

# Akutno zatajenje jetre

---

Palac, Danjela

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:105:401673>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-03**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Danjela Palac**

**Akutno zatajenje jetre**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u na Zavodu za gastroenterologiju, Klinike za unutarnje bolesti KB Merkur u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Tajane Filipec Kanižaj i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## **Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu**

**ALT** Alanin aminotransferaza

**AST** Aspartat aminotransferaza

**ARDS** Akutni respiratorni distres sindrom

**AZB** Akutno zatajenje bubrega

**AZJ** Akutno zatajenje jetre

**CMV** Citomegalovirus

**CPP** Tlaka cerebralne perfuzije (eng. Cerebral perfusion pressure)

**CT** Kompjutorizirana tomografija

**DNA** Deoksiribonukleinska kiselina (acid)

**EEG** Elektroencefalografija

**EKG** Elektrokardiografija

**GGT** Gama-glutamil transferaza

**GUK** Glukoza u krvi

**HAV** Hepatitis A virus

**HBV** Hepatitis B virus

**HCV** Hepatitis C virus

**HDV** Hepatitis D virus

**HEV** Hepatitis E virus

**HELLP sy.** Hemolysis, elevated liver enzymes, and a low platelet count syndrome

**HIV** Virus humane imunodeficijencije

**HSV** Herpes simpleks virus (tip-1 i tip 2)

**INR** Internacionalni normalizirani omjera za protrombinsko vrijeme

**ICP** Intrakranijalni tlak (eng. Intracranial pressure)

**LDH** Laktat dehidrogenaza

**MELD** Model for End-Stage Liver Disease

**MR** Magnetna rezonancija

**NAC** N-acetilcistein

**NSAID** Nesteroidni protuupalni lijekovi (Non-steroidal anti-inflammatory drugs)

**PEEP** Positive end-expiratory pressure

**PV** Protrombinsko vrijeme

**RNA** Ribonukleinska kiselina (acid)

**RTG** Radiografija

**SSP** Svježa smrznuta plazma

**UZV** Ultrazvučna dijagnostika

## Sažetak

**Naslov:** Akutno zatajenje jetre

**Autor:** Danjela Palac

Akutno zatajenje jetre (AZJ) je rijetko životno-ugrožavajuće stanje karakterizirano akutnom ozljedom jetre, jetrenom encefalopatijom i produljenim protrombinskim vremenom (PV/INR  $\geq 1.5$ ). Uzrokuje masivnu nekrozu hepatocita što dovodi do ozbiljnog poremećaja jetrene funkcije koji može dovesti do multi-organskog zatajenja i smrti. Pravovremeno prepoznavanje akutnog zatajenja jetre je iznimno važno jer u protivnom prognoza bolesti je vrlo loša uz visoku stopu smrtnosti. Oboljele osobe zahtijevaju intenzivno liječenje u jedinicama za intenzivnu skrb po mogućnosti u ustanovi gdje je moguće izvesti transplantaciju jetre kao krajnji oblik terapije. Može se podijeliti u 3 kategorije s obzirom na vrijeme nastanka: hiperakutno - manje od 7 dana; akutno – od 7 do 21 dan; i subakutno - 21 dan do 26 tjedana. Etiologija akutnog zatajenja jetre je ključna za izbor terapije kod pacijenta. Vodeći uzroci su predoziranje acetaminofenom (paracetamolom) i virusni hepatitis. Na dijagnozu akutnog zatajenja jetre trebamo posumnjati kod svakog pacijenta sa žuticom, bolovima u gornjem desnom kvadrantu i promjenama u neurološkom statusu koje su nastupile unutar 26 tjedana. Dijagnoza akutnog zatajenja jetre se postavlja na temelju detaljne anamneze i statusa pacijenta uz laboratorijsku dijagnostiku, potrebne slikovne metode i patohistološku analizu uzorka jetre. Glavna značajka terapije akutnog zatajenja jetre je provođenje liječenja u odgovarajućoj ustanovi uz ključnu mogućnost provođenja transplantacije jetre kao krajnjeg oblika terapije, praćenje pacijenta i pružanje nutritivne potpore. Samo 40% pacijenata sa akutnog zatajenja jetre će se spontano oporaviti dok će ostali pacijenti trebati transplantaciju jetre kao oblik liječenja. Potrebno je razlikovati pacijente kojima je jedina opcija oporavka transplantacija jetre od pacijenata koji imaju mogućnost spontanog oporavka jer na taj način izbjegavamo nepotrebno korištenje cjeloživotne imunosupresivne terapije i komplikacije operacijskog postupka kod osoba kojima transplantacija jetre nije potrebna za oporavak. Moguć je razvoj brojnih komplikacija u sklopu bolesti kao što su hemodinamska nestabilnost, krvarenje, infekcije, metabolički poremećaji, neurološki poremećaji, akutno zatajenje bubrega i respiratorni poremećaj. Prognoza pacijenata sa AZJ je bolja iz godine u godinu zbog konstantnih poboljšavanja u liječenju osnovne bolesti i njezinih komplikacija te zbog istraživanja novih vrsta terapijskih metoda.

**Ključne riječi:** *Akutno zatajenje jetre, jetrena encefalopatija, predoziranje acetaminofenom, transplantacija jetre*

## Summary

**Title:** Acute liver failure

**Author:** Danjela Palac

Acute liver failure (ALF) is a rare life-threatening condition characterized by acute liver injury, hepatic encephalopathy and prolonged prothrombin time (PV/INR  $\geq 1.5$ ). It causes massive necrosis of hepatocytes which leads to a serious disturbance of liver function that can lead to multi-organ failure and death. It is extremely important to diagnose the ALF in due time, otherwise the prognosis of the disease is very poor with a high mortality rate. Patients require intensive treatment in intensive care units preferably in an institution where it is possible to perform a liver transplant as the ultimate form of therapy. ALF can be divided into 3 categories according to the time of onset: hyperacute - less than 7 days; acute – from 7 to 21 days; and subacute - 21 days to 26 weeks. The etiology of acute liver failure is crucial for the choice of therapy for the patient. The leading causes are acetaminophen overdose (paracetamol) and viral hepatitis. The diagnosis of acute liver failure should be suspected in every patient with jaundice, pain in the upper right quadrant and changes in neurological status that occurred within 26 weeks. Diagnosis of acute liver failure is based on thorough anamnesis and physical status and fulfilled with laboratory diagnosis, necessary imaging methods and pathohistological analysis of the liver sample. The main feature of acute liver failure therapy is the implementation of treatment in the appropriate institution with the crucial possibility of conducting liver transplantation as the ultimate form of therapy, monitoring the patient and providing nutritional support. Only 40% of patients with acute liver failure will recover spontaneously while other patients will need a liver transplant as a form of treatment. It is necessary to distinguish patients whose only option for recovery is liver transplantation from patients who have the possibility of spontaneous recovery because in this way we avoid unnecessary use of lifelong immunosuppressive therapy and complications of the surgical procedure in people who do not need liver transplantation. Numerous complications of the disease are possible, such as hemodynamic instability, bleeding, infections, metabolic disorders, neurological disorders, acute renal failure, and respiratory disorders. The prognosis of patients suffering from ALF is improving over time due to constant improvements in the treatment of the underlying disease and its complications and due to the research of new types of therapeutic methods.

**Key words:** *Acute liver failure, hepatic encephalopathy, acetaminophen overdose, liver transplantation*

## SADRŽAJ

### Sažetak

Summary .....	
1. UVOD .....	1
1.1. KLASIFIKACIJA .....	1
2. ETIOLOGIJA.....	1
2.1. VIRUSI .....	2
2.1.1. VIRUSI HEPATITISA (A, B, C, D I E) .....	2
2.1.2. OSTALI VIRUSI .....	3
2.2. HEPATOTOKSIČNO DJELOVANJE LIJEKOVA.....	3
2.2.1. ACETAMINOFEN (PARACETAMOL).....	4
2.2.2. OSTALI LIJEKOVI.....	5
2.2.3. IDIOSINKRATIČNE REAKCIJE LIJEKOVA.....	5
2.3. AMANITA PHALLOIDES .....	5
2.4. METABOLIČKE BOLESTI .....	5
2.4.1. WILSONOVA BOLEST .....	6
2.4.2. HELLP SINDROM.....	6
2.5. AUTOIMUNOSNI HEPATITIS .....	6
2.6. HIPOPERFUZIJA .....	7
2.6.1. AKUTNA ISHEMIJSKA OZLJEDA JETRE .....	7
2.6.2. BUDD-CHIARIJEV SINDROM .....	7
2.7. MALIGNA INFLITRACIJA .....	7
3. KLINIČKA MANIFESTACIJA.....	8
3.1. SIMPTOMI.....	8
3.2. STATUS .....	8
3.2.1. NEUROLOŠKI STATUS.....	8
3.3. KOAGULOPATIJA.....	9
3.4. OSTALI KLINIČKI ZNAKOVI .....	10
4. DIJAGNOSTIKA.....	10
4.1. LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA.....	11
4.1.1 LABORATORIJSKI PARAMETRI SPECIFIČNI ZA POJEDINE UZROČNIKE .....	11
4.2. SLIKOVNE METODE DIJAGNOSTIKE.....	12
4.3. PATOHISTOLOŠKA ANALIZA JETRE .....	13
5. PROCES POSTAVLJANJA DIJAGNOZE .....	13
5.1. ANAMNEZA .....	14
5.2. STATUS .....	14



5.3. LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA.....	14
5.4. SLIKOVNE METODE DIJAGNOSTIKE.....	15
5.5. PATOHISTOLOŠKA ANALIZA JETRE .....	15
6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA .....	15
7. KOMPLIKACIJE .....	16
7.1. HEMODINAMSKA NESTABILNOST .....	16
7.2. KRVARENJE .....	16
7.3. INFEKCIJE .....	16
7.4. METABOLIČKI POREMEĆAJI .....	17
7.5. CNS.....	17
7.5.1. JETRENA ENCEFALOPATIJA.....	17
7.5.2.CEREBRALNI EDEM I INTRAKRANIJALNA HIPERTENZIJA.....	17
7.6. AKUTNO ZATAJENJE BUBGREGA.....	18
7.7. RESPIRATORNI POREMEĆAJ.....	18
8. TERAPIJA AKUTNOG ZATAJENJA JETRE .....	18
8.1. ETIOLOŠKI USMJERENA TERAPIJA.....	19
8.1.1. TROVANJE ACETAMINOFENOM .....	19
8.1.2. VIRUSNI HEPATITIS .....	19
8.1.3. AMANITA PHALLOIDES.....	20
8.1.4. BUDD_CHIARIJEV SINDROM.....	20
8.1.5. WILSONOVA BOLEST .....	20
8.1.6. AUTOIMUNOSNI HEPATITS.....	20
8.1.7. HELLP SINDROM.....	21
8.1.8.NEPOZNATA ETIOLOGIJA .....	21
8.2. LABORATORIJSKO PRAĆENJE PACIJENTA.....	21
8.3. LIJEČENJE KOMPLIKACIJA.....	21
8.3.1. HEMODINAMSKA NESTABILNOST .....	21
8.3.2.KRVARENJE .....	22
8.3.3. INFEKCIJE.....	23
8.3.4.METABOLIČKI POREMEĆAJI .....	23
8.3.5. CNS .....	23
8.3.6. AKUTNO ZATAJENJE BUBREGA.....	25
8.3.7. RESPIRATORNI POREMEĆAJ .....	25
8.4. TRANSPLANTACIJA JETRE.....	25
9. PROGNOZA .....	26
10. ZAHVALE .....	28
11. LITERATURA.....	29

12. ŽIVOTOPIS.....	33
--------------------	----

## 1. UVOD

Akutno zatajenje jetre (AZJ) je rijetko životno-ugrožavajuće stanje karakterizirano akutnom ozljedom jetre, jetrenom encefalopatijom i produljenim protrombinskim vremenom (PV/INR  $\geq 1.5$ ) (1). Najčešće se javlja kod pacijenata bez ciroze jetre ili prethodne jetrene bolesti. Akutno zatajenje jetre uzrokuje masivnu nekrozu hepatocita što uzrokuje ozbiljan poremećaj jetrene funkcije koji može dovesti do multi-organskog zatajenja i smrti (2). Pravovremeno prepoznavanje AZJ je iznimno važno jer je u protivnom prognoza bolesti vrlo loša uz visoku stopu smrtnosti. Oboljele osobe zahtijevaju intenzivno liječenje u jedinicama za intenzivnu skrb po mogućnosti u ustanovi gdje je moguće izvesti transplantaciju jetre kao krajnji oblik terapije.

