

# Bolesti jetre povezane s bolestima ovisnosti

---

Perajica, Luka

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:105:127286>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-25**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

Luka Perajica

Bolesti jetre povezane s bolestima ovisnosti

Diplomski rad



Zagreb, 2023.

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

## Korištene kratice

ADH	alkoholna dehidrogenaza (engl. <i>alcohol dehydrogenase</i> )
AFP	alfa-fetoprotein
AIDS	sindrom stečene imunodeficijencije (engl. <i>acquired immunodeficiency syndrome</i> )
ALP	alkalna fosfataza
ALT	alanin aminotransferaza
AST	aspartat aminotransferaza
BCAA	aminokiseline razgranatog lanca (engl. <i>branched-chain amino acids</i> )
CDT	ugljikohidratom-deficijentni transferin (engl. <i>carbohydrate deficient transferrin</i> )
CT	kompjuterizirana tomografija
CTL	citotoksične T stanice (engl. <i>cytotoxic T cell</i> )
CYP2E1	citokrom p450 2E1
DAA	direktno djelujući antivirusni lijekovi (engl. <i>direct-acting antiviral agents</i> )
DAMP	molekularni obrasci povezani s oštećenjem (engl. <i>damage-associated molecular pattern</i> )
FDA	Američka agencija za hranu i lijekove (engl. <i>food and drug administration</i> )
GGT	gama-glutamil transferaza
HBV	hepatitis B virus
HCC	hepatocelularni karcinom
HCV	hepatitis C virus
HDL	lipoproteini velike gustoće (engl. <i>high-density lipoprotein</i> )
HIV	virus humane imunodeficijencije (engl. <i>human immunodeficiency virus</i> )
HZJZ	Hrvatski zavod za javno zdravstvo
IFN- $\gamma$	interferon-gama
INR	internacionalni normalizirani omjer (engl. <i>international normalized ratio</i> )
IVDU	intravenski korisnici droga (engl. <i>intravenous drug users</i> )
MDF	Maddreyjeva diskriminantna funkcija (engl. <i>Maddrey discriminant function</i> )
MELD	prognostički model za procjenu težine kronične bolesti jetre (engl. <i>Model for End-stage Liver Disease</i> )
MEOS	mikrosomalni sustav oksidacije etanola (engl. <i>microsomal ethanol oxidizing system</i> )
MR	magnetska rezonancija
NAD <sup>+</sup>	nikotinamid-adenin-dinukleotid
PCR	lančana reakcija polimeraze (engl. <i>polymerase chain reaction</i> )
PV	protrombinsko vrijeme
RNA	ribonukleinska kiselina (engl. <i>ribonucleic acid</i> )
SVR	održivi virološki odgovor (engl. <i>sustained virological response</i> )
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
TGF- $\beta$	transformirajući čimbenik rasta beta
TNF	čimbenik nekroze tumora (engl. <i>tumor necrosis factor</i> )

## Sadržaj

Sažetak .....	
Summary .....	
1. Uvod .....	1
2. Alkoholna bolest jetre .....	2
2.1 Etiopatogeneza .....	3
2.2 Patologija .....	5
2.2.1 Alkoholna masna jetra .....	5
2.2.2 Alkoholni hepatitis .....	5
2.2.3 Ciroza jetre .....	5
2.3 Klinička slika .....	6
2.4 Dijagnostika .....	8
2.5 Terapija .....	11
2.5.1 Apstinencija i liječenje ovisnosti .....	11
2.5.2 Nutritivna potpora .....	11
2.5.3 Farmakoterapija .....	12
2.5.4 Transplantacija jetre .....	12
2.6 Prognoza bolesti .....	14
3. Hepatitis C .....	15
3.1 Etiopatogeneza .....	16
3.2 Patologija .....	17
3.2.1 Akutni hepatitis C .....	17
3.2.2 Kronični hepatitis C .....	17
3.2.3 Ciroza .....	17
3.3 Klinička slika .....	18
3.3.1 Akutni hepatitis C .....	18
3.3.2 Kronični hepatitis C .....	18
3.3.3 Ciroza jetre i hepatocelularni karcinom .....	19
3.4 Dijagnostika .....	20
3.4.1 Akutni hepatitis C .....	20
3.4.2 Kronični hepatitis C .....	21
3.5 Terapija .....	23
3.5.1 Akutni hepatitis C .....	24
3.5.2 Kronični hepatitis C .....	24
3.5.3 Ciroza jetre .....	25
3.6 Prognoza bolesti .....	26
4. Zaključci .....	27
5. Zahvale .....	28
6. Literatura .....	29
7. Životopis .....	40

## Sažetak

Naslov: Bolesti jetre povezane s bolestima ovisnosti

Autor: Luka Perajica

Alkoholna bolest jetre povezana je s pretjeranom konzumacijom alkohola. Više je načina metabolizma alkohola u jetri, a glavni od njih je putem alkoholne dehidrogenaze. Toksičnim djelovanjem alkohola na jetru nastaju patološke promjene od masne jetre, preko alkoholnog steatohepatitisa, pa sve do nakupljanja vezivnog tkiva i razvoja ciroze koja predstavlja terminalni stadij. Klinička slika ovisi o stadiju bolesti. Masna jetra najčešće nema simptoma, glavni simptom alkoholnog hepatitisa je žutica, a ciroza se često prezentira simptomima koji su posljedica oštećene jetrene funkcije ili razvijenih komplikacija poput portalne hipertenzije. Alkoholna se bolest jetre dijagnosticira na temelju kliničke slike te laboratorijskih nalaza, a za postavljanje dijagnoze značajno pomažu slikovne pretrage poput ultrazvuka, kompjuterizirane tomografije te magnetske rezonance. Terapija bolesti se temelji na apstinenciji od alkohola i liječenju ovisnosti, nutritivnoj potpori, farmakološkoj terapiji kod hepatitisa, simptomatskoj i potpornoj terapiji u uznapredovalom stadiju te transplantaciji kao jedinom obliku liječenja završnog stadija bolesti. S druge strane, virusni hepatitis C predstavlja značajnu bolest jetre u intravenskih ovisnika o drogama. Virus se prenosi kontaktom s krvlju zaražene osobe, a do oštećenja jetrenih stanica dolazi direktnim citopatskim učinkom, ali i moduliranjem imunološkog odgovora domaćina. Klinički i patološki razlikuje se akutni i kronični hepatitis, a kao krajnji stadij bolesti razvija se ciroza. Većina bolesnika s akutnim hepatitisom nema simptome i razvija kronični oblik bolesti koji se teško prepoznaje zbog nespecifičnih simptoma, a prvi simptomi nerijetko mogu biti simptomi jetrenog zatajenja. Osnovu dijagnostike hepatitisa C čine laboratorijske pretrage za dokaz specifičnih protutijela i virusne RNA u krvi oboljelih. U bolesnika s kroničnim hepatitisom važno je procijeniti stupanj fibroze što se danas većinom izvodi neinvazivnim metodama. Terapija je hepatitisa C modernizirana uvođenjem direktno djelujućih antivirusnih lijekova koji su značajno povećali preživljenje oboljelih.

