Kompleks tkivnog faktora i faktora VIIa aktivira faktor X i faktor IX što se naziva vanjski put zgrušavanja. Faktor Xa aktivira protrombin koji stvara trombin. Trombin je središnja serinska proteaza u koagulacijskoj kaskadi te ima nekoliko važnih reakcija: cijepa fibrinogen i stvara fibrin, aktivira trombocite, aktivira faktor XI, kao i kofaktore VIII i V, što se naziva unutarnji put zgrušavanja (20). Trombin također pospješuje polimerizaciju fibrina i tako stvara ugrušak kojim se zaustavlja protok i sprječava prevelik gubitak krvi. U ugrušak se uključuju crvene i bijele krvne stanice kao i trombociti, a fibrin postaje umrežen zahvaljujući djelovanju faktora XIIIa kojeg aktivira trombin i na taj se način osigurava dodatna strukturna stabilnost (22).

U zdravim i netaknutim krvnim žilama aktivacija ove kaskade spriječena je putem nekoliko antikoagulacijskih mehanizama, kao što su trombomodulin i heparan sulfat proteoglikani. Heparan sulfat stimulira aktivaciju antitrombina dok trombomodulin veže trombin i tako aktivira protein C koji inaktivira kofaktore VIIIa i Va. U ovoj reakciji također sudjeluje i protein S.

Još jedan od antikoagulacijskih mehanizama predstavlja inaktivacija čimbenika zgrušavanja pomoću inhibitora serinskih proteaza. Najvažniji od njih je antitrombin koji inhibira trombin, faktor Xa, faktor IXa i faktor XIa u prisutnosti heparan sulfata (20).

### 4.3 FIBRINOLIZA

Fibrinoliza je enzimatski proces koji razgrađuje ugrušak (19). To je dobro reguliran proces koji sprječava nepotrebno nakupljanje intravaskularnog fibrina i omogućuje uklanjanje tromba. Plazmin je glavni fibrinolizin kojeg aktivira plazminogen putem tkivnog aktivatora plazminogena (t-PA) ili urokinaze (uPA). Plazmin razgrađuje tromb i tako se otpuštaju fibrinski degradacijski produkti (FDP) koji imaju imunomodulatorne učinke. Jedan od važnijih je D-dimer koji korelira sa stupnjem tromboze i aktivnosti plazmina.

Fibrinoliza je kontrolirana nizom kofaktora, inhibitora i receptora. Cirkulirajući plazmin i aktivatori plazminogena neutraliziraju se putem inhibitora serinskih proteaza od kojih su najvažniji inhibitor aktivatora plazminogena-1 i 2 (PAI-1, PAI-2) te  $\alpha$ 2-antiplazmin (A2AP) (22).

### 4.4 ULOGA JETRE

Jetra ima brojne uloge u fiziološkim procesima, kao što su metabolizam hranjivih tvari, regulacija volumena i sastava krvi, imunološka funkcija, sinteza albumina, transportnih i drugih proteina, endokrina kontrola, ravnoteža lipida i kolesterola te metabolizam ksenobiotika (23). Za ovaj rad bitna je njena uloga u sustavu zgrušavanja krvi. Obzirom da hepatociti sintetiziraju većinu proteina potrebnih za regulaciju koagulacije i fibrinolize, jetra je organ koji ima središnju ulogu u održavanju hemostaze (24). U jetri se sintetiziraju fibrinogen, faktor II, V, VII, IX, XI, XII i XIII. Faktor VIII sintetizira se u jetrenim sinusoidalnim endotelnim stanicama, ali i endotelnim stanicama nekih drugih organa kao što su bubreg, slezena, pluća i mozak (25). Prirodni antikoagulansi koji se sintetiziraju u jetri su protein C, protein S i antitrombin. Što se tiče sustava fibrinolize, svi fibrinolitički i antifibrinolitički proteini sintetiziraju se u jetri osim tkivnog aktivatora plazminogena (tPA) i inhibitora aktivatora plazminogena-1 (PAI-1) koji se sintetiziraju u endotelnim stanicama (26).

## **5. POREMEĆAJI ZGRUŠAVANJA KRVI U CIROZI JETRE**

Oštećenje jetre dovodi do promjena u sve 3 faze hemostaze: primarnoj hemostazi, sekundarnoj hemostazi i fibrinolizi (26). Hepatocelularno oštećenje utječe na sintezu jetrenih proteina koji imaju ključnu ulogu u sustavu zgrušavanja i povezano je sa brojnim poremećajima hemostaze koji narušavaju ravnotežu između zgrušavanja i fibrinolize (24).

### **5.1 POREMEĆAJI PRIMARNE HEMOSTAZE**

Poremećaji broja i funkcije trombocita česti su u kroničnoj bolesti jetre i mogu se naći u 15% do 70% bolesnika s cirozom, ovisno o stadiju bolesti. Postoji nekoliko etioloških čimbenika i patogenetskih mehanizama koji dovode do trombocitopenije, a najčešći su sekvestracija trombocita u slezeni uslijed splenomegalije, smanjena produkcije trombopoetina u hepatocitima te supresija trombopoetaze u koštanoj srži uzrokovana alkoholom, virusima ili lijekovima (24). U pacijenata s hepatitisom C može se javiti imunosno posredovana trombocitopenija (26). Što se tiče funkcije trombocita, u bolesnika s cirozom narušena je njihova agregacija i adhezija (24).

### **5.2 POREMEĆAJI SEKUNDARNE HEMOSTAZE**

Ključnu ulogu u poremećaju sekundarne hemostaze ima smanjena sinteza koagulacijskih čimbenika u oštećenoj jetri (25). Budući da je jetra mjesto sinteze većine koagulacijskih čimbenika, razine cirkulirajućih faktora mogu biti značajno snižene u bolesnika s cirozom (24). Faktor VII je prvi koagulacijski čimbenik čija se razina snižava, a snižene razine možemo naći u do 60% bolesnika te su odraz napredovanja bolesti. Smanjenje sinteze faktora II, V, IX, X i XI također korelira s gubitkom hepatocita i napredovanjem bolesti. Također su snižene koncentracije proteina C, proteina S i antitrombina III.