### 1.1. KLASIFIKACIJA

Akutno zatajenje jetre se može podijeliti u 3 kategorije s obzirom na vrijeme nastanka:

hiperakutno - manje od 7 dana; akutno – od 7 do 21 dan; i subakutno - 21 dan do 26 tjedana (1).

Iako je popularna, ova podjela slabo kolerira sa prognozom bolesti jer prognoza prvenstveno ovisi o uzroku AZJ. Hiperakutno zatajenje jetre u pravilu ima bolju prognozu od subakutnog zatajenja zbog toga što je najčešće uzrokovano trovanjem acetaminofenom (paracetamolom) ili ishemijom, dok je subakutno zatajenje često uzrokovano idiosinkrastičnom reakcijom lijekova, autoimunskim hepatitisom i Wilsonovom bolešću (2). Etiologija bolesti je glavni prognostički faktor i ključna je za odabir terapije.

## 2. ETIOLOGIJA

Etiologija akutnog zatajenja jetre je ključna za prognozu i liječenje (3). Razni čimbenici mogu biti uzrok AZJ: virusi, hepatoksični lijekovi, toksini, metaboličke bolesti, autoimune bolesti, hipoperfuzija i maligna infiltracija.

Vodeći uzroci AZJ kod odraslih su virusni i lijekovima induciran hepatitis. Prema geografskim odrednicama, razvijene zemlje (SAD, Europa i Australija) češće bilježe lijekovima inducirano akutno zatajenje jetre, a u anamnezi najčešće dobivamo informaciju o korištenju acetaminofena (paracetamola) koji je vodeći uzrok akutnog zatajenja jetre uzrokovan

hepatotoksičnim lijekovima. U nerazvijenim zemljama (Azija i neki dijelovi Europe) češće nalazimo virusni hepatitis kao uzrok akutnog zatajenja jetre (1).

## **2.1. VIRUSI**

Virusi koji mogu uzrokovati akutno zatajenje jetre su prvenstveno virusi hepatitisa A, B, C, D i E. Međutim, herpes simpleks virus, varicella zoster virus, Epstein-Barr virus, adenovirus i citomegalovirus mogu uzrokovati akutno zatajenje jetre (4, 5).

### **2.1.1. VIRUSI HEPATITISA (A, B, C, D I E)**

#### **2.1.1.1. HEPATITIS A VIRUS (HAV)**

Hepatitis A virus (HAV) je RNA virus koji se prenosi fekooralnim putem, naziva se još i "bolest prljavih ruku". Virus je znatno eradican u većini razvijenih zemalja svijeta zahvaljujući cjepivu i odgovarajućim higijenskim mjerama te se danas u Republici Hrvatskoj javlja isključivo sporadično. Hepatitis A se javlja kod 1.5 milijuna ljudi godišnje u svijetu, ali akutno zatajenje jetre će se razviti kod manje od 1% osoba (2, 6).

#### **2.1.1.2. HEPATITIS B VIRUS (HBV)**

Hepatitis B virus (HBV) je DNA virus koji se prenosi parenteralnim putem, obično zaraženom krvlju i krvnim pripravcima, te spolnim putem i perinatalno s majke na dijete. Zahvaljujući cjepivu i rutinskom testiranju davatelja krvi, broj oboljelih znatno je smanjen, ali i dalje predstavlja važan javnozdravstveni problem zbog potencijalnog kroniciteta. Manje od 4% osoba akutno zaraženih virusom hepatitisa B razvije akutno zatajenje jetre, ali mortalitet je znatno veći nego što je to slučaj kod HAV i HEV infekcije (7-9). Rana primjena antiviralne terapije smanjuje rizik od nastanka akutnog zatajenja jetre (11). Akutno zatajenje jetre može nastati de novo infekcijom ili reaktivacijom virusa kod kroničnih nositelja najčešće nakon primjene imunosupresivne terapije kod pacijenata oboljelih od malignih bolesti ili nakon transplantacije solidnog organa. Mortalitet je viši u slučajevima akutnog zatajenja jetre reaktivacijom HBV infekcije nego što je to slučaj kod de novo infekcije. Također, prognoza je lošija kod starijih osoba i pacijenata s komorbiditetima.

#### **2.1.1.3. HEPATITIS C VIRUS (HCV)**

Hepatitis C virus (HCV) je jednolančani RNA virus koji se prenosi parenteralno, dok je prijenos spolnim putem i perinatalno s majke na dijete rijetko zabilježen. HCV infekcija je rijetko 2

samostalni uzrok akutnog zatajenja jetre, ali su zabilježeni slučajevi koinfekcije sa hepatitis B virusom.

#### 2.1.1.4. HEPATITIS D VIRUS (HDV)

Hepatitis D virus (HDV) je RNA virus koji se može replicirati isključivo uz prisutnost hepatitis B virusa (HBV). Pojavljuje se akutno kao koinfekcija uz HBV ili kao superinfekcija kod kronične infekcije HBV-om. Rizik od razvoja akutnog zatajenja jetre je veći kod koinfekcije hepatitis B i D virusima nego kod superinfekcije hepatitisom D ili akutne infekcije samo hepatitis B virusom (1).

#### 2.1.1.5. HEPATITIS E VIRUS (HEV)

Hepatitis E virus (HEV) je RNA virus koji se prenosi fekooralnim putem. Značajan je uzročnik akutnog zatajenja jetre u endemskim područjima Rusije, Pakistana, Meksika i Indije (1). Hepatitis E uzrokuje hiperakutno zatajenje jetre, a prognoza je najlošija kod starijih bolesnika, pacijenata sa postojećom kroničnom bolesti jetre i trudnica (12-14). Stopa mortaliteta se kreće između 0.5 i 3%, a kod trudnica se kreće između 15 i 25% (15).

#### 2.1.2. OSTALI VIRUSI

Oba pod tipa herpes simplex virusa (HSV-1 i HSV-2) i herpes zoster virus mogu iznimno rijetko uzrokovati akutno zatajenje jetre. Pojavljuje se kao komplikacija infekcije HSV virusima i herpes zoster virusom kod imunokompromitiranih osoba kao što su; neonatusi, pacijenti koji uzimaju steroidnu terapiju, HIV-pozitivne osobe, pacijenti koji boluju od malignih i mijelodisplastičnih bolesti te trudnice (1). Izostanak tipičnih kožnih lezija ne isključuje dijagnozu (10).

Epstein-Barr virus, citomegalovirus (CMV) i adenovirus (podgrupa C tip 5) mogu vrlo rijetko uzrokovati akutno zatajenje jetre najčešće kod imunokompromitiranih osoba. Ukoliko nije jasna etiologija AZJ potrebno je testirati i na ove viruse.

## 2.2. HEPATOTOKSIČNO DJELOVANJE LIJEKOVA

Toksično djelovanje lijekova na jetru je najčešći uzrok akutnog zatajenja jetre u razvijenim zemljama kao što su SAD, većina zemalja Europe i Australija. Razni lijekovi mogu uzrokovati AZJ, a toksičnost može biti ovisna o dozi (predvidljiva) ili kao posljedica idiosinkratično djelovanja lijekova (nepredvidljiva). Potrebno je detaljno ispitati anamnezu o korištenju lijekova

sa naglaskom na dozu, trajanje terapije i zadnju administraciju lijeka. Patofiziološki mehanizmi nastanka AZJ su različiti i još uvijek se detaljno istražuju uključujući hepatocelularne i ekstracelularne mehanizme nastanka (16). Hepatocelularni mehanizmi nastanka AZJ uključuju djelovanje lijekova na stanične structure hepatocita s posljedičnom disfunkcijom i nekrozom stanica. Ekstracelularni mehanizmi nastanka uključuju aktivaciju imunskog odgovora T stanica vezanjem lijeka za enzim P-450 te kolestatsko nakupljanje lijeka i toksično djelovanje na epitelne stanice žučnih puteva.

### 2.2.1. ACETAMINOFEN (PARACETAMOL)

Acetaminofen (paracetamol) je najčešći uzročnik AZJ u razvijenim zemljama svijeta. Hepatotoksičnost lijeka je ovisna o dozi i rijetko se pojavljuje unutar terapijskih doza (do 4 grama dnevno kod osoba bez prethodnog oštećenja jetre). Akutno zatajenje jetre se javlja kao posljedica slučajne ili namjerne konzumacije velike količine acetaminofena; najčešće više od 10 grama u danu (17). Oštećenje jetre korištenjem acetaminofena unutar terapijskih doza se se može pojaviti kod osoba s oštećenjem jetre zbog pretjerane konzumacije alkohola ili zbog korištenja lijekova koji induciraju citokrom P450. Hepatotoksičnost nastaje nakupljanjem toksičnog metabolita N-acetil-p-benzokvinoneimina (nastaje metabolizmom acetaminofena putem citokroma P450) koji se inače u normalnim uvjetima brzo konjugira s glutationom i izlučuje kao netoksični spoj urinom (18, 19). Indukcijom citokrom P450 enzima, povećanim unosom acetaminofena ili manjkom glutationa za konjugaciju dolazi do nakupljanja toksičnog metabolita i centrilobularne nekroze hepatocita (20). Potrebno je napraviti toksikološko testiranje i ustanoviti razinu acetaminofena kod svakog pacijenta koji se prezentira AZJ, pogotovo ukoliko se prezentira kao hiperakutno zatajenje jetre. Unatoč velikoj koncentraciji acetaminofena u organizmu zbog reduciranog metabolizma zbog AZJ, često ne dobivamo pozitivan toksikološki nalaz i dijagnozu baziram na pozitivnoj anamnezi, tipičnoj kliničkoj slici i laboratorijskim nalazima (ekstremno povišene aminotransferaze, preko 10 000 IU/L, uz normalan bilirubin) (10). U ranoj fazi kliničke manifestacije bolesti može se pojaviti metabolička acidoza, povišenje laktata, hipoglikemija i akutna ozljeda bubrega. Razvojem bolesti može doći do razvoja multiorganskog zatajenja i hepatalne encefalopatije unutar nekoliko sati. Prognoza preživljenja takvih osoba je 20-40% uz intenzivnu medicinsku skrb (10). Primjena antidota N-acetilcisteina (NAC) se pokazala vrlo korisnom u terapiji i preporuča se njezina rana primjena kod svih pacijenata kod kojih smo ustanovili ili sumnjamo na trovanje acetaminofenom.