Ključne riječi: ovisnost o alkoholu, ovisnost o drogama, alkoholna bolest jetre, virusni hepatitis C

## Summary

Title: Addiction related liver diseases

Author: Luka Perajica

Alcohol related liver disease is associated with excessive alcohol consumption. There are several metabolic pathways for alcohol in the liver, and the main one is through alcohol dehydrogenase. The toxic effect of alcohol on the liver causes pathological changes ranging from fatty liver, through alcoholic steatohepatitis, to the accumulation of connective tissue and the development of cirrhosis, which represents the end stage. Clinical picture depends on the stage of the disease. Fatty liver usually has no symptoms, the main symptom of alcoholic hepatitis is jaundice, and cirrhosis often presents with symptoms that are the result of impaired liver function or developed complications such as portal hypertension. The diagnosis of alcoholic liver disease is based on the clinical picture and laboratory findings, and imaging modalities such as ultrasound, computerized tomography and magnetic resonance imaging. Treatment of the disease is based on abstinence from alcohol and addiction treatment, nutritional support, pharmacological therapy for hepatitis, symptomatic and supportive measures in advanced stages and liver transplantation as the only effective treatment for the final stage of the disease. On the other hand, hepatitis C represents a common liver disease among intravenous drug users. The virus is transmitted through contact with the blood of an infected person, and the liver cells are damaged by a direct cytopathic effect, but also by modulating the immune response of the host. Clinically and pathologically, acute and chronic hepatitis are distinguished, and cirrhosis develops as the final stage of the disease. Most patients with acute hepatitis have no symptoms and develop a chronic form of the disease that is difficult to recognize due to non-specific symptoms, and the first symptoms can often be related to liver failure. The basis for the diagnosis of hepatitis C is a laboratory evidence of specific HCV antibodies and viral RNA. In patients with chronic hepatitis, it is recommended to assess the degree of fibrosis using noninvasive methods. The introduction of direct-acting antiviral drugs has significantly increased the survival of patients.

Key words: alcohol addiction, drug addiction, alcohol related liver disease, hepatitis

C

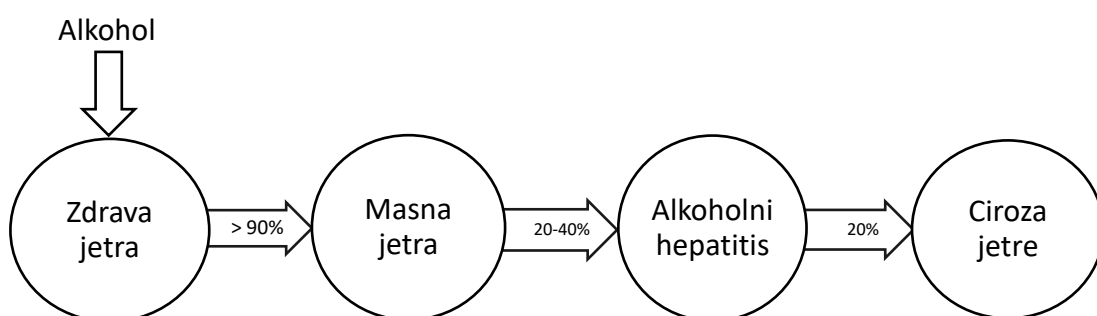
## 1. Uvod

Problem ovisnosti javnozdravstveni je i socijalni problem suvremenog svijeta. Današnji ovisnici s drogom se susreću već u ranoj mladosti – u pubertetu ili adolescenciji (1). Uzroci posezanja za drogom su brojni i u obzir dolaze genetički čimbenici, premorbidna struktura ličnosti, obiteljski problemi, psihički i socijalni problemi te kulturološko okruženje (1). Prvo uzimanje droge najčešće je radi postizanja zadovoljstva, ali i radi zadovoljavanja znatizjenje te zahtjeva socijalnog okruženja u kojem se ovisnik našao. Ovisnici pokazuju određene karakteristike koje su u osnovi njihovog posezanja za kemijskim sredstvom. Često su nesigurne ličnosti puni strepnje te niskog praga tolerancije na frustracije. Najmanju bol, tenziju ili negativne osjećaje poput tjeskobe teško podnose te ih nastoje izbjeći uzimanjem droge. Često su usamljeni i nesretni, a uz pomoć droge pokušavaju bez napora, pasivno, postići samopoštovanje, sigurnost te osjećaj moći. Takvo postignuto stanje je kratkotrajno, a ovisnik se nakon prestanka djelovanja droge osjeća još usamljeniji i nesretniji te ulaže još veći napor za posezanjem za drogom, no sada u većoj količini kako bi se ostvario isti učinak. S vremenom, ovisnik osjeća nesavladivu potrebu za uzimanjem droge, a razvija i osjećaj krivnje zbog izabranog puta u propast koji se opet prevladava uzimanjem novih doza droge. Posljedice su štetne ne samo za njega samog, već i za cijelo društvo (1). Ovisnici često imaju jedan ili više zdravstvenih problema poput kardiovaskularnih bolesti, bolesti pluća, tumora, moždanog udara ili boluju od drugih mentalnih poremećaja. Česte su i infekcije HIV-om te posljedični razvoj AIDS-a, kao i infekcija virusom hepatitisa B i C (2). Različita kemijska sredstva značajno utječu i na zdravlje jetre, stoga kronično konzumiranje može dovesti do jetrenog oštećenja. Primjeri sredstava koji djeluju hepatotoksično i mogu biti vezani uz ovisnost su: alkohol, opijati, paracetamol, anabolički steroidi, nesteroidni protuupalni lijekovi te inhalirajuće droge (3). Različiti su načini oštećenja jetre alkoholom i drogama. Neka sredstva mogu direktno oštetiti tkivo jetre, dok se druga prvo metaboliziraju tj. prolaze različite kemijske reakcije, a potom djeluju toksično (4). Oštećenje varira od asimptomatskih promjena vrijednosti jetrenih enzima sve do fulminantnog zatajenja jetre (5). Ovaj rad prikazuje dvije bolesti jetre u ovisnika koje su u značajnom porastu i predstavljaju veliki javnozdravstveni problem: alkoholnu bolest jetre i hepatitis C (6,7).