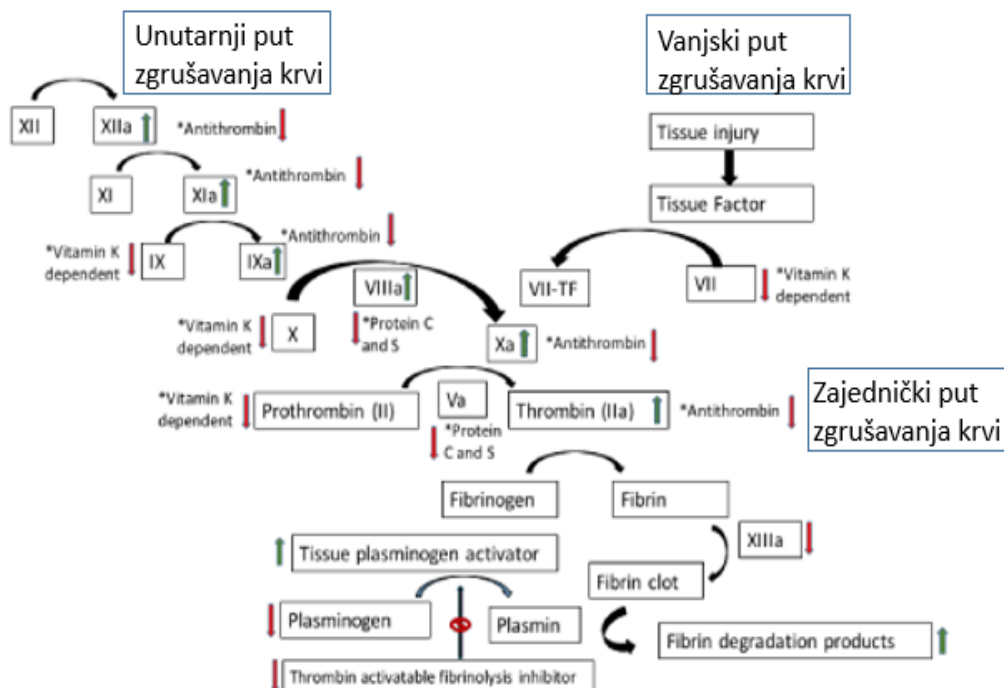
S druge strane, povećane su razine koagulacijskih čimbenika koje ne proizvodi jetra, kao što su vWf i faktor VIII. Von Willebrandov faktor se pojačano otpušta s endotelnih stanica i na taj način kompenzira trombocitopeniju (27). Na Slici 1 sažeto je prikazana koagulacijska kaskada kao i promjene razina cirkulirajućih čimbenika zgrušavanja.



Kao posljedica smanjenja razine koagulacijskih čimbenika, dolazi do produženja protrombinskog vremena, međunarodnog normaliziranog omjera (INR) i aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV).

### 5.3 POREMEĆAJI FIBRINOLIZE

U bolesnika s cirozom javlja se pojačana fibrinoliza koja je rezultat neravnoteže između aktivatora i inhibitora fibrinolize. Razine tkivnog aktivatora plazminogena su povećane zbog njegovog smanjenog odstranjenja putem jetre, dok se razine inhibitora aktivatora plazminogena-1 (PAI-1) ne mijenjaju te ukupno dolazi do pojačane aktivnosti tkivnog aktivatora plazminogena. Uz to, razine antifibrinolitičkih proteina su snižene kao rezultat jetrenog oštećenja što dodatno pridonosi pojačanoj fibrinolizi. Pojačana fibrinoliza javlja se kod trećine bolesnika s kompenziranom cirozom jetre i korelira s težinom jetrene bolesti te se smatra neovisnim prediktorom krvarenja iz probavnog sustava u bolesnika s cirozom (24).



Slika 1: Prikaz koagulacijske kaskade i promjene razina čimbenika zgrušavanja u cirozi jetre (28). Zelene strelice označuju povišenu, a crvene sniženu razinu čimbenika zgrušavanja. Preuzeto i prilagođeno s: <https://oatext.com/Hemostasis-bleeding-and-thrombosis-in-liver-disease.php>