### 2.2.2. OSTALI LIJEKOVI

Ostali lijekovi znatno rjeđe uzrokuju akutno zatajenje jetre ovisno o dozi. Akutno zatajenje jetre povezano s administracijom ostalih lijekova (osim paracetamola) se povezuje s idiosinkratičnom reakcijom lijekova koja je nepredvidljiva. Također, razne studije su pokazale da je primjena NAC-a poboljšala preživljenje takvih pacijenata iako uzrok nije trovanje acetaminofenom.

### 2.2.3. IDIOSINKRATIČNE REAKCIJE LIJEKOVA

Akutno zatajenje jetre uzrokovano idiosinkratičnom reakcijom lijekova je neovisno o dozi i javlja se najčešće šest mjeseci nakon primjene lijeka. Najčešće se javlja kod starijih pacijenata, pogotovo iznad 60. godine života. Manje od 10% slučajeva AZJ uzrokuju ostali lijekovi (osim paracetamola), ali je prognoza takvih pacijenata znatno lošija. Čak 80% slučajeva završava fatalnim ishodom ili zahtijevaju hitnu transplantaciju jetre (21). Lijekovi koji mogu uzrokovati AZJ su antituberkulotici (pogotovo izoniazid), neki antibiotici (nitrofurantoin i ketokonazol), antiepileptici (posebno fenitoin i valproat), nesteroidni-antireumatici, propiltiouracil i disulfiram (10). Također, neki biljni pripravci, suplementi za mršavljenje i dodaci prehrani mogu oštetiti jetru stoga i njih treba uzeti u obzir prilikom uzimanja anamneze. Iako sumnjamo na lijekove kao uzrok akutnog zatajenja jetre, potrebno je isključiti druge uzročnike.

## 2.3. AMANITA PHALLOIDES

Amanita Phalloides je gljiva koja ima najizraženiju hepatotoksičnost od svih gljiva. Iako trovanje gljivama nije često, značajan je uzročnik akutnog zatajenja jetre. Simptomi se javljaju već 6 do 12 sati nakon konzumacije i uključuju gastrointestinalne simptome poput mučnine, profuznog povraćanja, grčeva i proljeva (2). Ne postoji specifičan dijagnostički test za identifikaciju toksina stoga nam je za dijagnozu vrlo bitna anamneza koja u pravilu bude pozitivna na konzumaciju i branje gljiva.

## 2.4. METABOLIČKE BOLESTI

Razne metaboličke bolesti mogu uzrokovati oštećenje jetrene funkcije i posljedično akutno zatajenje jetre. Iako su rijetko uzrok AZJ, vrlo je važno na vrijeme postaviti odgovarajuću

dijagnozu zbog moguće odgovarajuće terapije i prevencije oštećenja jetre. Metaboličke bolesti koje mogu dovesti do akutnog zatajenja jetre su Wilsonova bolest, HELLP sindrom (hemoliza, povišeni jetreni enzimi i snižena razina trombocita) i ostale bolesti nakupljanja (manjak  $\alpha$ 1-antitripsina, glikogenoze, galaktozemija i slične).

#### 2.4.1. WILSONOVA BOLEST

Wilsonova bolest ili hepatolentikularna degeneracija je autosomno recesivna nasljedna bolest metabolizma bakra nastala defektom gena za ATP-azu odgovornu za transmembranski prijenos bakra iz hepatocita u žučni kanalić (26). Bolest se najčešće očituje u mlađoj odrasloj životnoj dobi, ali može se javiti već i u djetinjstvu. Prvotno se bakar nakuplja samo u jetri, a nakon pete godine života dolazi do nakupljanja i u parenhimu drugih organa. Tipično se javlja kod mlađih pacijenata uz hemolitičku anemiju, povišen bilirubin i Kayser-Fleisherov prsten u rožnici (prisutan u 50% slučajeva). Također, najčešće nalazimo tipično nisku razinu ceruloplazmina u serumu i pojačano izlučivanje bakra urinom.

#### 2.4.2. HELLP SINDROM

HELLP sindrom se pojavljuje u trećem tromjesečju trudnoće i obilježen je hemolizom, povišenom razinom jetrenih enzima i sniženom razinom trombocita. Predstavlja hitno stanje koje zahtjeva hitan porod. Ukoliko se stanje ne popravi nakon poroda, potrebno je učiniti transplantaciju jetre. Maternalni mortalitet AZJ iznosi 20% (10).

### 2.5. AUTOIMUNOSNI HEPATITIS

Autoimunosni hepatitis je rijetka bolest koja se uglavnom pojavljuje kod osoba ženskog spola. Pozitivna anamneza na još neke autoimune bolesti može nam povećati sumnju da je riječ o autoimunom uzročniku akutnog zatajenja jetre. Dijagnozu potvrđujemo biopsijom jetre jer autoantitijela ne moraju uvijek biti pozitivna. Ukoliko terapija kortikosteroidima (prednizon 40-60 mg/dan) ne pokaže poboljšanje stanja pacijenta unutar 7 dana, nužno je učiniti hitnu transplantaciju jetre (10).



## **2.6. HIPOPERFUZIJA**

Hipoperfuzija jetre uzrokuje ishemiju hepatocita i posljedično akutno zatajenje jetre. Uzrok hipoperfuzije jetre je sistemska hipotenzija zbog srčanog zatajenja, sepse ili primjene nekih lijekova. Također, uzrok hipoperfuzije jetre može biti venookluzivna bolest kao što je to slučaj u Budd-Chiarijevom sindromu ili korištenjem vazokonstriktorskih droga, kokaina i methamfetamina (1).

### **2.6.1. AKUTNA ISHEMIJSKA OZLJEDA JETRE**

Akutna ishemijska ozljeda jetre se još naziva i šok jetre. Može nastati nakon srčanog udara, značajne hipovolemije/hipotenzije ili zbog kongestivnog zatajenja srca (22). Laboratorijskom dijagnostikom nalazimo povišene aminotransferaze i laktatnu dehidrogenazu (koja nas upućuje na nekrozu hepatocita). Stabilizacijom cirkulacijskog problema dolazi do naglog poboljšanja akutnog jetrenog zatajenja.

### **2.6.2. BUDD-CHIARIJEV SINDROM**

Budd-Chiarijev sindrom je stanje karakterizirano trombozom jetrenih vena, a manifestira se bolnom hepatomegalijom koja se može razviti naglo (u roku od nekoliko dana) ili postupno (tijekom nekoliko mjeseci) (26). Uz hepatomegaliju nalazimo akutni ascites i portalnu hipertenziju. Dijagnozu potvrđujemo slikovnim pretragama (CT, Doppler UZV, MR) i tražimo uzrok pojave sindroma (moguća maligna bolest, policitemija). Potrebno je isključiti postojanje maligne bolesti kao uzroka Budd-Chiarijevog sindroma, a prognoza bolesti je loša bez transplantacije jetre.

## **2.7. MALIGNA INFLITRACIJA**

Multiple metastaze u jetri ili difuzna infiltracija jetre kod hematoloških malignih bolesti mogu uzrokovati akutno zatajenje jetre (2). Maligne bolesti koje uzrokuju infiltraciju jetre su karcinom dojke, karcinom pluća malih stanica, limfomi, melanom i mijelom. Primarni tumori jetre su rijetko uzroci AZJ. Nalazimo masivnu hepatomegaliju, a za dijagnozu nam je potrebna slikovna dijagnostika i biopsija jetre. Transplantacija jetre nije terapijska opcija kod ovih pacijenata stoga je rano postavljanje dijagnoze iznimno važno za pravi izbor terapije.

### **3. KLINIČKA MANIFESTACIJA**

Akutno zatajenje jetre podrazumijeva značajno oštećenje jetrene funkcije koje se manifestira abnormalnim jetrenim testovima. Uz to nalazimo znakove i simptome jetrene encefalopatije i produženo protrombinsko vrijeme (PV/INR  $\geq 1.5$ ) koji su ključni za postavljanje dijagnoze akutnog zatajenja jetre (1). Ostale kliničke manifestacije bolesti uključuju ikterus kože i sluznica, hepatomegaliju i bolnost u gornjem desnom kvadrantu abdomena.

#### **3.1. SIMPTOMI**

Vremenska pojava simptoma ovisi prvenstveno o etiologiji akutnog zatajenja jetre, ali početni simptomi su uglavnom nespecifični i uključuju umor, letargiju, anoreksiju, mučninu, povraćanje (ne mora uvijek biti prisutno), bolnost u gornjem desnom kvadrantu abdomena, pruritus, ikterus kože i sluznica te ascites (23). Pacijenti koji su u početnoj fazi bolesti bili anikterični u pravilu kasnije razviju ikterus, a oni koji su imali subtilne promjene neurološkog statusa (letargija) mogu razviti različite oblike poremećaja svijesti koji na kraju rezultiraju stanjem kome (1). Gubitkom funkcije i nekrozom hepatocita dolazi do otpuštanja toksina i citokina u organizam uzrokujući sistemi upalni odgovor i sekundarne bakterijske infekcije što za posljedicu ima razvoj multiplog organskog zatajenja (25).

#### **3.2. STATUS**

##### **3.2.1. NEUROLOŠKI STATUS**

###### **3.2.1.1. JETRENA ENCEFALOPATIJA**

Karakteristika akutnog zatajenja jetre je prisutnost jetrene encefalopatije u kliničkoj slici. Neurološkim pregledom možemo ustanoviti različite varijacije poremećaja svijesti i ponašanja pa sve do kome kao krajnjeg i najozbiljnijeg poremećaja svijesti. Jetrenu encefalopatiju možemo podijeliti u 4 stupnja (17, 24):

- Stupanj 1: promjene ponašanja (euforija), anksioznost, blaga konfuzija, nerazgovjetan govor, poremećaj spavanja, blagi asteriksis
- Stupanj 2: letargija, pojačana konfuzija, izražen asteriksis
- Stupanj 3: somnolencija, stupor, izražena dezorijentiranost, inkonherentan govor, izražen asteriksis

- Stupanj 4: koma, pacijent ne odgovara na bolan podražaj, moguć dekortikacijski ili decerebracijski položaj tijela

Prognoza je direktno povezana sa stupnjem jetrene encefalopatije, viši stupanj ima lošiju prognozu. Patogeneza nastanka jetrene encefalopatije nije još u potpunosti razjašnjena, ali se povezuje sa prisutnošću citokina i neurotoksina poput amonijaka u cirkulaciji zbog sistemne i lokalne upale u mozgu. Upalni proces posljedično uzrokuje povećanje propusnosti krvno-moždane barijere i razvoj cerebralnog edema što uz razvoj sistemne hipotenzije i hemodinamskih promjena pridonosi razvoju i progresiji jetrene encefalopatije.

### 3.2.1.2. CEREBRALNI EDEM I PORAST INTRAKRANIJALNOG TLAKA

Nakupljanje amonijaka nastaje zbog poremećaja rada hepatocita koji se inače kroz ciklus ureje pretvara u metabolički inertnu ureju. Također, amonijak se metabolizira u manjoj mjeri u astrocitima u mozgu pretvaranjem u glutamin koji je osmotski aktivna čestica i uzrokuje navlačenje vode u astrocite što za posljedicu ima razvoj cerebralnog edema. Cerebralni edem nalazimo u 75% slučajeva jetrene encefalopatije 4. stupnja (2,23). Cerebralni edem za posljedicu ima porast intrakranijskog tlaka koji se klinički manifestira hiperreaktivnom ili spororeaktivnom zjenicom na svjetlosni podražaj. Progresijom kome zjenice postaju fiksirane i dilatirane što je znak hernijacije. Uz promjene na zjenicama, porastom interkranijalnog tlaka kliničkim pregledom možemo naći i poremećaj ostalih refleksa kranijalnih živaca, sistemnu hipertenziju, bradikardiju, epileptične napadaje i respiratornu depresiju (1). Porast intrakranijskog tlaka je uzrok smrti kod 20 do 25% pacijenata sa AZJ (3).