## 2. Alkoholna bolest jetre

Alkoholna bolest jetre uzrokovana je kroničnim i učestalim konzumiranjem većih količina alkohola. Djelovanjem alkohola na jetru razvijaju se patološke promjene od masne jetre, preko hepatitisa, do ciroze koja predstavlja ireverzibilni i terminalni stadij bolesti (slika 1) (8). Više od 90% osoba koje učestalo piju razviju masnu promjenu jetre, ali samo 30% alkoholičara razvija teže oblike bolesti (9). Alkoholna bolest jetre važan je uzrok obolijevanja i smrti u cijelom svijetu, pogotovo u zemljama s visokom prevalencijom konzumacije alkohola kao što su zemlje istočne Europe. Također zemlje istočne i jugoistočne Azije pokazuju porast u učestalosti konzumacije alkohola, dok zemlje Bliskog istoka i sjeverne Afrike pokazuju najmanju učestalost (10). Među uzrocima smrti u svijetu na alkohol otpada 4% svih smrti u muškaraca i 7,6% kod žena (11). Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) iz 2019. godine, po svakodnevnoj konzumaciji alkoholnih pića Hrvatska se nalazi među prvih pet država u Europskoj uniji (EU) s prevalencijom iznad 10% (10,2%) zajedno s Francuskom, Bugarskom, Španjolskom i Portugalom. Postoje i razlike po spolu: muškarci češće piju alkohol u odnosu na žene pa tako čak 18,2% muškaraca pije svaki dan, dok 15,7% žena pije minimalno jednom tjedno ili svakodnevno (12). Tijekom COVID-19 pandemije došlo je do pada konzumacije alkohola u Hrvatskoj: 20,21% ispitanika, koji su prethodno konzumirali alkohol, radi izolacije i pandemije prestali su piti (13).



Slika 1. Progresija alkoholne bolesti jetre

## 2.1 Etiopatogeneza

Oštećenje jetre nastaje zbog toksičnog djelovanja alkohola na jetrene stanice, a učinak je ovisan o dozi tj. o količini i učestalosti konzumacije alkohola. Pretjerano konzumiranje podrazumijeva više od 30 g alkohola po danu za muškarce i 20 g po danu za žene (tablica 1) (14). Brojne studije su pokazale kako žene razvijaju alkoholnu bolest jetre konzumiranjem manjih doza alkohola od muškaraca, kao i da razvijaju teže oblike bolesti (11). Glavni put razgradnje alkohola u jetrenim stanicama događa se reakcijom oksidacije pomoću alkoholne dehidrogenaze (ADH) u acetaldehid. Acetaldehid se potom metabolizira aldehidnom dehidrogenazom (ALDH) u mitohondriju. I alkohol i acetaldehid imaju toksični učinak na hepatocite dovodeći do oksidativnog stresa i smrti stanice. Oštećeni hepatociti otpuštaju endogene molekule tzv. DAMP (engl. *damage-associated molecular patterns*) koje dovode do nakupljanja upalnih stanica te stvaranja proteinskog kompleksa "inflammasoma" koji konvertira DAMP signale u proupalne citokine. Kao rezultat nastaje upala koja pojačava toksično oštećenje tkiva jetre (15). Alternativni putovi razgradnje alkohola uključuju mikrosomalni sustav oksidacije etanola (MEOS) preko enzima CYP2E1, dio enzimskog sustava citokroma P-450, i enzim peroksisomalne katalaze. Reakcijama alkoholne i aldehidne dehidrogenaze dolazi do redukcije kofaktora nikotinamid-adenin-dinukleotida (NAD<sup>+</sup>) i akumulacije molekule NADH. NADH inhibira enzime odgovorne za oksidaciju masnih kiselina što dovodi do njihovog nakupljanja u hepatocitima i masne promjene jetre (9). Omjer zastupljenosti metaboličkih puteva u svakog pojedinca ovisi o genskoj ekspresiji alkoholne dehidrogenaze. Zbog toga postoje velike individualne razlike u ekscesivnom konzumiranju alkohola (16). Alkoholna bolest jetre također je povezana s promjenom crijevnog mikrobioma, odnosno smanjenjem bakterija *Bacteroides* i *Lactobacillus*, a povećanjem ukupnog broja crijevnih bakterija. Uzrok tomu su promjene u sastavu žučnih kiselina i smanjenje motiliteta crijeva (15). Također dolazi do povećanja crijevne permeabilnosti radi djelovanja etanola na čvrste veze (engl. *tight junctions*). Takve promjene rezultiraju endotoksemijom koja dodatno oštećuje tkivo jetre (17).

Tablica 1. Alkoholni ekvivalenti

<b>Vrsta pića</b>	<b>Količina</b>	<b>Etanol</b>
Žestoko piće	30 ml	10 g
Vino	100 ml	10 g
Pivo	250 ml	10 g

## **2.2 Patologija**

### **2.2.1 Alkoholna masna jetra**

U fiziološkim uvjetima, mast čini 3-5% mase jetre. Nakupljanjem masti preko 5% nastaje masna promjena tj. steatoza koja je najčešća patološka promjena u alkoholičara. Razvija se jako brzo i može se pojaviti već nakon 3-7 dana ekscesivne konzumacije alkohola (18). Jetra je, makroskopski, povećana i žute boje dok se mikroskopski primjećuju mikro i makrovezikularne masne kapljice koje primiču jezgru na periferiju hepatocita (19).