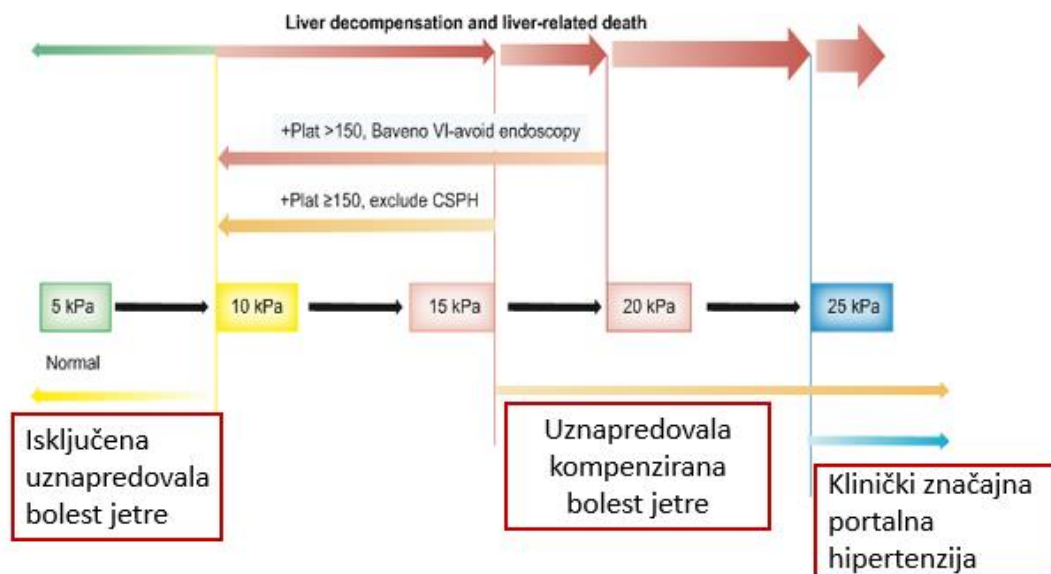
## 5.4 PORTALNA HIPERTENZIJA I RAZVOJ PORTOSISTEMSKIH KOLATERALA U CIROZI JETRE

Portalna hipertenzija glavna je posljedica ciroze, a možemo ju naći u gotovo 90% pacijenata. Odgovorna je većinu smrtnih ishoda i razvoj komplikacija, kao što su ascites, krvarenje iz varikoziteta i encefalopatija. Razvoj portalne hipertenzije nastaje kao rezultat zajedničkog učinka dva glavna patofiziološka mehanizma: povećanog jetrenog vaskularnog otpora i povećanog portalnog toka krvi. Povećani jetreni vaskularni otpor nastaje kao posljedica stvaranja ožiljkastog tkiva i regenerativnih čvorića što uzrokuje obliteraciju krvnih žila. Nadalje, povišene su razine vazokonstriktora u jetri, kao što su angiotenzin II, endotelin-1, prostaglandin H<sub>2</sub>, što dovodi do kontrakcije glatkih mišićnih stanica u stijenci krvnih žila i povišenja otpora. Također se javlja i endotelna disfunkcija uslijed smanjene razine vazodilatatora i povećanog otpuštanja vazokonstriktora. Drugi važan mehanizam nastanka portalne hipertenzije je povećanje portalnog protoka krvi koji se javlja kao posljedica splahnhičke vazodilatacije. Za razliku od smanjene proizvodnje vazodilatatora u hepatalnoj vaskulaturi, u splahnhičkim krvnim žilama dolazi do prekomjerne proizvodnje vazodilatatora koji povećavaju krvni protok. Kao posljedica svega navedenog povećava se krvni protok u portalnoj veni i nastaje portalna hipertenzija. Definirana je povećanim gradijentom tlaka između portalne i sistemske cirkulacije, a mjeri se gradijentom hepatalnog venskog tlaka (HVPG). HVPG predstavlja razliku između tlakova portalne vene i donje šuplje vene koja normalno iznosi između 1 i 5 mmHg. U bolesnika s komenziranom cirozom HVPG je između 6 i 10 mmHg. Klinički značajne komplikacije se razvijaju kad je HVPG iznad 10 mmHg (6).

Portalna hipertenzija stimulira otpuštanje čimbenika angiogeneze, kao što su VEGF i placentarni čimbenik rasta, koji omogućavaju formiranje portosistemskih kolaterala (1). One nastaju otvaranjem, dilatacijom i hipertrofijom već postojećih krvnih žila i direktno povezuju portalne krvne žile sa sistemskom venskom cirkulacijom zaobilazeći jetru (29). Kolaterale se razvijaju kada je HVPG iznad 10 mmHg, a ako je HVPG iznad 12 mmHg, postoji značajan rizik od rupture i krvarenja. Varikoziteti se mogu pojaviti bilo gdje u probavnom sustavu, ali klinički su najznačajniji u području jednjaka i to je mjesto gdje najčešće nastaje ruptura i krvarenje (6).

Prema Baveno VII konsenzusu, kod ciroze virusne i alkoholne etiologije, za određivanje postojanja klinički značajne portalne hipertenzije mjeri se HVPG putem balonskog katetera. Kateterom se ulazi kroz desni atrij i donju šuplju venu do jetrene vene i određuje tlak u jetrenoj cirkulaciji. Postojanje varikoziteta procjenjuje se neinvazivnim metodama, kao što je elastografija i broj trombocita. Elastografija je neinvazivna metoda kojom se određuje krutost jetrenog tkiva koja korelira sa stupnjem fibroze. Krutost jetrenog tkiva manja od 10 kPa uz odustnost drugih kliničkih znakova isključuje kompenziranu uznapredovalu bolest jetre. Klinički značajna portalna hipertenzija isključuje se ako je krutost jetrenog tkiva ispod 15 kPa uz trombocite veće od  $150 \times 10^9/L$ . U slučaju da je krutost tkiva iznad 20 kPa i trombociti ispod  $150 \times 10^9/L$  smatra se da postoji uznapredovala bolest jetre i pristupa se endoskopiji (slika 2,13).

Liječenje portalne hipertenzije usmjereno je na smanjenje splahnhičke vazodilatacije i povećanog jetrenog otpora. Najčešće se koriste neselektivni beta blokatori kao što su karvedilol i propranolol koji djeluju na spanhničku vazodilataciju. U kombinaciji s njima mogu se dati i nitrati, kao što je izosorbid mononitrat koji smanjuje otpor u jetri. Pojavom novih spozaja o kompleksnim mehanizmima koji dovode do portalne hipertenzije, sve više se razvijaju i druge terapijske opcije, kao što su prazosin, statini i ACE-inhibitori (6).



Slika 2: Odnos krutosti jetrenog tkiva mjenog elastografijom i rizika postojanja varikoziteta prema Baveno konsenzusu (13)

Kratice: CSPH - klinički značajna portalna hipertenzija (engl. clinically significant portal hypertension), Plat – trombociti (engl. platelets)

## **6.KRVARENJE IZ PROBAVNOG SUSTAVA**

Krvarenje iz probavnog sustava predstavlja ozbiljnu komplikaciju ciroze jetre s visokom stopom mortaliteta, a ujedno i čest razlog dekompenzacije bolesti. Većina bolesnika krvari iz varikoziteta jednjaka ili želuca, ali također postoje i drugi uzroci kao što je krvarenje iz ektopičnih varikoziteta ili portalne hipertenzivne gastropatije (30).

U nastavku će biti opisana najčešća krvarenja iz probavnog sustava.

## 6.1 KRVARENJE IZ VARIKOZITETA JEDNJAKA

Krvarenje iz varikoziteta jednjaka najčešći je uzrok krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava i jedan je od glavnih uzroka smrti kod pacijenata s cirozom (31). Kod bolesnika s cirozom jetre krvarenje iz varikoziteta jednjaka čini više od dvije trećine svih krvarenja.

Krvarenje iz varikoziteta jednjaka predstavlja hitno stanje. Većina pacijenata prezentira se povraćanjem krvavog sadržaja (hematemeza), ali u dijela bolesnika jedini simptomi mogu biti hematohezija ili melena. Također se mogu prezentirati hemodinamskom nestabilnošću ili hemoragijskim šokom, ovisno o količini krvi koju su izgubili.