### 3.3. KOAGULOPATIJA

Jedna od brojnih funkcija jetre je sinteza faktora za koagulaciju krvi (osim Willebrandovog faktora i faktora VIII). Akutno zatajenje jetre dovodi do poremećaja ove vrlo važne jetrene funkcije čiji se poremećaj manifestira već nakon nekoliko sati i uz jetrenu encefalopatiju je nužan za dijagnozu AZJ. Laboratorijskom dijagnostikom nalazimo produženo protrombinsko vrijeme (PV/INR  $\geq 1.5$ ) koje nastaje zbog smanjene sinteze koagulacijskih faktora II, V, VII, IX i X u jetri (2). Intravaskularna koagulacija i fibrinoliza dodatno doprinose potrošnji trombocita i faktora za koagulaciju. 60% pacijenata sa akutnim zatajenjem jetre se prezentiraju i trombocitopenijom što dodatno povećava rizik od spontanih krvarenja (17). Gastrointestinalna i genitourinarna krvarenja su tipična mjesta manifestacije spontanih krvarenja u AZJ iako nisu

česta. Zbog povećanog rizika od krvarenja, svi invazivni postupci u dijagnostici i terapiji su rizičniji kod pacijenata sa akutnim zatajenjem jetre.

### **3.4. OSTALI KLINIČKI ZNAKOVI**

Ostali klinički znakovi dobiveni pregledom pacijenta mogu biti:

- Ikterus- može biti odsutan u početnoj fazi bolesti, pogotovo kad je uzročnik acetaminofen ili HSV infekcija (17)
- Vezikularne lezije na koži prisutne kod 30 do 50% pacijenata sa AZJ zbog HSV infekcije (17, 27)
- Povišena tjelesna temperature (HSV infekcija)
- Bolnost u gornjem desnom kvadrantu abdomena
- Hepatomegalija
- Ascites
- Ortostatska hipotenzija

Klinička slika prvenstveno ovisi o etiologiji akutnog zatajenja jetre i stoga može varirati od pacijenta do pacijenta.

### **4. DIJAGNOSTIKA**

Dijagnoza akutnog zatajenja jetre se postavlja na temelju detaljne anamneze i statusa pacijenta uz laboratorijsku dijagnostiku, potrebne slikovne metode i patohistološku analizu uzorka jetre. Anamneza nam može biti ključna u otkrivanju etiologije AZJ stoga mora biti vrlo detaljna i usmjerena na sve moguće etiološke uzroke AZJ koje je potrebno detaljno ispitati. Vrlo je važno ispitati vrijeme pojave simptoma, izloženost toksinima, konzumaciju lijekova i biljnih preparata te definirati moguću izloženost virusnim uzročnicima AZJ (detaljna epidemiološka anamneza). Anamnezu dopunjavamo detaljnim kliničkim pregledom koji može biti usmjeren prema nekom specifičnom uzročniku na kojeg posumnjamo na temelju anamneze uz pregled tipičnih kliničkih znakova AZJ.

## 4.1. LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Laboratorijski testovi tipično pokazuju određene abnormalnosti kod akutnog zatajenja jetre. Tipično nalazimo produženo protrobinsko vrijeme (PV/INR  $\geq 1.5$ ) koje mora biti prisutno za dijagnozu akutnog zatajenja jetre. Uz produžen PV/INR, u laboratorijskim testovima dominiraju povišena razina aminotransferaza (ALT i AST), povišen bilirubin i trombocitopenija ( $\leq 150\ 000/\text{mm}^3$ ) (1). Pad aminotransferaza može biti znak spontanog oporavka, ali također može biti znak progresije jetrene nekroze i zato nije pouzdan pokazatelj poboljšanja stanja pacijenta. Poboljšanje stanja pacijenta je obilježeno padom bilirubina i sniženjem PV/INR-a. Loš prognostički znak je daljnji porast bilirubina i PV/INR-a. Kako nam je PV/INR ključan prognostički faktor, preporuka je da se plazma kod pacijenata sa AZJ primjenjuje samo kada za to imamo apsolutnu indikaciju (17). Ostali laboratorijski testovi kod AZJ mogu pokazati anemiju, povišen serumski kreatinin i ureju u krvi, povišenu amilazu i lipazu, hipoglikemiju, hipofosfatemiju, hipomagnezemiju, hipokalemiju, acidozu ili alkalozu, povišenu razinu amonijaka i povišenu razinu laktat dehidrogenaze (LDL) (28).

### 4.1.1 LABORATORIJSKI PARAMETRI SPECIFIČNI ZA POJEDINE UZROČNIKE

Laboratorijski parametri često ovise o uzročniku akutnog zatajenja jetre stoga pojedini parametri mogu upućivati na etiologiju i pravovremeno postavljanje dijagnoze što je vrlo bitno za izbor terapije i bolju prognozu pacijenata. Specifični parametri dobiveni laboratorijskom dijagnostikom koji se povezuju s određenim uzročnikom AZJ nisu sami po sebi dovoljni za isključivanje ili postavljanje konačne dijagnoze. Laboratorijsku dijagnostiku je potrebno upotpuniti sa dodatnim slikovnim metodama prateći obrazac za postavljanje dijagnoze akutnog zatajenja jetre. Određeni parametri koje nalazimo laboratorijskim testovima, a specifični su za određeni uzrok AZJ su vidljivi u tablici 1.

**Tablica 1.** Laboratorijski parametri specifični za pojedine uzročnike AZJ (1)

ETIOLOGIJA	LABORATORIJSKI PARAMETRI
<b>Acetaminofen</b>	Vrlo visoka razina aminotransferaza (>3500 i.j./L), nizak bilirubin, visok PV/INR
<b>Akutna ishemijska ozljeda jetre</b>	25 do 250 puta povišene aminotransferaze, povišena razina serumskog LDL-a
<b>Hepatitis B</b>	Povišene aminotransferaze (1000-2000 i.j./L), ALT>AST
<b>Wilsonova bolest</b>	Hemolitička anemija, aminotransferaze <2000 i.j./L, AST/ALT >2, normalna ili blago povišena alkalna fosfataza (<40 i.j./L), alkalna fosfataza/ukupni bilirubin <4, ubrzano progresivno zatajenje bubrega, niska razina mokraćne kiseline u krvi
<b>HELLP sindrom</b>	Aminotransferaze <1000 i.j./L, povišen bilirubin, trombocitopenija
<b>Herpes simplex virus (HSV)</b>	Blago povišene aminotransferaze, leukopenija, snižen bilirubin
<b>Toksičnost valproata ili tetraciklina</b>	Blago do srednje povišena razina aminotransferaza i bilirubina

#### 4.2. SLIKOVNE METODE DIJAGNOSTIKE

Ultrazvuk, CT i MR su metode izbora za prikaz jetrenog parenhima. UZV je vrlo povoljna, dostupna i neinvazivna metoda slikovne dijagnostike. Doppler UZV je metoda izbora za pacijente sa sumnjom na Budd-Chiarijev sindrom, portalnu hipertenziju, hepatičku steatozu, kongestiju jetre i podležeću cirozu jetre (1). Nekrotični jetreni parenhim UZV pregledom može izgledati nodularno i hipoehogeno (nije nužno znak podležeće ciroze jetre). Također, možemo prikazati moguću malignu infiltraciju jetre. Abdominalni CT prikazuje jetru koja je manje gustoće nego skeletni mišići (30). Također, možemo primijetiti heterogenost jetrenog parenhima, hepatomegaliju, ascites, malignu infiltraciju jetre i okluziju jetrene vene (1). Uzročnici AZJ kod kojih možemo naći podležeću cirozu jetre koja se prikazuje kao nodularni izgled jetre su Wilsonova bolest, Hepatitis B i autoimunosni hepatitis. Ipak, UZV i Doppler UZV su metoda izbora za evaluaciju AZJ zbog korištenja intravenoznog kontrasta za CT pregled koji može uzrokovati zatajenje bubrega pogotovo kod pacijenata koji uz AZJ mogu imati i oštećenje bubrega. CT i MR čuvamo kao metodu izbora za pregled pacijenata sa sumnjom na Budd-Chiarijev sindrom ili malignu infiltraciju koji se nisu prikazali pomoću UZV-a. Također,

metoda su izbora za prikaz mozga pomoću kojih možemo otkriti postojanje cerebralnog edema (suženje moždanih komora), izravnavanje moždanih vijuga i smanjenje intenziteta signala moždanog parenhima (1). Od ostalih dijagnostičkih metoda, koristimo EEG i EKG. EEG nam koristi za prikaz epileptičnih napadaja koji nužno ne moraju imati kliničku manifestaciju, a EKG za prikaz srčane funkcije kod pacijenata sa sumnjom na akutnu ishemijsku ozljedu jetre.

### **4.3. PATOHISTOLOŠKA ANALIZA JETRE**

Ukoliko laboratorijskim testovima i slikovnim metodama ne možemo utvrditi etiološki uzrok akutnog zatajenja jetre, potrebno je učiniti biopsiju jetre kako bi postavili valjanu dijagnozu. Biopsiju izvodimo transjugularnim pristupom zbog povećanog rizika od krvarenja kod pacijenata sa akutnim zatajenjem jetre (1). Biopsija jetre nam pomaže u dijagnosticiranju maligne infiltracije, autoimunskog hepatitisa, Wilsonove bolesti, HSV infekcije i HELLP sindroma kao uzročnika akutnog zatajenja jetre.

### **5. PROCES POSTAVLJANJA DIJAGNOZE**

Na dijagnozu akutnog zatajenja jetre trebamo posumnjati kod svakog pacijenta sa žuticom, bolovima u gornjem desnom kvadrantu i promjenama u neurološkom statusu koje su nastupile unutar 26 tjedana. Pacijenti mogu imati i nespecifične simptome kao što su mučnina i povraćanje. Prilikom prijema bolesnika, potrebno je izvaditi jetrene enzime (AST, ALT, alkalnu fosfatazu i GGT), ukupni i direktni bilirubin te albumin (1). PV/INR je potrebno izvaditi kod pacijenata koji nemaju uredne jetrene probe. Dijagnozu akutnog zatajenja jetre postavljamo ukoliko osoba ima povišene aminotransferaze, hepatičku encefalopatiju koju ustanovimo neurološkim statusom i produženo protrombinsko vrijeme (PV/INR  $\geq 1.5$ ) (1). Nakon postavljanja dijagnoze, potrebno je ustvrditi uzrok akutnog zatajenja jetre jer etiologija određuje daljnju terapiju. Uzrok je moguće otkriti kod 60 do 80% pacijenata (31). U otkrivanju etiologije AZJ nam je potrebna detaljna anamneza, laboratorijska dijagnostika i slikovne metode, a biopsiju jetre radimo jedino ukoliko prethodnim dijagnostičkim pretragama nismo uspjeli ustanoviti uzrok AZJ. Često krećemo s empirijskom terapijom paralelno uz dijagnostičko otkrivanje uzroka AZJ pogotovo ukoliko posumnjamo na temelju anamneze na trovanje acetaminofenom. Primjenjujemo N-acetilcistein (NAC) jer rano započeta terapija poboljšava prognozu pacijenta, a ima malo nuspojava (1). Pravovremeno postavljanje dijagnoze je ključno za što raniju primjenu odgovarajućeg tretmana i što bolju prognozu bolesti

pogotovo ukoliko pacijent treba hitnu transplantaciju jetre. Inicijalna evaluacija pacijenata, pogotovo onih koje pripremamo za transfer u centar za transplantaciju, ne smije se odgađati jer znamo da postoji mogućnost brze progresije jetrene encefalopatije iz nižih u više stupnjeve. Transfer pacijenta ne odgađamo zbog čekanja rezultata nalaza jer neki pacijenti (pogotovo oni s cerebralnim edemom) mogu brzo postati nestabilni (1).