### **2.2.2 Alkoholni hepatitis**

Alkoholni se hepatitis javlja u 20-40% osoba koje kronično konzumiraju alkohol (11). Histološki se prezentira steatozom, lobularnom neutrofilnom infiltracijom te degeneracijom i baloniranjem hepatocita. Baloniranje nastaje zbog oštećenja membrane i posljedičnog ulaska tekućine u stanicu ili zbog oštećenog citoskeleta dovodeći do promijenjenog oblika stanice (20). Također se pojavljuju Malloryjeva tjelešca, eozinofilne intracelularne inkluzije. Takva su tjelešca nespecifična jer se mogu vidjeti i kod nealkoholnog steatohepatitisa, kolestaze ili hepatocelularnog karcinoma (HCC). Nekrozom oštećenih hepatocita dolazi do neutrofilne migracije i odlaganja kolagena koje se postupno širi prema portalnim prostorima (19).

### **2.2.3 Ciroza jetre**

Ciroza je ireverzibilna i posljednja faza jetrenog oštećenja koja se javlja u 20% slučajeva kroničnog alkoholizma. Pojava ciroze ovisi o učestalosti konzumacije alkohola, spolu, dobi, prisutnosti drugih kroničnih bolesti te o genetskim čimbenicima (11). Histološki se prezentira proliferacijom veziva i regeneracijom hepatocita koji oblikuju noduse zbog čega je i površina jetre nodularnog izgleda, a sama veličina može biti normalna ili smanjena (19). Kao komplikacija nakon nekoliko godina može se pojaviti HCC u 2-3% slučajeva (11).

## 2.3 Klinička slika

Alkoholna bolest jetre klinički se manifestira širokim spektrom simptoma koji ovise o razvijenom stadiju bolesti, a dio bolesnika je asimptomatski te se otkrivaju slučajnim nalazom povišenih jetrenih enzima ili probirom rizičnih skupina.

Masna jetra najčešće se ne prezentira simptomatski i jedini fizikalni nalaz je hepatomegalija (21). Reverzibilna je promjena ukoliko osoba prestane piti alkohol (19).

Alkoholni hepatitis najčešće se javlja nakon obilne konzumacije alkohola (19) i najučestaliji simptom je žutica. Pacijenti na pregledu često imaju hepatomegaliju i blago povišenu tjelesnu temperaturu (22). Od ostalih simptoma mogu biti prisutni anoreksija, mučnina, povraćanje, mukla bol ispod desnog rebrenog luka, gubitak tjelesne težine i loše opće osjećanje (23,24). U težim oblicima koji dovode do jetrenog zatajenja javljaju se znakovi dekompenzacije jetre kao što su ascites i hepatalna encefalopatija (20).

Klinička slika alkoholne ciroze varira od asimptomatskog oblika do jetrene dekompenzacije s brojnim komplikacijama (21). Početna se faza može prezentirati mršavljenjem, umorom i slabošću, a kasnije dominiraju simptomi jetrenog zatajenja i portalne hipertenzije. Kod bolesnika s jetrenim zatajenjem na koži se mogu vidjeti modrice zbog povećane sklonosti krvarenju te žutica zbog nakupljanja bilirubina. Poremećaj izlučivanja žuči u crijevo uslijed kolestaze može dovesti do malapsorpcijskog sindroma te steatoreje. Javlja se hipoalbuminemija i posljedični edemi uslijed poremećene sintetske funkcije jetre. Toksično djelovanje amonijaka i drugih neurotoksičnih spojeva dovode do hepatalne encefalopatije. Povišena razina nerazgrađenog estrogena uzrokuje kod muškaraca "spider-angiome" tj. proširenja malih krvnih žila, crvene dlanove (palmarni eritem), povećanje grudi (ginekomastiju) te atrofiju testisa. Hipoperfuzija bubrega dovodi do prerrenalnog bubrežnog zatajenja odnosno hepatorenalnog sindroma. Posljedice portalne hipertenzije su ascites, uvećanje slezene (splenomegalija) te nastanak porto-sistemskih anastomoza. Takve anastomoze dovode do proširenih vena tj. varikoziteta koji su najviše izraženi u donjem dijelu jednjaka, gornjem dijelu želuca, rektumu i na prednjoj trbušnoj stijenci stvarajući oko pupka nakupinu varikoznih vena, tzv. "caput madusae", a krvarenje iz varikoziteta jednjaka jedna je od čestih prezentacija bolesti (19). Od ostalih nalaza mogući su: periferna neuropatija, Dupuytrenova kontraktura i hipertrofija paratireoidnih

žlijezda (21). Bolesnici s cirozom jetre skloni su nastanku infekcija među kojima su najčešće spontani bakterijski peritonitis, infekcije dišnog i mokraćnog sustava te kože i potkožnih tkiva, a infekcije su ujedno česti uzrok morbiditeta i mortaliteta bolesnika (25). Kao komplikacija, također, može se razviti HCC čija je glavna klinička prezentacija abdominalna bol, žutica, gubitak tjelesne mase ili znakovi dekompenzacije ciroze poput ascitesa ili krvarenja iz varikoziteta jednjaka (26).

## 2.4 Dijagnostika

Dijagnoza alkoholne bolesti jetre temelji se na anamnezi, fizikalnom pregledu, laboratorijskim pretragama, slikovnim metodama, elastografiji i biopsiji (27).

Poseban se naglasak u anamnezi stavlja na ispitivanje navika pijenja jer alkoholičari često negiraju konzumiranje alkohola. Da se olakša provođenje anamneze konstruirani su različiti upitnici. Primjer jednostavnog upitnika je CAGE upitnik koji se u originalu na engleskom sastoji od 4 pitanja:

„(1) Have you ever felt you needed to **cut** down on your drinking? (2) Have people **annoyed** you by criticizing your drinking? (3) Have you ever felt **guilty** about drinking? (4) Have you ever felt you needed a drink first thing in the morning (**eye-opener**) to steady your nerves or to get rid of a hangover? (28)“

Prevedeno na hrvatski jezik, bolesnike treba upitati:

“(1) Jeste li ikad pomislili da biste trebali prestati s pijenjem alkoholnih pića? (2) Uznemiri li Vas kritika ili predbacivanje ljudi oko Vas u vezi Vašeg pijenja? (3) Jesu li Vas drugi kritizirali zbog pijenja? (4) Jeste li ikad do sada posegnuli rano ujutro za alkoholom da biste smanjili napetost, nelagodu i osjećali se bolje? (29)“

Ako osoba odgovori pozitivno na dva ili više pitanja test se smatra pozitivnim (28).