U času postavljanja dijagnoze ciroze jetre, varikozitete jednjaka nalazimo u 30-40% pacijenata s kompenziranom i 60% pacijenata s dekompenziranom cirozom (30). Budući da su jedan od glavnih uzroka smrti, potrebno ih je na vrijeme dijagnosticirati. Ezofagogastroduodenoskopija (EGD) je zlatni standard za dijagnozu i „*screening*“ (probir). Europsko društvo za istraživanje bolesti jetre (EASL, od engl. European Association for the Study of the Liver) preporuča napraviti EGD svim bolesnicima s dekompenziranom cirozom i na taj način ustanoviti postojanje i veličinu varikoziteta te prisutnost crvenih znakova. Postoje različite klasifikacije varikoziteta jednjaka, ali u kliničkoj praksi najčešće se koristi podjela na varikozitete niskog i visokog rizika. Varikoziteti niskog rizika su veličine 5 mm ili manji, bez crvenih znakova. Varikoziteti visokog rizika su veći od 5 mm, imaju crvene znakove i prisutni su kod bolesnika s cirozom Child-Pugh C kategorije. Crveni znakovi su promjene ispod submukoze jednjaka u koje ubrajamo crvene pruge, mrlje boje trešnje i hematocitne mrlje. Rizični faktori za krvarenje su prisutnost varikoziteta 3 cm proksimalno od gastroezofagealnog spoja, visoki portalni tlak, veličina veća od 5 mm, postojanje plave obojenosti ili crvenih znakova. Osim EGD, u dijagnostici varikoziteta mogu se koristiti i neinvazivne metode, kao što su elastografija, laboratorijske pretrage i slikovne pretrage (1). Elastografijom izmjerena krutost jetrenog tkiva manja od 20 kPa u kombinaciji s brojem trombocita većim od  $150\ 000/\text{mm}^3$  s visokom vjerojatnošću isključuje mogućnost postojanja varikoziteta visokog rizika kod kompenzirane ciroze prema Baveno VII konsenzusu (13). Endoskopski ultrazvuk je jedna od minimalno invazivnih metoda koja se koristi za probir varikoziteta jednjaka.

Međutim, studije su pokazale da nije dovoljno precizan u dijagnostici i klasifikaciji varikoziteta kao EGD (1).

Kod liječenja varikoziteta razlikujemo profilaktičke mjere koje obuhvaćaju pre-primarnu, primarnu i sekundarnu profilaksu te liječenje akutnog krvarenja.

#### 6.1.1 PRE-PRIMARNA PROFILAKSA

Pre-primarna profilaksa odnosi se na mjere kojima se sprječava nastanak varikoziteta. Tu se ubraja djelovanje na etiološke čimbenike, kao što je npr. liječenje virusnog hepatitisa ili prestanak konzumacije alkohola.

#### 6.1.2 PRIMARNA PROFILAKSA

Primarna profilaksa odnosi se na mjere kojima se sprječava povećanje već postojećih varikoziteta ili krvarenje iz istih (1). U sklopu primarne profilakse mogu se koristiti lijekovi ili endoskopske metode. Lijekovi koji se koriste su neselektivni beta blokatori (NSBB), kao što su propranolol, nadolol ili karvedilol. Kao prva linija preporučuje se karvedilol koji bolje snižava portalni tlak od ostalih lijekova, budući da ima dodatnu anti-alfa-1 adrenergičku aktivnost (32). Preporuka je započeti sa 6,25 mg jednom dnevno i onda za tri dana povećati na dva puta dnevno do maksimalne doze od 12,5 mg dnevno (1). Međutim, dio bolesnika zahtijeva smanjenje doze ili ukidanje lijeka zbog pojave čestih i ozbiljnih nuspojava kao što su hipotenzija, umor i dispneja (32). Potrebno je kontrolirati krvni tlak koji ne bi smio biti ispod 90 mmHg (sistolički) kod osoba koje su na terapiji karvedilolom ili drugim neselektivnim beta blokatorom (1). Kod pacijenata s dekompenziranom cirozom prilikom primjene NSBB-a moraju se nadzirati krvni tlak, koncentracija natrija i bubrežna funkcija te je potrebno izbjegavati visoke doze budući da su povezani s lošijim ishodom (32). U slučaju da osobe ne podnose ili imaju kontraindikacije za NSBB primjenjuje se endoskopska ligacija varikoziteta (1). Potrebno ju je ponoviti svaka 2 do 4 tjedna dok varikoziteti ne budu u potpunosti uklonjeni i onda ponoviti endoskopiju nakon 6 i 12 mjeseci. U usporedbi s lijekovima, endoskopsko liječenje ima manju stopu pojave neželjenih učinaka, međutim ako se pojave onda su ozbiljniji. Glavna mana ovog načina liječenja je to što nema utjecaj na smanjenje portalnog tlaka i zbog toga nema učinak na bolest (32).

#### 6.1.3 LIJEČENJE AKUTNOG KRVARENJA

Glavni ciljevi kod liječenja akutnog krvarenja su stabilizacija bolesnika, kontrola krvarenja i sprječavanje ponovnog krvarenja i smrti. Može se podijeliti na opće mjere

i specifične mjere.

Opće mjere započinju i prije nego je uzrok krvarenja otkriven (33). Inicijalno liječenje kreće s ABC protokolom. Pacijente s teškim nekontroliranim krvarenjem, hepatičkom encefalopatijom III i IV stupnja, aspiracijskom pneumonijom i saturacijom krvi kisikom ispod 90% preporuča se intubirati. Svima je potrebno osigurati venski put. Europsko društvo za istraživanje bolesti jetre preporuča primjenu kristaloida i/ili koloida za nadoknadu volumena. Cilj je održati sistolički krvni tlak iznad 100 mmHg, frekvenciju srca ispod 100/min, centralni venski tlak 1-5 mmHg i diurezu 40 mL po satu (1). Budući da akutni gubitak intravaskularnog volumena uslijed krvarenja smanjuje splahnhički tlak, nagla nadoknada velikog volumena može dovesti do njegova porasta i otežane kontrole krvarenja ili ranog ponovnog krvarenja. Stoga se transfuzija primjenjuje samo kada su razine hemoglobina ispod 70 g/L a ciljne vrijednosti hemoglobina su od 70 do 90 g/L što se naziva restriktivna strategija transfuzije. Skoro 50% pacijenata s cirozom koji su hospitalizirani zbog krvarenja imaju bakterijske infekcije koje su povezane s većim mortalitetom. Zato je važno primijeniti antibiotsku profilaksu. Antibiotik izbora je intravenski primijenjen ceftriakson u dozi od 1g kroz 7 dana (33). Prema smjernicama Europskog društva za istraživanje bolesti jetre on je indiciran u uznapređaloj cirozi, kod pacijenata koji već uzimaju kinolone i u bolnicama s velikom rezistencijom. Za sve ostale pacijente mogu se koristiti peroralni kinoloni kao što je norfloksacin u dozi od 400 mg (9).