## **5.1. ANAMNEZA**

Detaljna anamneza je ključna u otkrivanju etiologije AZJ, ali ponekad je potrebno uzeti i heteroanamnezu od članova obitelji posebno ukoliko je riječ o pacijentima sa teškom encefalopatijom. Potrebno je ispitati kad su se javili simptomi, konzumaciju alkohola, postojanje prethodnih ikteričnih epizoda, konzumaciju lijekova (uključujući sve lijekove i biljne pripravke koje je pacijent konzumirao, dozu i vrijeme uporabe), izloženost toksinima (konzumaciju gljiva), rizične faktore za namjerno predoziranje (depresija i prethodni pokušaji samoubojstva), epidemiološku anamnezu u svrhu otkrivanja izloženosti pojedinim virusnim uzročnicima, intravenoznu primjenu droga, rizično seksualno ponašanje, obiteljsku anamnezu o Wilsonovoj bolesti, maligne bolesti i rizične faktore za akutnu ishemijsku ozljedu jetre (hipotenzija, kardiogeno zatajenje, hiperkoagulabilni poremećaji, primjena kontracepcijskih pilula kod žena) (1).

## **5.2. STATUS**

Fizikalnim pregledom možemo upotpuniti anamnezu i olakšati otkrivanje etiologije AZJ. Također, korisna nam je za otkrivanje mogućih komplikacija bolesti poput infekcija i cerebralnog edema. Potrebno je potpuno pregledati kožu kako bi otkrili postojanje vezikularnih lezija kod HSV infekcije. U Wilsonovoj bolesti nalazimo Kayser-Fleisherov prsten oko rožnice, a u sklopu HELLP sindroma nalazimo pregledom hipertenziju i karakteristike preeklampsije (1).

## **5.3. LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

Potrebno je učiniti detaljnu laboratorijsku dijagnostiku kako bi otkrili uzrok AZJ, procijenili stanje pacijenta i pripremili ga za moguću transplantaciju jetre. Testove treba učiniti što prije, bez odgađanja. Testovi koje je potrebno učiniti su PV/INR, biokemijsku analizu krvi (natrij, kalij, kloride, bikarbonate, ureju, kreatinin, GUK, kalcij, magnezij, fosfate, LDH), jetrene probe (AST, ALT, alkalnu fosfatazu, GGT, ukupni i direktni bilirubin, albumin), kompletnu krvnu sliku,



toksikološko testiranje, razinu acetaminofena, serologiju na viruse hepatitisa, HIV-a i HSV,  $\beta$ -HCG kod žena, autoimune markere, plinska analiza arterijske krvi, razina laktata i amonijaka u arterijskoj krvi, krvnu grupu i RH-faktor te razinu amilaze i lipaze (1). Dodatni možemo odrediti i razinu ceruloplazmina ukoliko sumnjamo na Wilsonovu bolest kao uzrok AZJ.

#### **5.4. SLIKOVNE METODE DIJAGNOSTIKE**

Slikovne metode dijagnostike koristimo kao dopunu laboratorijskoj dijagnostici za konačno postavljanje dijagnoze. Koriste se UZV, CT i MR. Osim prikaza jetrenog parenhima, koristimo UZV za prikaz srca kod pacijenata kod kojih smatramo da je uzrok akutnog zatajenja jetre akutna hepatična ishemija zbog srčane disfunkcije.

#### **5.5. PATOHISTOLOŠKA ANALIZA JETRE**

Patohistološku analizu jetre primjenjujemo za otkrivanje etiologije AZJ kada laboratorijskom dijagnostikom i slikovnim metodama ne uspijemo otkriti uzrok AZJ. Koristi se transjugularni pristup zbog povećanog rizika od krvarenja.

### **6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA**

Prilikom dijagnosticiranja akutnog zatajenja jetre moramo diferencijalno dijagnostički razmišljati o teškom akutnom hepatitisu kod kojeg pacijenti imaju razvijenu žuticu i koagulopatiju, ali nemaju simptome jetrene encefalopatije. Vrlo je bitno razlikovati ta dva klinička entiteta jer osobe sa akutnim hepatitisom uglavnom imaju dobru prognozu, ali oni koji progrediraju u akutno zatajenje jetre imaju visoku stopu mortaliteta i zahtijevaju transplantaciju jetre (28). Također, trebamo razmišljati o pretjeranoj konzumaciji alkohola kao uzrok akutnog hepatitisa za razliku od akutnog zatajenja jetre jer je terapija za ta dva entiteta drugačija. U terapiji akutnog hepatitisa uzrokovanog alkoholom koristimo kortikosteroide dok to ne činimo u AZJ (1).

## **7. KOMPLIKACIJE**

### **7.1. HEMODINAMSKA NESTABILNOST**

Većina pacijenata već u trenutku prijema manifestiraju hemodinamsku nestabilnost koja je obilježena sistemnom vazodilatacijom, smanjenim perifernim vaskularnim otporom i niskim srednjim arterijskim tlakom. Vazodilatacija i smanjenje perifernog vaskularnog otpora su posljedica djelovanja upalnih medijatora. Posljedično dolazi do povećane propusnosti endotela krvnih žila i pojačane ekstravazacije tekućine iz krvnih žila u ekstracelularni prostor što dodatno otežava kliničku sliku pacijenta i zahtjeva nadoknadu volumena. Također, smanjeno unošenje tekućine zbog promijenjenog neurološkog statusa dodatno utječe na smanjenje volumena. Nakon iscrpljenja kompenzatornih mehanizama kroz tahikardija i povećanje srčanog minutnog volumena dolazi do razvoja hipotenzije te hipoperfuzije tkiva (10,38).

### **7.2. KRVARENJE**

Poremećajem rada hepatocita u AZJ dolazi do pada njihove sintetske funkcije koja se manifestira smanjenom sintezom faktora koagulacije. Posljedično tome pacijenti sa AZJ imaju povećan rizik od krvarenja što mjerimo produženjem PV/INR-a.

### **7.3. INFEKCIJE**

Pacijenti sa akutnim zatajenjem jetre imaju povećani rizik od infekcija i razvoja sepse. Potrebno je strogo nadzirati stanje pacijenata i pratiti razvoj moguće infekcije kako bi što prije započeli liječenje ukoliko bude potrebno. Bakterijske infekcije zabilježene su kod 60 do 80% pacijenata sa AZJ. Najčešće sjelo je respiratorni sustav koji čini čak 50% svih infekcija, a slijede ga infekcije urinarnog trakta u 22% slučajeva te spontana bakterijemija u 16% slučajeva i bakterijemija zbog intravenoznog katetera u 12% slučajeva (17). Najčešće su izolirani Gram-negativni enterobacili i Gram-pozitivni koki (40). S obzirom na intenzivno nadziranje i liječenje pacijenata te duži boravak u bolnici, češće se javljaju infekcije rezistentnih sojeva bakterija. Gljivične infekcije se javljaju kod jedne trećine pacijenata koji zahtijevaju zbrinjavanje u jedinicama za intenzivno liječenje. Najčešće su to infekcije uzrokovane Candidom i javljaju se uz bakterijske infekcije (17). Virusne infekcije mogu zahvatiti kritično bolesne pacijente i često je riječ o reaktivaciji CMV infekcije. Potrebno je obratiti strogu pozornost na aseptičke mjere prilikom zbrinjavanja i liječenja pacijenata sa AZJ kako bi prevenirali pojavu infekcija.

## **7.4. METABOLIČKI POREMEĆAJI**

Akutno zatajenje jetre često je povezano sa razvojem elektrolitnog disbalansa i metaboličkih poremećaja. Hipoglikemija je najčešća komplikacija AZJ koja nastaje zbog nekroze hepatocita što za posljedicu uzrokuje nedostatak glikogena te poremećaj u glikogenolizi i glukoneogenezi (42). Posebno je česta u hiperakutnom zatajenju jetre. Pojava acidoze je posljedica nakupljanja laktata i pada bikarbonata u krvi zbog povećane sistemne produkcije i smanjenog jetrenog uklanjanja laktata iz organizma (17). U serumu nalazimo snižene razine serumskog fosfata, magnezija, natrija, ioniziranog kalcija i kalija. Hipofosfatemija je povoljan prognostički znak jer je pokazatelj regeneracije hepatocita (43).

## **7.5. CNS**

### **7.5.1. JETRENA ENCEFALOPATIJA**

Neurološke manifestacije jetrene encefalopatije su ključne za postavljanje dijagnoze akutnog zatajenja jetre. U neurološkom statusu karakteristično nalazimo sniženu razinu svijesti pacijenta. Točan mehanizam nastanka nije poznat, ali se povezuje sa prisutnošću amonijaka u cirkulaciji. Jetrenu encefalopatiju dijelimo na 4 stadija. Jedna od glavnih obilježja jetrene encefalopatije je moguća brza progresija iz nižih u više stadije pa sve do kome kao krajnjeg oblika. Kliničke manifestacije, osim poremećaja svijesti, uključuju glavobolju, povraćanje, asteriksis, agitaciju, hiperrefleksiju i klonus (44). Potrebno je diferencijalno dijagnostički razlikovati promjenu stanja svijesti kao posljedicu jetrene encefalopatije od ostalih uzroka kao što su hipoglikemija, hiperkapnija, epileptični napadaji, infekcije ili korištenje sedativa (10).

### **7.5.2. CEREBRALNI EDEM I INTRAKRANIJALNA HIPERTENZIJA**

Jedna od najozbiljnijih komplikacija AZJ je razvoj cerebralnog edema i posljedično intrakranijalne hipertenzije. Hernijacija moždanog debla koja nastaje kao rezultat intrakranijalne hipertenzije može imati fatalan ishod. Također, cerebralni edem doprinosi nastanku hipoksične ozljede mozga što za posljedicu ima neurološke defekte kod preživjelih pacijenata (17). Pojava cerebralnog edema se javlja kod 25 do 35 % pacijenata sa stadijem 3 jetrene encefalopatije te kod 75% pacijenata stadija 4 jetrene encefalopatije (23, 48). Klasični znakovi porasta intrakranijalnog tlaka su sistemna hipertenzija, bradikardija i iregularno

disanje (Cushingova trijada) (32). Neurološke manifestacije uključuju porast mišićnog tonusa, hiperrefleksiju i neadekvatan pupilarni odgovor (32).

## **7.6. AKUTNO ZATAJENJE BUBREGA**

Akutno zatajenje bubrega (AZB) javlja se u 30 do 70% pacijenata sa akutnim zatajenjem jetre (29). Određeni etiološki čimbenici, kao što je intoksikacija acetaminofenom, u 75% slučajeva uzrokuju akutno zatajenje bubrega uz akutno zatajenje jetre (29). Patogeneza zatajenja bubrega kod pacijenata sa akutnim zatajenjem jetre nije u potpunosti razjašnjena, ali se smatra da je povezana sa sistemnim i intrarenalnim hemodinamskim promjenama koje se događaju zbog AZJ (1). Sumnju na ABZ postavljamo na temelju pada diureze i porastu azotemije (prvenstveno pratimo rast koncentracije kreatitina u krvi). Koncentracija ureje u krvi nije pouzdan pokazatelj za praćenje bubrežne funkcije kod pacijenata sa akutnim zatajenjem jetre jer je smanjena produkcija ureje u jetri (1). Također, značajan nam je pad koncentracije i frakcije natrija u urinu za dijagnozu prerrenalnog AZB kao posljedice hepatorenalnog sindroma.