Fizikalni nalaz jako varira ovisno o težini bolesti od potpuno urednog nalaza do znakova teške jetrene dekompenzacije, koji su već navedeni (28).

Laboratorijski nalazi u pacijenta s alkoholnom bolesti jetre u uznapređovalom stadiju mogu pokazivati trombocitopeniju i makrocitnu anemiju. Patogenetski se anemija može pripisati direktnom toksičnom učinku alkohola na koštanu srž, nedostatku vitamina B12 (kobalamina) i B9 (folne kiseline) ili nakupljanjem lipidnih depozita u membranama eritrocita (28). Najčešći uzrok anemije u cirozi jetre je anemija kronične bolesti sa povišenom razinom feritina i saturacije transferina (30). Od koagulacijskih testova povišena je vrijednost INR (engl. *international normalized ratio*). Često su povišene razine HDL-a (engl. *high density lipoprotein cholesterol*) i urata, a u pacijenata s niskom sintetskom funkcijom jetre razina albumina će biti snižena (28). Od jetrenih enzima povišene su vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT) te gama-glutamil transferaze (GGT). Omjer AST-a i ALT-a veći

od 2 je prisutan u 70% osoba s alkoholnom bolesti jetre i smatra se značajno karakterističnim nalazom (28,31). Viši je omjer odraz napretka bolesti, a ne učestalosti konzumacije alkohola (31). Povišena vrijednost GGT-a često se koristi kao marker pretjerane konzumacije alkohola, ali nije specifičan za alkoholizam i često je povišen i u drugim jetrenim bolestima. Protutijelo IgA i omjer IgA/IgG često ima povišenu vrijednost zbog djelovanja specifičnih IgA protutijela na proteinske produkte acetaldehida. Najveću specifičnost za kronično konzumiranje alkohola ima povišeni ugljikohidratom-deficijentni transferin (CDT) (28).

U slikovne pretrage koje mogu biti korisne u dijagnostici alkoholne bolesti jetre ubraja se ultrazvuk, kompjuterizirana tomografija (CT) i magnetska rezonanca (MR).

Ultrazvuk je neinvazivna metoda koja služi za procjenu ehogenosti jetrenog tkiva i prikaza protoka krvi kroz portalnu venu, jetrenu venu i jetrenu arteriju (32). Na ultrazvuku se masna jetra prikazuje povećanom s hiperehogenim odjecima i atenuacijom ultrazvučnog snopa. Ultrazvučni nalaz alkoholnog hepatitisa sličan je nalazu masne jetre, ali se mogu prikazati komplikacije kao što su ascites, venske kolaterale i portalna hipertenzija. Za alkoholnu su cirozu najznačajniji znakovi nepravilnost jetrene površine i inhomogena struktura parenhima koji je hiperehogen, uz povećan lijevi režanj i lobus caudatus te manji desni režanj, a u slučaju dekompenzacije može se naći ascites, edematozna i sekundarno zadebljana stijenka žučnog mjehura uz splenomegaliju i venske kolaterale te ostale znakove portalne hipertenzije (22). Ultrazvuk nam služi i kao metoda probira za HCC (33).

Pretrage CT-om i MR-om mogu biti preskupe kao početna dijagnostička obrada, a često ne pružaju dodatnu dijagnostičku korist u usporedbi s ultrazvukom. CT lako detektira masne promjene u jetri. Nalaz na CT-u osobe s cirozom može prikazati atrofiju desnog jetrenog režnja, hipertrofiju lobusa caudatusa, čvorastu građu parenhima, splenomegaliju, kolaterale i ascites. MR ima visoku specifičnost i osjetljivost za prikaz steatoze. U osoba s cirozom može prikazati hipertrofiju lobus caudatusa te manje regenerativne čvoriće. I CT i MR s kontrastom služe za daljnju karakterizaciju žarišnih promjena jetre otkrivenih ultrazvukom, odnosno za dijagnostiku HCC-a.

Neinvazivne metode procjene fibroze i ciroze uključuju ultrazvučnu tranzijentnu elastografiju ("FibroScan"), koja se i najčešće koristi u kliničkoj praksi. Elastografija



posmičnih valova (engl. *shear-wave elastography*) i ARFI elastografija (od eng. *acoustic radiation force impulse*) su integrirane u konvencionalne ultrazvučne uređaje i također omogućavaju procjenu uznapredovalosti fibroze, a u tom smislu može se koristiti i MR elastografija koja je međutim teže dostupna (28,34).

Biopsija jetre, kao invazivna pretraga, kod većine pacijenata nije potrebna, no može biti korisna za potvrdu dijagnoze u osoba s nejasnom kliničkom prezentacijom ili laboratorijskim nalazima, odnosno kada je potrebno utvrditi etiologiju bolesti. Biopsijom se određuje etiologija, aktivnost i stadij jetrene bolesti, a biopsija i danas predstavlja zlatni standard za dijagnozu alkoholne bolesti jetre, odnosno diferencijaciju jednostavne masne promjene od steatohepatitisa (28).

## 2.5 Terapija

### 2.5.1 Apstinencija i liječenje ovisnosti

Prepoznavanje ovisnosti o alkoholu najvažniji je korak u početku liječenja alkoholne bolesti jetre. Apstinencija od alkohola dovodi do involucije masne promjene kod blažih oblika alkoholne steatoze, a također povećava preživljenje u osoba s cirotičnom jetrom. Razgovor s psihijatrom i poticanje uključivanja u udrugu "Anonimnih alkoholičara" najbolja je metoda za paralelno liječenje ovisnosti i alkoholne bolesti jetre (35). Za liječenje ovisnosti osim psihoterapije koriste se i različiti lijekovi. Američka savezna agencija za lijekove FDA (engl. *Federal Drug Administration*) u SAD-u odobrila je tri lijeka: disulfiram, akamprosot i naltrekson. Disulfiram blokira razgradnju alkohola inhibirajući enzim acetaldehid dehidrogenazu. Ako se poslije uzimanja disulfirama popije alkoholno piće javljaju se simptomi povišenog krvnog tlaka, crvenilo lica, lupanje srca, otežano disanje te mučnina i povraćanje. Zbog takve neugodne reakcije, redovitim uzimanjem disulfirama održava se apstinencija u kojoj se mogu slobodnije provoditi psihoterapijski postupci (1). Akamprosot i naltrekson djeluju tako da smanjuju stopu recidiva i povećavaju stope apstinencije (36). U modifikaciju životnog stila još se ubraja prestanak pušenja i smanjenje tjelesne težine s obzirom da su pušenje i pretilost neovisni čimbenici rizika za razvoj alkoholne bolesti jetre (35).