Specifične mjere koje se koriste u liječenju akutnog krvarenja uključuju intravensku primjenu vazoaktivnih lijekova, endoskopsko liječenje i transjugularni intrahepatalni portosistemiški *shunt* (TIPS). Vazoaktivni lijekovi koji se primjenjuju kod bolesnika s krvarenjem uzrokuju splahnhičku vazokonstrukciju i na taj način smanjuju splahnhički protok krvi i portalni tlak (33). Oni bi se trebali primijeniti čim se sumnja na akutno krvarenje iz varikoziteta. Trenutno su dostupni terlipresin, somatostatin i oktreotid. Svi se primjenjuju intravenskim putem, a liječenje vazoaktivnim lijekovima treba trajati 5 dana kako bi se izbjeglo ponovno krvarenje. Nakon hemodinamske stabilizacije pacijenta, potrebno je unutar 12 sati napraviti endoskopski pregled gornjeg dijela probavnog sustava kako bi se otkrio uzrok krvarenja. Kada se pronađe krvarenje iz varikoziteta, primjenjuje se jedna od metoda endoskopskog liječenja. Kombinacija lijekova i endoskopskog liječenja je puno učinkovitija budući da se djeluje lokalno hemostatski na varikozitete endoskopskim liječenjem i sistemski na smanjenje portalnog tlaka lijekovima (9). Metoda izbora je endoskopsko podvezivanje



varikoziteta ili „band“ ligacija. Osim ligacije, kod krvarenja iz varikoziteta fundusa želuca može se primijeniti skleroterapija. Pacijentima koji nekontrolirano krvare može se u slučaju neuspjeha endoskopskih metoda privremeno postaviti balonska tamponada. Međutim, ona je povezana s visokim rizikom od komplikacija i može stajati maksimalno 24 sata. Također se privremeno može postaviti samošireći metalni stent u jednjak do konačnog liječenja. Unatoč kombiniranom liječenju vazoaktivnim lijekovima i endoskopskom ligacijom, 10-15% pacijenata i dalje krvari ili se javi rano ponovno krvarenje. Čimbenici koji tome pridonose su Child-Pugh C kategorija ciroze, tromboza portalne vene, gradijent hepatalnog venskog tlaka veći od 20 mmHg i sistolički tlak manji od 100 mmHg. Takvim bolesnicima, ukoliko nemaju kontraindikacija, može se postaviti transjugularni intrahepatalni portosistemiški *shunt* (TIPS) koji smanjuje portalni tlak tako što povezuje hipertenzivni portalni venski sustav i normotenzivni sustav donje šuplje vene i na taj način rješava krvarenje (33). Konačno rješenje bolesnicima koji ispunjavaju uvjete predstavlja transplantacija jetre.

#### 6.1.4 SEKUNDARNA PROFILAKSA

Sekundarna profilaksa odnosi se na skup mjera kojima je cilj prevenirati ponovno krvarenje u pacijenata koji su već imali epizodu akutnog krvarenja iz varikoziteta. Rizik od ponovnog krvarenja je 60% tijekom prve godine. Ponovno krvarenje može biti jako rano (unutar 48-120 h od prvog krvarenja), rano (6-42 dana od prvog krvarenja) i kasno (nakon 42 dana od prve epizode krvarenja). Kao sekundarna profilaksa koristi se kombinacija neselektivnih beta blokatora i endoskopske ligacije varikoziteta koja se po potrebi ponavlja svakih 1-4 tjedana do njihove potpune eradikacije (1). Ako se javi ponovno krvarenje unatoč gore navedenoj kombiniranoj terapiji, može se napraviti TIPS kao druga linija liječenja, dok je konačna terapijska mjera transplantacija jetre (33).

## 6.2 KRVARENJE IZ VARIKOZITETA ŽELUCA

Varikoziteti želuca su proširene kolateralne vene koje se razvijaju kao posljedica portalne hipertenzije, a smještene su submukozno u području želuca (34). U odnosu na varikozitete jednjaka pojavljuju se rjeđe i imaju incidenciju između 2% i 20% (35). Iako su rjeđi, skloniji su teškom krvarenju i lošijem ishodu u odnosu na varikozitete jednjaka (34).

U svakodnevnoj kliničkoj praksi najčešće se koristi Sarinova klasifikacija prema kojoj varikozitete želuca možemo podijeliti u skupinu u kojoj se varikoziteti želuca pojavljuju zajedno s varikozitetima jednjaka (GOV) i skupinu izoliranih varikoziteta želuca (IGV). Izolirani varikoziteti želuca mogu se podijeliti u dva tipa. Tip 1 su locirani u fundusu i samo par centimetara prelaze na kardiju. Oni su nodularni i tortuozni. Tip 2 izoliranih varikoziteta nalazimo u korpusu, antrumu ili pilorusu. Varikozitete želuca koji se pojavljuju zajedno s varikozitetima jednjaka također možemo podijeliti u dva tipa. Tip 1 su varikoziteti koji se protežu 2-5 cm od gastroezofagealnog spoja prema maloj krivini želuca i oni su najčešći. Tip 2 su oni koji se preko gastroezofagealnog spoja šire u fundus i preko velike krivine želuca (1).

Ezofagogastroduodenoskopija je zlatni standard za dijagnosticiranje varikoziteta. Također omogućuje klasifikaciju prema veličini u male (<5 mm) i velike (>5mm) (35). Može se koristiti i endoskopski ultrazvuk koji ima sve veći terapijski potencijal te endoskopija kapsulom, a posredno i druge slikovne metode.

U terapijskom smislu se primjenjuje primarna i sekundarna profilaksa te liječenje akutnog krvarenja.

### 6.2.1 PRIMARNA PROFILAKSA

Kao primarna profilaksa koriste se beta blokatori. Prema smjernicama u sklopu profilakse daju se propranolol ili nadolol (34).