## **7.7. RESPIRATORNI POREMEĆAJ**

Pojava edema pluća i plućnih infekcija se povezuje sa 30% pacijenata sa akutnim zatajenjem jetre (48). Akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) može biti uzrok zatajenja plućne funkcije kod pacijenata sa AZJ. Javlja se kao posljedica oštećenja alveokapilarne membrane zbog sistemnog upalnog odgovora. Nastali plućni edem i oštećenje alveokapilarne membrane onemogućavaju izmjenu plinova i dodatno otežavaju kliničku sliku pacijenta.

## **8. TERAPIJA AKUTNOG ZATAJENJA JETRE**

Glavna značajka terapije akutnog zatajenja jetre je provođenje liječenja u odgovarajućoj ustanovi uz ključnu mogućnost provođenja transplantacije jetre kao krajnjeg oblika terapije, praćenje pacijenta i pružanje nutritivne potpore. Samo 40% pacijenata sa AZJ će se spontano oporaviti dok će ostali pacijenti trebati transplantaciju jetre kao oblik liječenja (17). Ključno je sve pacijente kod kojih se ustanovi akutno zatajenje jetre što prije transportirati u ustanove koje imaju program za transplantaciju jetre jer je kasniji transport vrlo rizičan zbog mogućih komplikacija bolesti kao što su teška koagulopatija uz rizik od krvarenja i povišenje intrakranijalnog tlaka (23). Pacijenti s dijagnozom AZJ se uglavnom prezentiraju sa akutnim

gubitkom hepatalne funkcije, sistemnim upalnim odgovorom i multiplim organskim zatajenjem (17). Sve pacijente s promjenama u neurološkom statusu i značajkama jetrene encefalopatije je potrebno nadzirati u jedinicama za intenzivnu skrb (32). Praćenje pacijenta uključuje redovito nadziranje koagulacijskih parametara, kompletne krvne slike, metaboličkih panela i arterijske plinske analize (32). Posebnu pozornost je potrebno obratiti na hemodinamsku stabilnost pacijenta i moguće komplikacije. Indicirano je i dnevno praćenje serumske razine aminotransferaza i bilirubina, ali njihove razine nužno ne koleriraju sa poboljšanjem ili pogoršanjem bolesti. Otkrivanje etiologije AZJ je ključno za specifičnu terapiju bolesti.

## **8.1. ETIOLOŠKI USMJERENA TERAPIJA**

Kod pojedinih uzročnika AZJ, ciljana terapija može prevenirati potrebu za transplantacijom jetre i smanjiti stopu mortaliteta pacijenata i koristi se uz uobičajenu potpurnu terapiju.

### **8.1.1. TROVANJE ACETAMINOFENOM**

Primjena N-acetilcisteina (NAC) dramatično poboljšava prognozu pacijenata kod kojih je uzročnik AZJ trovanje acetaminofenom. Primjena N-acetilcisteina unutar 8 sati od predoziranja značajno poboljšava prognozu i preživljenje pacijenata (36). NAC je moguće dati oralno ili intravenski, ali se većinom preferira intravensko davanje. Doza za intravensku primjenu iznosi 150 mg/kg u 5% dekstrozi kroz 15 minuta, a doza održavanja je 50 mg/kg kroz 4 sata nakon čega slijedi doza od 6 mg/kg/h (17). Optimalno vrijeme administracije N-acetilcisteina je 72 sata ili dok ne dođe do poboljšanja jetrenih proba koje pratimo učestalim laboratorijskim testovima (17). NAC primjenjujemo i u slučajevima akutnog zatajenja jetre nepoznate etiologije s obzirom na male nuspojave, a moguće veliko poboljšanje stanja pacijenta.

### **8.1.2. VIRUSNI HEPATITIS**

#### **8.1.2.1. HEPATITIS B INFEKCIJA**

Antiviralna terapija nukleozidnim analogima (lamivudin, tenofovir disoproksil fumarate, entacavir i tenofovir alafenamid) može biti od velike koristi za pacijente sa akutnim zatajenjem jetre kao posljedicom infekcije hepatitis B virusom (17, 32).

#### 8.1.2.2. HERPES SIMPLEKS INFEKCIJA

Pacijenti kod kojih je uzročnik AZJ HSV infekcija trebaju biti liječeni aciklovirom u dozi od 5 do 10 mg/kg svakih 8 sati uz promatranje renalne funkcije u trajanju od barem 7 dana ili dok se ne isključi postojanje infekcije HSV (32).

#### 8.1.3. AMANITA PHALLOIDES

Ukoliko posumnjamo na trovanje Amanitom Phalloides kao etiološki čimbenik AZJ, preporuča se što ranija primjena aktivnog ugljena. Aktivni ugljen se veže za amatoksin i uz uobičajenu potpurnu terapiju može značajno poboljšati preživljenje pacijenta (32). Dodatno možemo primijeniti Silibin (doza primjene je 30-40 mg/kg/dan kroz 3 do 4 dana) i Penicilin G (17, 37).

#### 8.1.4. BUDD\_CHIARIJEV SINDROM

Metoda za liječenje AZJ zbog Budd-Chiarijevog sindroma je ugradnja transjugularnog intrahepatalnog stenta te kirurška dekompresija i tromboliza (32). Nažalost veliki broj pacijenata na kraju ipak zahtjeva transplantaciju jetre (17).

#### 8.1.5. WILSONOVA BOLEST

Plazmafereza i hemodijaliza su privremeno korisne metode liječenja jer u kratkom vremenskom intervalu uklanjaju veliku količinu bakra iz organizma (32). Iako je takva vrsta liječenja privremena korisna, pacijenti sa AZJ zbog Wilsonove bolesti obično zahtijevaju transplantaciju jetre kao krajnji oblik liječenja.

#### 8.1.6. AUTOIMUNOSNI HEPATITS

Kod pacijenata sa dijagnozom AZJ zbog autoimunskog hepatitisa, započinjemo terapiju glukokortikoidima (prednizon ili prednizolon) u dozi od 40 do 60 mg/dan u trajanju od 2 tjedna, a paralelno procjenjujemo pacijentovo kliničko stanje i mogućnost transplantacije jetre koja je glavna terapijska opcija kod ovakvih pacijenata (17, 32).

### 8.1.7. HELLP SINDROM

Glavni oblik liječenja AZJ u trudnoći je hitni porod ukoliko je to moguće. Prvotno je potrebno stabilizirati stanje žene, a ukoliko nakon poroda ne dolazi do poboljšanja stanja žene preporuka je transplantacija jetre (17, 32).

### 8.1.8. NEPOZNATA ETIOLOGIJA

Preporuka kod pacijenata sa AZJ nepoznate etiologije je uz potpurnu terapiju dati N-acetilcistein iz razloga što ima relativno malo nuspojava, a trovanje acetaminofenom je jedan od najčešćih uzroka akutnog zatajenja jetre.

## 8.2. LABORATORIJSKO PRAĆENJE PACIJENTA

Različite laboratorijske testove koristimo za praćenje pacijenata i pravovremeno otkrivanje mogućih komplikacija bolesti. Serumsku razinu aminotransferaza i bilirubina pratimo na dnevnoj bazi. Pad razine aminotransferaza može biti znak spontanog oporavka, ali i znak pogoršanja zatajenja jetre zbog nekroze hepatocita stoga nije pouzdan pokazatelj prognoze pacijenta (32). Više puta dnevno (3 do 4 puta u danu) pratimo koagulacijske parametre, KKS, metaboličke panele i arterijsku plinsku analizu. Glukožu u krvi kod pacijenata pratimo svakih 6 sati zbog opasnosti od hipoglikemije, a od metaboličkih parametara važno nam je na vrijeme otkriti i liječiti hipokalemiju, hipomagnezemiju i hiponatremiju (32). Poboljšanje pacijenata je zabilježeno sniženjem bilirubina i PV/INR-a dok je kod pogoršanja stanja pacijenta obrnuto (33). PV/INR je glavni prognostički faktor i zbog toga je ograničeno davanje plazme pacijentima sa AZJ samo kada za to postoji valjanja indikacija (17).

## 8.3. LIJEČENJE KOMPLIKACIJA

### 8.3.1. HEMODINAMSKA NESTABILNOST

Hemodinamska nestabilnost je prisutna kod većine pacijenata sa AZJ zbog pada sistemskog vaskularnog otpora što dodatno doprinosi multi-organskom zatajenju kao komplikaciji AZJ (17, 33). Također, već kod prijema pacijenti se prezentiraju i smanjenjem intravaskularnog volumena zbog smanjenog unosa tekućine zbog promjena u neurološkom statusu. Preporuka je takvim pacijentima već kod prijema krenuti sa nadoknadom tekućine kristaloidnim

otopinama (10). Održavanje hemodinamike je vrlo bitno kod pacijenata sa intrakranijalnom hipertenzijom i/ili renalnim zatajenjem zbog održavanja odgovarajuće perfuzije tkiva (17). Hipotenzivne pacijente hidriramo sa fiziološkom otopinom, a pacijente koji su u acidozi hidriramo sa fiziološkom otopinom uz dodatak 75 mmol/L bikarbonata (33). Pacijentima sa hipoglikemijom dodajemo i dekstrozu uz kristaloidne otopine. Pacijente je potrebno oprezno hidrirati zbog mogućeg pogoršanja cerebralnog edema (33). Ciljna vrijednost srednjeg arterijskog tlaka je 75 mmHg (17, 33). Ukoliko pacijent ne odgovara adekvatno na volumnu nadoknadu porastom tlaka, u terapiju je potrebno uključiti vazopresore. Norepinefrin je lijek izbora kod prezistentne hipotenzije u AZJ jer minimalno djeluje na srčanu frekvenciju (10). Ako izostane odgovarajući odgovor na terapiju norepinefrinom, dodajemo vazopresin kako bi pojačali učinak norepinefrina (10, 33). Pacijenti sa AZJ mogu razviti adrenalnu insuficijenciju stoga je preporučeno takvim pacijentima u terapiju perzistentne hipotenzije koja ne odgovara na nadoknadu volumena i primjenu vazopresora dodati hidrokortizon (34, 35).

### 8.3.2.KRVARENJE

Pacijenti sa AZJ mogu razviti tešku koagulopatiju zbog smanjene sinteze faktora koagulacije. Za procjenu rizika od krvarenja za potrebe primjene invazivnih oblika terapije potrebno je pratiti PV/INR, razinu fibrinogena, tromboelastografiju i rotacijsku tromboelastometriju (32). Glavno mjesto krvarenja je gastrointestinalni trakt stoga pacijentima sa AZJ profilaktički dajemo H2 blokatore ili inhibitore protonske pumpe kako bi smanjili šansu za stvaranje stres ulkusa (32). Primjena svježe smrznute plazme (SSP) kod pacijenata je ograničena iz razloga što je PV/INR glavni prognostički pokazatelj jetrene funkcije i stanja pacijenta te zbog mogućeg prehidriranja pacijenta (2, 39). Indikacija za primjenu SSP je klinički značajno krvarenje ili provođenje invazivne procedure sa velikim rizikom od krvarenja. Ukoliko ne dođe do poboljšanja stanja pacijenta i smanjenja PV/INR-a preporuča se primjena aktiviranog rekombinantnog faktora VII. Potrebno je biti oprezan jer je primjena aktiviranog rekombinantnog faktora VII povezana sa povećanim rizikom od tromboembolijskog incidenta (2). Alternativa za korekciju koagulopatije može biti i plazmafereza. Ukoliko pacijent ima broj trombocita manji od 50 000 stanica/mm<sup>2</sup> i klinički značajno krvarenje, potrebno je primijeniti transfuziju trombocita (2). Također, transfuziju trombocita primjenjujemo kod trombocitopenije sa manje od 50 000 stanica/mm<sup>2</sup> kao profilaksu ukoliko pacijenta podvrgavamo invazivnoj proceduri sa velikim rizikom od krvarenja. Pacijenti sa AZJ često imaju nedostatak vitamina K pa se preporuča subkutana primjena 5 do 10 mg Vitamina K (17).