### 2.5.2 Nutritivna potpora

Osobe s alkoholnom bolesti jetre većinom boluju od malnutricije, a stupanj malnutricije korelira sa stadijem razvoja bolesti jetre (37). Među najčešćim su nedostaci proteina te mikronutrijenata folata, tiamina, vitamina B6 i vitamina A. Promijenjene su i razine minerala kao što su cink, bakar, magnezij i selenij (38). Više je mehanizama za nastanak malnutricije u alkoholnoj bolesti jetre: smanjeno konzumiranje hrane, smanjena intestinalna apsorpcija te reducirano skladištenje hranjivih tvari. Optimalna prehrana podrazumijeva adekvatan unos deficitarnih proteina i vitamina (39). Preporučeni je dnevni unos 1,2-1,5 g/kg proteina i više od 32 kcal/kg u osoba s alkoholnom bolesti jetre (40). Također, suplementacija aminokiselinama razgranatog

lanca (BCAA, od engl. *branched-chain amino acids*) pokazuje nižu učestalost komplikacija i jetrenog zatajenja (41).

### 2.5.3 Farmakoterapija

Dvije se farmakološke opcije koriste za smanjenje mortaliteta u teškom alkoholnom hepatitisu: kortikosteroidi i pentoksifilin. Za ranu identifikaciju pacijenata s teškim oblikom hepatitisa te bolesnika koji će imati koristi od primjene farmakološke terapije koriste se Maddrey diskriminantna funkcija (MDF, od engl. *Maddrey discriminant function*) i Lille bodovni sustav (Lille score), Glasgow sustav za alkoholni hepatitis (engl. *Glasgow alcoholic hepatitis score*) i MELD bodovni sustav (engl. *Model for End-Stage Liver Disease*) (42). Rezultat diskriminantne funkcije  $> 32$  govori u prilog teškog oblika hepatitisa, za kojeg se preporuča razmotriti primjenu prednizolona uz procjenu odgovora i 6-mjesečnog preživljenja nakon 7 dana terapije koristeći Lille bodovni sustav. Rezultat Lille modela  $\leq 0.45$  povezan je sa 6-mjesečnim preživljenjem od 85%. Lille skor  $> 0.45$  nosi lošu prognozu te se preporuča prekid terapije radi nepotrebnog izlaganja glukokortikoidima (43). U pacijenata koji imaju kontraindikacije za primjenu kortikosteroida može se primijeniti pentoksifilin, inhibitor fosfodiesteraze (44). Pentoksifilin povećava preživljenje kod akutnog alkoholnog hepatitisa i smanjuje rizik od razvoja hepatorenalnog sindroma (45). U lijekove s nedovoljnim dokazima uspješnosti liječenja alkoholnog hepatitisa ubrajaju se pioglitazon, anti-TNF- $\alpha$  protutijela te različiti antioksidansi kao što su vitamin E, S-adenozil-L-metionin te silimarin (42).

Za početni stadij bolesti tj. masnu jetru ne postoji specifična farmakoterapija, kao niti za liječenje niti usporavanje progresije fibroze do ciroze. U stadiju uznapredovale bolesti, farmakološka terapija je suportivna i simptomatska, usmjerena na zbrinjavanje komplikacija poput infekcija, krvarenja, jetrene encefalopatije ili hepatorenalnog sindroma (46).

### 2.5.4 Transplantacija jetre

Transplantacija jetre jedini je oblik liječenja terminalnog stadija jetrene bolesti. Ciroza jetre najčešća je indikacija za transplantaciju jetre, a najčešći uzrok ciroze su virusni

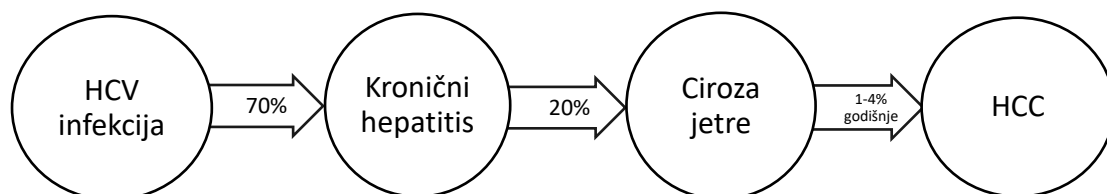
hepatitisi i alkoholna bolest jetre (47). Hrvatska spada među zemlje s visokom stopom transplantacije u EU (48). Većina transplantacijskih centara koristi 6-mjesečno razdoblje apstinencije prije transplantacije i evaluaciju kao preduvjet za stavljanje na transplantacijsku listu. To vrijeme predstavlja vrijeme za oporavak bolesnika od toksičnog oštećenja alkoholom te služi za identifikaciju pacijenata kod kojih postoji rizik od recidiva alkoholizma (49). Za odluku o transplantaciji pacijenata s terminalnim stadijem bolesti koristi se MELD bodovni sustav za čiji su izračun potrebni serumski kreatinin i bilirubin, INR te serumska koncentracija natrija (50). Transplantacija jetre se u alkoholnoj bolesti jetre, osim u cirozi, u nekim svjetskim centrima primjenjuje i kod pažljivo odabranih bolesnika s alkoholnim hepatitisom gdje rana transplantacija nudi značajno povećanje preživljenja u pacijenata refraktornim na standardnu farmakoterapiju (51).