### 6.2.2 LIJEČENJE AKUTNOG KRVARENJA

Akutno krvarenje iz varikoziteta želuca je rjeđe u odnosu na varikozitete jednjaka. Međutim, kada se dogodi ima znatno teži tijek i veću smrtnost. Klinička slika krvarenja iz varikoziteta želuca ne razlikuje se od krvarenja iz varikoziteta jednjaka ili drugih uzroka krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava. Dijagnoza se postavlja endoskopski, gdje se može naći aktivno krvarenje, adherirani ugrušak ili oznake

nedavnog krvarenja. U liječenju se koriste opće mjere i specifične mjere. Opće mjere uključuju održavanje sistoličkog tlaka iznad 70 mmHg nadoknadom volumena kristaloidnim, a po potrebi i koloidnim otopinama, transfuzije eritrocita ako je hemoglobin ispod 70 g/L, po potrebi i endotrahealnu intubaciju kako bi se zaštitio dišni put od aspiracije (35). Pridružena stanja, kao što su koagulopatija i trombocitopenija, treba korigirati prema potrebi. Primjenjuju se i vazoaktivni lijekovi kao što su oktreotid i vazopresin zbog njihovih korisnih učinaka u smislu splahnjičke vazokonstrikcije. Bolesnicima se daje i empirijski antibiotik širokog spektra (najčešće cefalosporin 3. generacije) kako bi se smanjio rizik bakterijske infekcije (34). Specifične mjere odnose se na zaustavljanje krvarenja. Metoda izbora za sve izolirane gastrične varikozitete i tip 2 GOV je endoskopska injekcijska terapija cijanoakrilatom. Tip 2 GOV varikoziteta rješava se endoskopskom „band“ ligacijom ili injekcijom cijanoakrilata. Cijanoakrilat je monomer koji se polimerizira u kontaktu s krvi za 20 sekundi i tako zaustavi krvarenje. Osim te metode, koriste se još i skleroterapija, endoskopska injekcija trombina, endoskopskim ultrazvukom vođena terapija kao i ugradnja transjugularnih intrahepatalnih portosistemskih *shuntova* (TIPS). U novije vrijeme sve češće se koristi transvenska embolizacija varikoziteta želuca (35).

### 6.2.3 SEKUNDARNA PROFILAKSA

U sklopu sekundarne profilakse kojoj je cilj spriječiti ponovno krvarenje, primjenjuju se neselektivni beta blokatori zajedno s endoskopskim metodama, kao što je primjena cijanoakrilata (34).

### 6.3 KRVARENJE IZ REKTALNIH VARIKOZITETA

Varikoziteti rektuma nastaju dilatacijom submukoznih vena u rektumu i također predstavljaju kolaterale između portalne i sistemske cirkulacije (36). Nalaze se više od 4 cm iznad analnog ruba (30). Najčešće nastaju kao posljedica portalne hipertenziju u sklopu jetrene ciroze. Razvijaju se kada je gradijent hepatalnog venskog tlaka iznad 12 mmHg (36). Krvarenje iz rektalnih varikoziteta nije često, ali može biti obilno i životno ugrožavajuće. Najčešće se prezentira hematohezijom koja može biti akuta i kronična (37).

Glavna metoda za dijagnosticiranje rektalnih varikoziteta je endoskopija. Varikoziteti se prikazuju kao submukozna uzdignuća koje se nalaze u blizini anusa. Klasificiraju se u četiri grupe prema obliku i veličini:

- F0 - nema varikoziteta
- F1 - mali i ravni varikoziteti
- F2 - povećani i tortuozni varikoziteti
- F3 - veliki i oblika zavojnice

Boja im može biti bijela ili plava, a na površini mogu imati male dilatirane krvne žile ili teleangiektazije što ukazuje na veliki rizik od krvarenja.

Osim endoskopije, u dijagnosticiranju se koristi i endoskopski ultrazvuk koji varikozitete prikazuje kao okrugle, ovalne ili longitudinalne anehogene strukture u submukozi. Pomoću endoskopskog ultrazvuka mogu se prikazati duboki rektalni varikoziteti koji se ne vide na rutinskoj endoskopiji.

Liječenje krvarenja provodi se nadoknadom volumena i korekcijom koagulopatije. Nadoknada volumena provodi se kristaloidima i pripravcima eritrocita kako bi hemoglobin bio iznad 80 g/L. Potrebno je održavati sistolički tlak iznad 90 mmHg i puls ispod 100 otkucaja u minuti. Kod bolesnika s dekompenziranom cirozom i prisutnim ascitesom u terapiji se dodaje i profilaktički antibiotik kako bi se spriječio spontani bakterijski peritonitis. Također se provodi i endoskopsko liječenje: endoskopska skleroterapija, iniciranje cijanoakrilata ili podvezivanje (ligacija). U slučaju da endoskopske metode ne uspiju, provodi se kirurško liječenje koje uključuje postavljanje jednostavnog šava na krvareću krvnu žilu, okluziju donje mezenteričke vene ili uvođenje portokavalnog šanta (36).

## 6.4 KRVARENJE IZ EKTOPIČNIH VARIKOZITETA

Ektopični varikoziteti su dilatirane krvne žile u mukozni gastrointestinalnog trakta koje se nalaze bilo gdje u probavnom sustavu, osim u jednjaku ili želucu. Potječu od malih krvnih žila u sluznici koje u normalnim uvjetima imaju mali promjer i veliki otpor sprječavajući tako protok kroz kolaterale. Međutim, u portalnoj hipertenziji duboke mukozne vene povećaju svoj promjer i broj.

Krvarenje iz ektopičnih varikoziteta se događa rijetko. Čini 1-5% svih krvarenja iz probavnog sustava u pacijenata s portalnom hipertenzijom. Iako je rijetko, treba imati na umu krvarenje iz ektopičnih varikoziteta kod pacijenata koji se prezentiraju akutnim krvarenjem i urednom endoskopijom gornjeg dijela probavnog sustava. Potrebno je napraviti pregled duodenuma i jejunuma endoskopijom pomoću video kapsule. Ako su sve pretrage uredne, a bolesnik i dalje krvari, potrebno je napraviti angiografiju pomoću kompjuterizirane tomografije (CT) ili magnetske rezonancije (MR) kako bi se identificirali ektopični varikoziteti.

U liječenju se primjenjuju iste mjere kao i kod ostalih krvarenja iz varikoziteta: nadoknada volumena, transfuzija eritrocita, vazoaktivni lijekovi i antibiotici. Endoskopsko liječenje se zasniva na skleroterapiji i injekciji cijanoakrilata, ukoliko su varikoziteti u doseg endoskopa. Od specifičnih metoda može se primijeniti balonski okludirana retrogradna transvenozna obliteracija (BRTO) u liječenju duodenalnih varikoziteta (30).

## 6.5 KRVARENJE USLIJED PORTALNE HIPERTENZIVNE GASTROPATIJE

Portalna hipertenzivna gastropatija čest je nalaz kod bolesnika s portalnom hipertenzijom. U patogenezi ove promjene ključnu ulogu igra portalna hipertenzija koja uzrokuje poremećaj mikrocirkulacije u sluznici probavnog sustava. Kao posljedica toga razvija se hipoksija i upala što vodi u ozljedu epitela. Takva abnormalna mukoza postaje osjetljivija i nesposobna za reepitelizaciju što onda dovodi do krvarenja.