### 8.3.3. INFEKCIJE

Najčešće sjelo infekcije je respiratorni sustav, a slijedi ga urinarni sustav i krv (bakterijemija) (41). Potreban je strogi nadzor pacijenata sa ciljem što ranijeg otkrivanja infekcije te agresivan pristup liječenju ukoliko do infekcije dođe. Lokalni znakovi infekcije često izostanu, a znak infekcije može biti samo pogoršanje jetrene encefalopatije ili renalne funkcije (32). Preporuča se dnevno nadzirati urinokulturu, kulturu krvi i sputuma te RTG prsnog koša kako bi što ranije ustanovili postojanje bakterijske ili gljivične infekcije (17). Posebnu pažnju treba obratiti na pacijente koji razviju simptome infekcije kao što su vrućica, kašalj i iskašljavanje te ukoliko razviju pogoršanje renalne funkcije ili jetrene encefalopatije. Profilaktička primjena antibiotika se ne preporuča, antibiotike primjenjujemo jedino ukoliko postoje znakovi aktivne infekcije ili pogoršanja stanja pacijenta. Potrebno je izbjegavati nefrotoksične i hepatotoksične antibiotike. Najčešće se koriste piperacilin/tazobaktam ili fluorokinoloni (32). Antifungalnu terapiju provodimo kod pacijenata koji su duže hospitalizirani, na hemodijalizi ili su primali antibiotsku terapiju ili glukokortikoide (32).

### 8.3.4. METABOLIČKI POREMEĆAJI

Metabolički poremećaji uključuju acidozu te disbalans elektrolita. Acidozu je najbolje liječiti liječeći njezin uzrok kao što je infekcija, tkivna hipoperfuzija ili hepatotoksini (acetaminofen). Najčešći poremećaji elektrolita su hipokalemija, hiponatremija, hipoglikemija i hipofosfatemija. Hipokalemija se javlja u sklopu hiperakutnog i subakutnog zatajenja jetre. Nastaje zbog pojačanog unosa u stanice aktivacijom beta- 2 adrenergičnih receptora te primjenom određenih diuretika (32). Uzrokuje pojačanu proizvodnju renalnog amonijaka i potrebno ju je liječiti ukoliko se pojavi. Hiponatremiju nalazimo kod subakutnog zatajenja jetre. Nastaje zbog hipoperfuzije tkiva koja uzrokuje otpuštanje antidiuretskog hormona i retenciju natrija i vode. Natrij je potrebno oprezno nadoknaditi kako bi izbjegli pojavu osmotskog demijelinizacijskog sindroma koji se javlja kod prenapune nadoknade natrija (32). Hipofosfatemiju nije potrebno nadoknaditi jer je asimptomatska i može označavati regeneraciju hepatocita. GUK je potrebno pratiti kod svih pacijenata sa AZJ zbog povećanog rizika od hipoglikemije. Preporuča se primjena hipertonične otopine glukoze ukoliko je razina glukoze manja od 3.6 mmol/L (32).

### 8.3.5. CNS

#### 8.3.5.1. JETRENA ENCEFALOPATIJA

Jetrena encefalopatija je karakteristična za AZJ. Ne postoji specifičan oblik liječenja za jetrenu encefalopatiju koji je pokazao ukupno poboljšanje ishoda pacijenata (32). Pacijenti prvog

stadija jetrene encefalopatije zbrinjavaju se na odijelu u tihom i mirnom okruženju (17). Potrebno ih je redovito nadzirati i provoditi procjenu stanja svijesti kako bi ih u slučaju pogoršanja stanja mogli hitno prebaciti na odjel za intenzivnu skrb. Drugi stadij jetrene encefalopatije je indikacija za liječenje na odijelu za intenzivnu skrb. CT-om je potrebno isključiti intrakranijalno krvarenje i druge moguće uzroke pogoršanja neurološkog statusa. Sedacija se izbjegava ukoliko je to moguće, a pretjerano agitirane pacijente tretiramo administracijom malih doza kratkodjelujućih benzodiazepina (17). Treći i četvrti stadij jetrene encefalopatije su indikacija za intubaciju i mehaničku ventilaciju (3,17). Za sedaciju za potrebe intubacije preporuča se koristiti nedepolarizirajuće neuromuskularne blokove kao što je cisatrakurij bensilat jer ne uzrokuje mišićne kontrakcije i ne povisuje intrakranijalni tlak (45). Propofol je lijek izbora za održavanje sedacije jer može reducirati cerebralni protok krvi, ali se daje u malim dozama zbog produženog vremena poluraspada kod pacijenata sa zatajenjem jetre (46). Potrebno je intenzivno nadzirati pacijente prateći metaboličke parametre, hemodinamiku i renalnu funkciju. Također, redovita kontrola neurološkog statusa koja uključuje evaluaciju znakova mogućeg porasta intrakranijalnog tlaka i hernijacije je nužna. Za prevenciju incidencije porasta intrakranijalnog tlaka, pacijente postavljamo u položaj sa glavom uzdignutom za 30 stupnjeva (47). Mehanička ventilacija se koristi i za zaštitu mozga smanjujući rizik od barotraume na način da se cilja razina parcijalnog tlaka CO<sub>2</sub> između 4.5 i 5.5 kPa (34-42 mmHg) (17). Za analgeziju koristimo kratkodjelujuće opioidne analgetike.

#### 8.3.5.2. CEREBRALNI EDEM I INTRAKRANIJALNA HIPERTENZIJA

Posljedica razvoja cerebralnog edema je porast intrakranijalnog tlaka, hipoksija i ishemija mozga te hernijacija moždanog debla koja je vodeći uzrok smrti pacijenata sa AZJ (49). Pojava intrakranijalne hipertenzije zahtjeva agresivnu terapiju. Cerebralni perfuzijski tlak (CPP) je razlika srednjeg arterijskog tlaka i intrakranijalnog tlaka. Terapijski cilj je sniziti intrakranijalni tlak na vrijednosti niže od 20 do 25 mmHg i održati CPP iznad 50 do 60 mmHg (17). Samo pacijentima visokog stadija jetrene encefalopatije se preporuča nadzirati intrakranijalni tlak jer ugradnja monitora intrakranijalnog tlaka ima svoje rizike (krvarenje, infekcija) i moguće ozbiljne posljedice. Manitol (i druge osmotski aktivne tvari) je prvi lijek izbora kod pacijenata sa cerebralnim edemom i intrakranijalnom hipertenzijom. Primjenjuje se intravenski u dozi od 0.5 do 1 g/kg (2). Pacijenti sa AZJ spontano hiperventiliraju što je dobro za snižavanje intrakranijalnog tlaka jer uzrokuje cerebralnu vazokonstrikciju i smanjuje intrakranijalni tlak, ali se ne preporuča koristiti hiperventilaciju kao profilaksu u AZJ te se koristi samo kao oblik terapije u životno ugrožavajućim oblicima intrakranijalne hipertenzije kada sve druge metode liječenja zakažu (2). Hipotermija se pokazala kao dobra metoda liječenja pacijenata sa

cerebralnim edemom i intrakranijalnom hipertenzijom te kod pacijenata koji čekaju transplantaciju jetre (50). Cilj terapije je održavanje temperature tijela pacijenta između 32° do 34° C (50). Kod pacijenata sa visokim rizikom od razvoja jetrene encefalopatije, preporuča se administracija hipertonične fiziološke otopine kako bi inducirali hipernatremiju od 145 do 155 mmol/L kao profilaksu od nastanka intrakranijalne hipertenzije (51). Kratkodjelujući barbiturati također smanjuju intrakranijalni tlak pa se koriste kod pacijenata sa intrakranijalnom hipertenzijom koja je refraktorna na terapiju manitolom i drugim osmotski aktivnim tvarima (2). Fenitoin je lijek izbora za kontrolu epileptičnih napadaja u slučaju njihove pojave.

#### 8.3.6. AKUTNO ZATAJENJE BUBREGA

Kod pacijenata sa AZJ potrebno je zaštititi bubrežnu funkciju održavanjem adekvatne hemodinamske stabilnosti te izbjegavajući nefrotoksične lijekove kao što su aminoglikozidi i NSAID-i (17). Korekciju AZB započinjemo otkrivanjem uzroka ukoliko je to moguće. Prerenalno zatajenje korigiramo nadoknadom tekućine, održavanjem hemodinamike i korištenjem vazopresora ukoliko je potrebno (2). AZB kao dio hepatorenalnog sindroma obično prolazi kada se popravi jetrena funkcija. Pacijentima sa indikacijom za hemodijalizu preporuča se kontinuirana dijaliza za nadomjestak renalne funkcije za razliku od intermitentne jer ima bolji učinak na hemodinamsku stabilnost i intrakranijalni tlak (2,17).

#### 8.3.7. RESPIRATORNI POREMEĆAJ

Pojedini pacijenti (pogotovo visokog stadija jetrene encefalopatije) zahtijevaju mehaničku ventilaciju kako bi se osigurala adekvatna oksigenacija krvi (32). Potrebno je posebnu pažnju usmjeriti na pozitivni tlak na kraju ekspirija (PEEP) koji održava otvorene alveole, ali može pogoršati cerebralni edem. Razina PEEP stoga treba biti najniža moguća.

### 8.4. TRANSPLANTACIJA JETRE

Odluku o transplantaciji jetre donosimo na temelju procjene o mogućnosti spontane regeneracije jetre i povratku njezine funkcije. Potrebno je razlikovati pacijente kojima je jedina opcija oporavka transplantacija jetre od pacijenata koji imaju mogućnost spontanog oporavka jer na taj način izbjegavamo nepotrebno korištenje cjeloživotne imunosupresivne terapije i komplikacije operacijskog postupka kod osoba kojima transplantacija jetre nije potrebna za oporavak. Pacijenti sa AZJ koji zahtijevaju transplantacijsko liječenje se stavljaju na vrh transplantacijske liste u Europi i SAD-u (32). Jednogodišnje preživljenje transplantiranih osoba

je veće od 80% (52). Kontraindikacije za transplantaciju jetre kao oblik liječenja AZJ su kardiopulmonarna bolest, maligna bolest izvan jetre te namjerno predoziranje lijekovima koje je dovelo do AZJ (32). Najvažniji faktori za procjenu ishoda AZJ su stadij jetrene encefalopatije, dob i uzrok AZJ. Spontani oporavak je vjerojatniji kod pacijenata sa nižim stadijem jetrene encefalopatije. 1. i 2. stadij jetrene encefalopatije imaju vjerojatnost od 65 do 70%, 3. stadij 40 do 50% dok 4. stadij jetrene encefalopatije ima vjerojatnost manju od 20% za spontani oporavak (53). Subakutno zatajenje obično zahtijeva transplantaciju jetre kao oblik liječenja i potrebno je takve pacijente bez odgađanja staviti na listu za transplantaciju. Prognostičke modele za predviđanje ishoda pacijenta koristimo za procjenu pacijenata kojima je potrebna transplantacija. Najrasprostranjeniji model je The King's College Criteria (53). Prema The King's Collage kriterijima pacijent sa AZJ zbog trovanja acetaminofenom razmatra se za transplantaciju jetre ukoliko zadovoljava jedan od sljedeća tri kriterija: PH arterijske krvi niži od 7.3, razina laktata nakon nadoknade tekućine iznad 3 mmol/L te 3. i 4. stadij encefalopatije uz PV/INR viši od 6.5 i razinu kreatinina veću od 3.4 mg/dL (2). The model for End-Stage Liver Disease (MELD) se koristi za procjenu mortaliteta u kroničnim jetrenim bolestima, ali se može koristiti i kod AZJ. Za transplantaciju jetre uzima se u obzir kompatibilnost krvnih grupa donora i primatelja, a tkivna podudarnost donora i primatelja jetre ne razmatra. Koriste se transplantati s kadavera ili živog donora. Također, provodi se i transplantacija dijela jetre (desni ili lijevi režanj) donora, dok se jetra primatelja ostavlja u cijelosti (2). Ovaj oblik transplantacije se provodi kod pacijenata kod kojih očekujemo regeneraciju jetre, a transplantirani režanj obavlja jetrenu funkciju do oporavka primateljeve jetrene funkcije. Jednogodišnje preživljenje pacijenata kod ovakvog oblika transplantacije iznosi 60 do 65%, a imunosupresivnu terapiju možemo povući kod 65 do 85% pacijenata godinu dana nakon transplantacije (10).