## 2.6 Prognoza bolesti

Prognoza alkoholne bolesti jetre prvenstveno ovisi o stadiju bolesti i postignutoj apstinenciji. Masna jetra je reverzibilna promjena koja može regredirati u slučaju apstinencije od alkohola (19). Unatoč tomu, u 20% slučajeva steatoza progredira u cirozu (52). Alkoholni hepatitis može imati blaži ili teži tijek. Blaži oblik (MDF < 32) smatra se u većini slučajeva reverzibilnim oblikom ukoliko osoba prestane piti alkohol. Kod težeg oblika (MDF > 32) prognoza je vrlo loša i 6-mjesečni mortalitet iznosi 40% (53). Ciroza je ireverzibilni stadij, ali apstinencija od alkohola može prevenirati daljne komplikacije i povećati preživljenje. 5-godišnje preživljenje pacijenata s alkoholnom cirozom koji ne prestanu piti alkohol je manje od 50% (54). Najčešći su uzroci smrti u takvih pacijenata jetreno zatajenje, infekcije te krvarenje iz gastrointestinalnog sustava (55).

### 3. Hepatitis C

Hepatitis C je upala jetre uzrokovana virusom hepatitisa C. Virus uzrokuje akutni i kronični oblik hepatitisa koji može progredirati u cirozu jetre i dovesti do razvoja HCC-a (slika 2). Hepatitis C predstavlja globalni zdravstveni problem kod kojeg od kroničnog oblika bolesti boluje oko 58 milijuna ljudi u svijetu (56). Geografski, najviše su zahvaćene zemlje istočne Europe, jugoistočne Azije te zemlje Afrike (56). Hrvatska spada u zemlje s niskom stopom prevalencije hepatitisa C. Procjenjuje se da je u Hrvatskoj zaraženo oko 40 000 osoba (57). Virus se prenosi kontaktom s krvlju zaražene osobe, a najčešći način prijenosa danas je intravenskim unosom droge putem zaražene igle. Virus se može prenijeti i spolnim putem, nepravilno steriliziranom medicinskom opremom i priborom te sličnim postupcima poput tetoviranja ili *piercinga* u nesigurnim salonima te prijenosom s majke na dijete tijekom porođaja. Prijenos putem transfuzije krvi i transplantacije organa danas je jako rijedak jer se za svaki uzorak provodi probir određivanjem prisutnosti specifičnih anti-HCV protutijela (58). Prevalencija HCV-a u intravenskih ovisnika o drogama (IVDU) se globalno procjenjuje na oko 67% (59). Istraživanje HZJZ-a pokazalo je da je u tri najveća hrvatska grada (Zagreb, Split i Rijeka) trećina svih IVDU-a pozitivna na HCV (60). Također u svijetu je u osoba zaraženih HCV-om česta koinfekcija s virusom HIV-a, što srećom nije slučaj u Hrvatskoj (59). Smatra se da je HCV infekcija među IVDU nedovoljno dijagnosticirana što predstavlja značajan zdravstveni rizik kako za same ovisnike tako i za njihove partnere s kojima dijele sredstva za intravensku primjenu droga, te za spolne partnere (61). Još uvijek ne postoji učinkovito cjepivo za virus hepatitisa C, ali antivirusnom terapijom može se izliječiti preko 95% slučajeva infekcije (56). Unatoč napredovanju terapije kronične HCV infekcije, predviđa se da će prevalencija ciroze uzrokovane HCV-om u kronično inficiranih pacijenata narasti i do 45% do 2030. godine (62).



Slika 2. Progresija virusnog hepatitisa C

### 3.1 Etiopatogeneza

Virus hepatitisa C je RNA virus i pripada porodici Flavivirusa. Postoji 7 različitih genotipova koji imaju različitu geografsku distribuciju, a genotipi 1 i 2 rasprostranjeni su u cijelom svijetu (63). Virus do oštećenja hepatocita dovodi direktnim citopatskim učinkom, ali i moduliranjem imunološkog odgovora domaćina. U mehanizme kojima virus uzrokuje jetreno oštećenje ubrajamo regulaciju apoptoze i steatoze, aktivaciju jetrenih stelatnih (Ito) stanica te djelovanje citotoksičnih T limfocita. Broj virusom zahvaćenih hepatocita je između 1 i 10% (64). Hepatociti inficirani virusom prepoznati su od citotoksičnih T limfocita i NK (engl. *natural killer cell*) stanica koji direktno induciraju apoptozu (programiranu staničnu smrt) i indirektno inhibiraju HCV replikaciju sekrecijom interferona (IFN)- $\gamma$ . Nakupljanjem upalnih stanica te lučenjem citokina nastaje kronična upala koja se razvija u 80% slučajeva. Putem HCV proteina te citokina, ponajviše transformirajućeg čimbenika rasta- $\beta$  kojeg luče T stanice i NK stanice, javlja se aktivacija stelatnih (Ito) stanica, posljedično odlaganje kolagena tipa I te razvoj ciroze. U manjeg dijela bolesnika s cirozom javlja se inhibicija apoptoze koja dovodi do stanične proliferacije i razvoja HCC-a. U preostalih 20% slučajeva direktnim citotoksičnim djelovanjem NK i citototoksičnih T stanica zajedno s inhibicijom virusne replikacije djelovanjem IFN- $\gamma$  virus nestaje iz hepatocita te slijedi jetrena regeneracija (65).

## **3.2 Patologija**

### **3.2.1 Akutni hepatitis C**

U akutnom hepatitisu jetrene stanice nakon oštećenja postanu nabubrene tj. dolazi do tzv. vakuolarne pretvorbe. Vide se brojna apoptotična tjelešca i mnoštvo makrofaga i Kupfferovih stanica kao reakcija na smrt hepatocita. Unutar lobula, a posebno u portalnim prostorima nalaze se infiltrati limfocita (19). Ostale histološke značajke uključuju „Poulsen-Christofersenovu“ leziju žučnog kanala što predstavlja limfoidne agregate u centru žučnog kanala, steatozu te sinusoidalni upalni infiltrat (66).