Portalna hipertenzivna gastropatija obično se prezentira simptomima koji su vezani uz kronično gastrointestinalno krvarenje, a to su najčešće simptomi vezani za anemiju zbog gubitka željeza. Akutno krvarenje se pojavljuje kao uzrok u 10% svih slučajeva krvarenja iz gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava.

Dijagnoza se postavlja endoskopski. Tipičan nalaz je mozaični izgled sluznice poput zmijske kože, ravne ili ispupčene crvene mrlje ili crvene mrlje koje podsjećaju na vaskularne ektazije. Promjene se najčešće nađu u fundusu i korpusu želuca. U dijagnostici se također može koristiti i endoskopija video kapsulom koja ima visoku osjetljivost i specifičnost.

Liječenje ovisi o kliničkoj prezentaciji portalne hipertenzivne gastropatije. Pacijentima koji se prezentiraju kroničnim krvarenjem i sideropeničnom anemijom potrebna je nadoknada željeza. U većini slučajeva oralna primjena preparata željeza bude efikasna, a kod izražene anemije pripravci željeza se mogu primijeniti intravenski u većim dozama. U slučaju teškog kroničnog krvarenja mogu se u terapiju uključiti i neselektivni beta blokatori kao što je propranolol ili karvedilol. Kod pacijenata s akutnim krvarenjem iz portalne hipertenzivne gastroptije primjenjujemo nadoknadu eritrocita, antibiotsku profilaksu, vazoaktivne lijekove i inhibitore protonske pumpe. Liječenje je farmakološko i usmjereno na smanjenje portalnog tlaka. Endoskopsko liječenje primjenjuje se u situacijama kada postoji jedna ili mali broj lezija. U slučaju da se krvarenje ponovi kroz 2 sata nakon liječenja ili da hemoglobin padne za 30 g/L bez obzira na transfuziju, krvarenje se smatra refraktornim i tada je indiciran TIPS, ukoliko je dostupan. Nakon krvarenja, primjenjuje se sekundarna profilaksa u sklopu koje se koriste neselektivni beta blokatori (38).

## **6.6 KRVARENJE USLIJED PORTALNE HIPERTENZIVNE KOLOPATIJE**

Portalna hipertenzivna kolopatija je stanje slično prethodno opisanoj portalnoj hipertenzivnoj gastropatiji. Često se nađe u pacijenata s portalnom hipertenzijom, ali krvarenje se rijetko događa. Klinički se najčešće prezentira simptomima i znakovima anemije zbog gubitka željeza uslijed kroničnog krvarenja. Akutno krvarenje je rijetko, a prezentira se hematohezijom.

Dijagnoza se postavlja endoskopski. Pri tome je potrebno isključiti sve druge uzroke prije nego se postavi dijagnoza krvarenja iz portalne hipertenzivne kolopatije, budući da je ona rijedak uzrok krvarenja. Najčešće se nađu dilatirane krvne žile, zadebljanje kapilarne stjenke, edem mukoze i znakovi upale. Tipične promjene su blago uzdignute crvene lezije manje od 10 mm u promjeru.

Liječenje je isto kao kod portalne hipertenzivne gastropatije (38).

## 7. ZAKLJUČAK

Ciroza narušava normalnu građu i funkciju jetre. Narušena sintetska funkcija jetre dovodi do složenih promjena sustava zgrušavanja i poremećaja ravnoteže između hemostaze i fibrinolize. Promjene u građi jetre uzrokuju pojavu portalne hipertenzije koja je odgovorna za većinu smrtnih ishoda i nastanak komplikacija. Jedna od važnijih komplikacija je razvoj varikoziteta koji su najčešći u jednjaku, ali mogu se pojaviti bilo gdje u probavnom sustavu. Krvarenje iz varikoziteta predstavlja hitno stanje koje može dovesti do velikog gubitka krvi i pojave hemoragijskog šoka. Stoga je važno na vrijeme prepoznati bolesnike s varikozitetima i povećanim rizikom njihove rupture. U tu svrhu donesene su nove smjernice prema kojima se neinvazivnim metodama procjenjuje rizik za pojavu i rupturu varikoziteta. Zlatni standard postala je elastografija kojom se mjeri krutost jetrenog tkiva. U kombinaciji s brojem trombocita, s velikom sigurnošću može se procijeniti postojanje i rizik od rupture varikoziteta. Ezofagogastroduodenoskopija nije metoda za probir kod svih bolesnika s cirozom, već samo onih kojima neinvazivnim metodama utvrdimo postojanje klinički značajne portalne hipertenzije. Budući da je najčešći uzrok krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava kod bolesnika s cirozom, krvarenje iz varikoziteta jednjaka istraženo je u brojnim studijama i dostupne su smjernice za njihovo liječenje. S druge strane, nedostaju istraživanja i smjernice za krvarenja iz drugih dijelova probavnog sustava, kao što je portalna hipertenzivna gastropatija i kolopatija te ektopični varikoziteti. Liječenje bolesnika s cirozom i njezinim komplikacijama je složeno i zahtjevno. Često zahtijeva interdisciplinarnu suradnju koja osim gastroenterologa uključuje i interventnog radiologa, kirurga kao i transplantacijski tim. U sklopu primarne profilakse primjenjuje se farmakološko liječenje i endoskopsko liječenje. Najčešće korišteni lijekovi su beta blokatori, a endoskopsko liječenje je rezervirano za pacijente koji ne podnose beta blokatore. Promjene u proizvodnji vazokonstriktora koje su pronađene kod bolesnika s cirozom omogućuju i druge opcije farmakološkog liječenja kao što su statini, ACE inhibitori i prazosin. Sve veći broj spoznaja dovodi do boljeg razumijevanja složenih patofizioloških mehanizama u podlozi same bolesti i posljedično tome razvoja novih terapijskih opcija.



## **8.ZAHVALE**

Za početak se želim zahvaliti izv. prof. dr. sc. Luciji Virović Jukić na mentorstvu, pomoći i usmjeravanju prilikom pisanja rada.

Veliko hvala mojoj obitelji, majci, ocu i braći koji su me motivirali da ostvarim sve svoje ciljeve pružajući mi pomoć, razumijevanje i bezuvjetnu podršku kroz sve godine studiranja.