## **9. PROGNOZA**

Preživljenje pacijenata sa AZJ koji su liječeni je veće od 60%, a oko 55% pacijenata će preživjeti bez potrebe za transplantacijom jetre (54). Jednogodišnje preživljenje pacijenata nakon transplantacije iznosi 80% (52). Glavni uzrok smrti u roku od tri mjeseca nakon transplantacije su neurološke komplikacije i sepsa (26). Etiologija AZJ, dob i težina oštećenja jetrene funkcije su glavni prognostički čimbenici. Preživljenje je generalno bolje kod pacijenata sa AZJ zbog trovanja acetaminofenom, akutne ishemijske ozljede ili hepatitisa A za razliku od AZJ zbog hepatitisa B, Wilsonove bolesti, trovanja gljivama i Budd-Chiarijeveg sindroma koji imaju znatno lošije preživljenje (2). Stadij encefalopatije također ima visoku prognostičku vrijednost. Pacijenti sa višim stadijem jetrene encefalopatije obično zahtijevaju transplantaciju

jetre. Pacijenti mlađi od 10 i stariji od 40 godina imaju manju šansu za spontani oporavak (32). Također, pojava renalnog zatajenja je povezana sa većom smrtnošću pacijenta sa AZJ (10). Akutno zatajenje jetre nije čest klinički entitet, ali ga je važno rano prepoznati te transportirati takve pacijente u odgovarajuće ustanove koje provode transplantaciju jetre kao krajnji oblik liječenja ukoliko bude potrebno. Prognoza pacijenata sa AZJ je bolja iz godine u godinu zbog konstantnih poboljšavanja u liječenju osnovne bolesti i njezinih komplikacija te zbog istraživanja novih vrsta terapijskih metoda.

## **10. ZAHVALE**

Prije svega željela bih zahvaliti svojoj mentorici, prof. dr. sc. Tajani Filipec Kanižaj, na predloženoj temi, stručnom vodstvu i pomoći oko izrade ovog rada. Također, željela bih zahvaliti svojim roditeljima Sonji i Željku, sestri Lauri, suprugu Marjanu i prijateljima na velikoj potpori i pomoći tijekom cijelog studiranja.

## 11. LITERATURA

1. Goldberg E, Chopra S, Brown RS ur., Robson KM ur. Acute liver failure in adults: Etiology, clinical manifestations and diagnosis, U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020. [pristupljeno 25.4.2020.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
2. Murali AR, Narayanan Menon KV. Acute Liver Failure. Cleveland clinic [Internet]. 2017 Sept [pristupljeno 10.6.2020.]. Dostupno na: <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/hepatology/acute-liver-failure/>
3. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010;376:190-201.
4. Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, et al. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 2008; 47:1401.
5. Lee WM. Etiologies of acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2008; 28:142
6. Ajmera V, Xia G, Vaughan G, Forbi JC, Ganova-Raeva LM, Khudyakov Y, et al. What factors determine the severity of hepatitis A-related acute liver failure? *J Viral Hepat* 2011;18:e167–e174.
7. Khuroo MS, Kamili S. Aetiology and prognostic factors in acute liver failure in India. *J Viral Hepat* 2003;10:224–231.
8. Bianco E, Stroffolini T, Spada E, Szklo A, Marzolini F, Ragni P, et al. Case fatality rate of acute viral hepatitis in Italy: 1995–2000. An update. *Dig Liver Dis* 2003;35:404–408.
9. Manka P, Bechmann LP, Coombes JD, Thodou V, Schlattjan M, Kahraman A, et al. Hepatitis E virus infection as a possible cause of acute liver failure in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1836–1842.
10. European Association for the Study of the Liver . EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *Journal of Hepatology* 2017; 66: 1047–1081. doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.003
11. Jochum C, Gieseler RK, Gawlista I, Fiedler A, Manka P, Saner FH, et al. Hepatitis B-associated acute liver failure: immediate treatment with entecavir inhibits hepatitis B virus replication and potentially its sequelae. *Digestion* 2009;80:235–240.
12. Bernuau J, Nicand E, Durand F. Hepatitis E-associated acute liver failure in pregnancy: an Indian puzzle. *Hepatology* 2008;48:1380–1382.
13. Shalimar, Acharya SK. Hepatitis E and acute liver failure in pregnancy. *J Clin Exp Hepatol* 2013;3:213–224.

14. Borkakoti J, Hazam RK, Mohammad A, Kumar A, Kar P. Does high viral load of hepatitis E virus influence the severity and prognosis of acute liver failure during pregnancy? *J Med Virol* 2013;85:620–626.
15. Sherman KE, Di Bisceglie AM ur., Mitty J ur.. Hepatitis E virus infection. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2019. [pristupljeno 15.6.2020.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
16. Mehta N, Ozick LA, Gbadehan E, Talavera F ur., Pinsky MR ur. Drug-Induced Hepatotoxicity. *Medscape* [Internet]. 2019 May 03 [pristupljeno 17.6.2020.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com>
17. Lee WM, Larson AM, Stravitz RT. AASLD position paper: The management of acute liver failure: Update 2011. Association for the Study of Liver Diseases [Internet]. 2011. Sept [pristupljeno 17.6.2020.]. Dostupno na: <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/AcuteLiverFailureUpdate2011.pdf>.
18. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, et al. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. *J Pharmacol Exp Ther* 1973; 187:211.
19. Kaplowitz N. Acetaminophen hepatotoxicity: what do we know, what don't we know, and what do we do next? *Hepatology* 2004; 40:23.
20. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003; 349:474.
21. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, Garcia-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005;129:512–521.
22. Fuhrmann V, Jäger B, Zubkova A, Drolz A. Hypoxic hepatitis – epidemiology, pathophysiology and clinical management. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122:129-139
23. Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993; 329:1862.
24. Ferenci P, Runyon BA ur., Robson KM, Hepatic encephalopathy in adults: Clinical manifestations and diagnosis. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2019. [pristupljeno 15.6.2020.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
25. Pylaris E, Giannikopoulos G, Dabos K. Pathophysiology and management of acute liver failure. *Annals of Gastroenterology, North America* 2010; 23:257–265.
26. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. Četvrto, prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
27. Kaufman B, Gandhi SA, Louie E, et al. Herpes simplex virus hepatitis: case report and review. *Clin Infect Dis* 1997; 24:334.
28. Gill RQ, Sterling RK. Acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33:191.



29. Tujios SR, Hynan LS, Vazquez MA, et al. Risk factors and outcomes of acute kidney injury in patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:352.
30. Shakil AO, Jones BC, Lee RG, et al. Prognostic value of abdominal CT scanning and hepatic histopathology in patients with acute liver failure. *Dig Dis Sci* 2000; 45:334.
31. Lidofsky SD. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:257
32. Goldberg E, Chopra S, Brown RS ur., Robson KM ur. Acute liver failure in adults: Management and prognosis, U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020. [pristupljeno 25.4.2020.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
33. Shah NL, Intagliata N, Leung LLK ur., Tirnauer JS ur. Hemostatic abnormalities in patients with liver disease, U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020. [pristupljeno 8.5.2020.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
34. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The effects of supraphysiological doses of corticosteroids in hypotensive liver failure. *Liver Int* 2003; 23:71.
35. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. *Hepatology* 2002; 36:395.
36. Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, et al. Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Ann Emerg Med* 1991; 20:1058.
37. Hruby K, Csomos G, Fuhrmann M, Thaler H. Chemotherapy of Amanita phalloides poisoning with intravenous silibinin. *Human Toxicology* 1983;2:183-195
38. Mikolašević I, Radić M, Milić S, Štimac D. Acute-on-chronic liver failre (ACFL)- novi entitet u hepatologiji. *Liječnički vjesnik* 2013; 135:322-325.
39. Munoz SJ, Stravitz RT, Gabriel DA. Coagulopathy of acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2009; 13:95.
40. Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R. Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996;16:389–402
41. Mas A, Rodés J. Fulminant hepatic failure. *Lancet* 1997; 349:1081.
42. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *New Engl J Med* 2013;369:2525–2534.
43. Schmidt LE, Dalhoff K. Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002;36:659–665.
44. Shawcross DL, Wendon JA. The neurological manifestations of acute liver failure. *Neurochem Int* 2012;60:662–671.
45. Stravitz RT, Kramer AH. Management of acute liver failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:542-53.

46. Wijkicks EFM, Nyberg SL. Propofol to control intracranial pressure in fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 2002;34:1220-1222.
47. Durward QJ, Amacher AL, Del Maestro RF, Sibbald WJ. Cerebral and cardiovascular responses to changes in head elevation in patients with intracranial hypertension. *J Neurosurg* 1983;59:938.
48. Muñoz SJ. Difficult management problems in fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 1993; 13:395.
49. Stravitz RT. Critical management decisions in patients with acute liver failure. *Chest* 2008; 134:1092.
50. Jalan R, Olde Damink SW, Deutz NE, Hayes PC, Lee A. Moderate hypothermia in patients with acute liver failure and uncontrolled intracranial hypertension. *Gastroenterology* 2004;127:1338–1346.
51. Murphy N, Auzinger G, Bernel W, Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology* 2004; 39:464–470.
52. Lidofsky SD. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:257.
53. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97:439.
54. Reuben A, Tillman H, Fontana RJ, et al. Outcomes in Adults With Acute Liver Failure Between 1998 and 2013: An Observational Cohort Study. *Ann Intern Med* 2016; 164:724.

## 12. ŽIVOTOPIS

Danjela Palac, rođena sam 26.09.1994. godine u Zagrebu. Nakon završene osnovne škole Antuna Mihanovića u Zagrebu, upisala sam VII. opću Križanićevu gimnaziju u Zagrebu. 2013/2014. godine upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu. Paralelno sa osnovnom školom pohađala sam plesnu školu „Step by step“ gdje sam ostvarila brojne uspjehe na državnoj, ali i nacionalnoj razini. Za vrijeme srednje škole upisala sam plesni studio „Escape“ u kojem sam aktivni član i trener za osnovnoškolske i odrasle uzraste i do danas. Aktivno se služim engleskim jezikom.