Hvala svim prijateljima koji su bili tu uz mene i uljepšali ovih šest godina studiranja.

## 9. LITERATURA:

1. Lesmana CRA, Raharjo M, Gani RA. Managing liver cirrhotic complications: Overview of esophageal and gastric varices. *Clin Mol Hepatol*. 2020 Oct 1;26(4):444–60.
2. Bilten\_\_Umrli-\_2021-1.pdf [Internet]. [cited 2023 Jun 18]. Available from: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2022/11/Bilten\\_\\_Umrli-\\_2021-1.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2022/11/Bilten__Umrli-_2021-1.pdf)
3. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *Journal of Hepatology*. 2019 Jan;70(1):151–71.
4. Zhou WC. Pathogenesis of liver cirrhosis. *WJG*. 2014;20(23):7312.
5. Aydin MM, Akcali KC. Liver fibrosis. *Turk J Gastroenterol*. 2018 Jan 31;29(1):14–21.
6. Gunarathne LS, Rajapaksha H, Shackel N, Angus PW, Herath CB. Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics. *WJG*. 2020 Oct 28;26(40):6111–40.
7. Poordad FF. Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver. *Current Medical Research and Opinion*. 2015 May 4;31(5):925–37.
8. Dogra S, Jindal R. Cutaneous Manifestations of Common Liver Diseases. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2011 Dec;1(3):177–84.
9. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2018 Aug;69(2):406–60.
10. Balen S, Dvornik Š. Laboratorijska dijagnostika bolesti jetre. *medicina fluminensis*. 2011;47(3).
11. Sharma S. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *WJG*. 2014;20(45):16820.
12. Wiegand J, Berg T. The Etiology, Diagnosis and Prevention of Liver Cirrhosis. *Deutsches Ärzteblatt international* [Internet]. 2013 Feb 8 [cited 2023 Jun 6]; Available from: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2013.0085>
13. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *Journal of Hepatology*. 2022 Apr;76(4):959–74.
14. Davidson S. Davidson S. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. 23. Elsevier; 2018. Str. 850-71. In: *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. p. 850–71.

15. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb;95(8):e2877.
16. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1–85.
17. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973 Aug;60(8):646–9.
18. Pagliaro L. MELD: the end of Child-Pugh classification? *J Hepatol*. 2002 Jan;36(1):141–2.
19. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth*. 2014 Sep;58(5):515–23.
20. Gale AJ. Continuing education course #2: current understanding of hemostasis. *Toxicol Pathol*. 2011 Jan;39(1):273–80.
21. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev*. 2017 Jun;36(2):195–8.
22. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev*. 2015 Jan;29(1):17–24.
23. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol*. 2017 Nov 6;27(21):R1147–51.
24. Peck-Radosavljevic M. Review article: coagulation disorders in chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Nov;26 Suppl 1:21–8.
25. Pluta A, Gutkowski K, Hartleb M. Coagulopathy in liver diseases. *Adv Med Sci*. 2010;55(1):16–21.
26. Kujovich JL. Coagulopathy in liver disease: a balancing act. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:243–9.
27. Saner FH, Kirchner C. Monitoring and Treatment of Coagulation Disorders in End-Stage Liver Disease. *Visc Med*. 2016 Aug;32(4):241–8.
28. Flores B, D Trivedi H, C Robson S, Bonder A. Hemostasis, bleeding and thrombosis in liver disease. *J Transl Sci [Internet]*. 2017 [cited 2023 Jun 7];3(3). Available from: <http://www.oatext.com/Hemostasis-bleeding-and-thrombosis-in-liver-disease.php>
29. Bandali MF, Mirakhur A, Lee EW, Ferris MC, Sadler DJ, Gray RR, et al. Portal hypertension: Imaging of portosystemic collateral pathways and associated image-guided therapy. *World J Gastroenterol*. 2017 Mar 14;23(10):1735–46.
30. Biecker E. Gastrointestinal Bleeding in Cirrhotic Patients with Portal Hypertension. *ISRN Hepatol*. 2013;2013:541836.

31. Mallet M, Rudler M, Thabut D. Variceal bleeding in cirrhotic patients. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017 Aug;5(3):185–92.
32. Pfisterer N, Unger LW, Reiberger T. Clinical algorithms for the prevention of variceal bleeding and rebleeding in patients with liver cirrhosis. *World J Hepatol*. 2021 Jul 27;13(7):731–46.
33. Zanetto A, Shalaby S, Feltracco P, Gambato M, Germani G, Russo FP, et al. Recent Advances in the Management of Acute Variceal Hemorrhage. *JCM*. 2021 Aug 25;10(17):3818.
34. Aleem A, Shah H. Gastric Varices. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Jun 6]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570618/>
35. Philips CA, Ahamed R, Rajesh S, George T, Mohanan M, Augustine P. Beyond the scope and the glue: update on evaluation and management of gastric varices. *BMC Gastroenterol*. 2020 Dec;20(1):361.
36. Al Khalloufi K, Laiyemo AO. Management of rectal varices in portal hypertension. *World J Hepatol*. 2015 Dec 28;7(30):2992–8.
37. Robertson M, Thompson AI, Hayes PC. The Management of Bleeding from Anorectal Varices. *Curr Hepatology Rep*. 2017 Dec;16(4):406–15.
38. Rockey DC. An Update: Portal Hypertensive Gastropathy and Colopathy. *Clin Liver Dis*. 2019 Nov;23(4):643–58.

## 10. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Josipa Dropuljić

Datum rođenja: 22.10.1998.g

Mjesto rođenja: Split, Republika Hrvatska

e-mail: [jdropu@gmail.com](mailto:jdropu@gmail.com)

### ŠKOLOVANJE

Fakultet: 2017./2018. – 2022./2023. Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Srednja škola: 2013. – 2017. Prirodoslovno matematička gimnazija „dr. Mate Ujević“, Imotski

Osnovna škola: 2005. – 2013. Osnovna škola Ivan Leko, Proložac Donji

### IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI PRI MEDICINSKOM FAKULTETU

Aktivno sudjelovanje na simpoziju o bioetici 2022.

Demonstratorica na Katedri za propedeutiku 2021/2022

Demonstratorica na Katedri za kemiju 2019/2020

### POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Završena Osnovna glazbena škola dr. fra Ivan Glibotić Imotski

Strani jezici: aktivno služenje engleskim jezikom i razumijevanje njemačkog jezika