### **3.2.2 Kronični hepatitis C**

Traje li infekcija duže od 6 mjeseci, hepatitis se smatra kroničnim (67). U kroničnom se hepatitisu javljaju obilni limfocitni agregati u portalnim prostorima koji mogu stvarati folikule s germinativnim centrima (19). Upala može biti ograničena na portalne prostore ili se, što je znatno češće, širi u lobule. Širenjem limfocitne upale i gubitkom portalno-parenhimske granice nastaje karakteristični obrazac „interface“ hepatitisa (68). Također se može manifestirati u obliku lobularnog hepatitisa sa izoliranom apoptozom hepatocita, žarišnim nekrozama te premošćujućim nekrozama tj. nekrozama koje povezuju dva portalna prostora (66). Česte su mikrovezikularne i makrovezikularne masne promjene, tjelešca Malloryjevog hijalina (69) te oštećenja bilijarnog trakta u obliku tzv. Poulsen-Cristofersenove lezije (70). Kao posljedica kronične upale dolazi do odlaganja veziva odnosno fibroze najprije u portalnim prostorima, a potom se širi u lobule. Bolest napreduje tijekom 10-20 godina i nastaju premošćujuće fibroze koje povezuju portalne prostore sa centralnom venom ili sa susjednim portalnim prostorom. Takav proces povezan s regeneracijom hepatocita i stvaranja regenerativnih čvorova dovodi do pregradnje i poremećaja jetrene arhitekture i na kraju, ciroze (66).

### **3.2.3 Ciroza**

Jetrenu će cirozu razviti 15-30% pacijenata kroz 20 godina nakon infekcije virusom hepatitisa C (56). Izgled jetre je makroskopski i mikroskopski sličan cirozi kod



alkoholne bolesti jetre (19). U pacijenata s cirozom uzrokovanom HCV-om postoji godišnji rizik 1-4% za razvoj HCC-a (71).

### **3.3 Klinička slika**

#### **3.3.1 Akutni hepatitis C**

Inkubacija infekcije virusom hepatitisa C varira u rasponu od 2 tjedna pa sve do 6 mjeseci. Tijekom akutne infekcije, 80% osoba neće razviti nikakve simptome. Oni koji razviju simptome mogu imati vrućicu, umor, gubitak apetita, mučninu, povraćanje, bolove u trbuhu, tamnu mokraću i svijetlu boju stolice (56). Također, 20% pacijenata koji imaju simptome razvijaju žuticu (72). Trajanje simptoma je obično između 2 tjedna i 3 mjeseca (73). Problem kod akutnog oblika hepatitisa C je da zbog manjka simptoma osobe nisu svjesne da su zaražene, a ukoliko su prisutni, simptomi nisu specifični i mogu imitirati brojne druge infekcije i bolesna stanja. Većina se osoba zbog toga ne javlja liječniku, a ako se javi, liječnici često neće odmah posumnjati da se radi o infekciji HCV-om (74). Oko 30% inficiranih osoba spontano preboli HCV infekciju unutar 6 mjeseci bez ikakve terapije (56).

#### **3.3.2 Kronični hepatitis C**

Kronični hepatitis C razvija se u oko 70% zaraženih osoba (56). Većina oboljelih nema simptoma ili imaju nespecifične simptome kao što su umor, depresija, gubitak apetita ili osjećaj nelagode u gornjem dijelu abdomena (75). Zbog toga se kronični hepatitis smatra tihom bolešću jer bez simptoma može proći i 20-30 godina (76). Bolest se često dijagnosticira nakon slučajno otkrivenih nalaza povišenih aminotransferaza, ponajviše ALT-a, ili prilikom probira na HCV prilikom doniranja krvi ili kod rizičnih skupina, kao što su IVDU (77). Moguće prve kliničke manifestacije znakovi su ciroze kao što su splenomegalija, palmarni eritem ili "spider-angiomi" (75). Oko 10% pacijenata javlja se liječniku kada već nastupe znakovi uznapredovale ciroze poput ascitesa, modrica, žutice ili krvarenja. Kronični hepatitis C povezan je sa širokim spektrom ekstrahepatičnih manifestacija za koje se smatra da su povezane s limfotropizmom virusa uzrokujući brojne imunosne poremećaje, poliklonske

proliferacije limfocita B koji stvaraju autoprotutijela, uključujući krioglobuline i druge imunoglobuline. Takva protutijela dovode do oštećenja različitih organa (76). Krioglobulinemija može uzrokovati leukocitoklastični vaskulitis, membranoproliferativni glomerulonefritis, neuropatije te poliartralgiiju (78). Kronična stimulacija limfocita B povezana je sa češćim nastajanjem ne-Hodginovog limfoma (79). Bolesnici s kroničnim hepatitisom C imaju češće kardiovaskularne bolesti u usporedbi s općom populacijom (80), kao i šećernu bolest tipa 2 (81).

### **3.3.3 Ciroza jetre i hepatocelularni karcinom**

Oko 20% bolesnika s kroničnom HCV infekcijom kroz 20-30 godina razvija cirozu jetre (82). Veći rizik za progresiju u cirozu imaju pacijenti koji učestalo piju alkohol, puše ili imaju koinfekciju virusom hepatitis B i HIV-a (83). Klinička je slika ciroze slična drugim etiologijama i opisana prethodno u poglavlju o alkoholnoj bolesti jetre. Virus hepatitisa C značajno je povezan s razvojem HCC-a. U rizične čimbenike za razvoj karcinoma ubrajaju se već navedeni čimbenici za progresiju bolesti te pretilost i šećerna bolest (82). Unatoč napretku terapije i razvoju direktno djelujućih antivirusnih lijekova (DAAs), morbiditet od HCC-a u zaraženih HCV-om ostaje visok. Godišnji je rizik razvoja karcinoma 1-4% (82), a u pacijenata kod kojih se postiže potpuna eradikacija virusa rizik je smanjen na 0,33% (84). Simptomi HCC-a su nespecifični i često imitiraju simptome hepatitisa ili jetrenog zatajenja (85). Među češćim simptomima su pojava boli ispod desnog rebrenog luka, gubitak na tjelesnoj masi, žutica, ascites ili krvarenje iz varikoziteta jednjaka. Razvoj dekompenzacije kod bolesnika s poznatom cirozom uvijek treba pobuditi sumnju na mogućnost razvoja HCC-a (26).

## 3.4 Dijagnostika

### 3.4.1 Akutni hepatitis C

Osnovu za dijagnozu akutnog hepatitisa C čini laboratorijski dokaz HCV RNA, protutijela anti-HCV i povišeni jetreni enzimi, prvenstveno ALT i AST.

Testiranje na HCV RNA odnosi se na detekciju virusne nukleinske kiseline metodom lančane reakcije polimeraze (PCR, od engl. *Polymerase chain reaction*). U većine oboljelih RNA se može detektirati u krvi unutar 1 do 2 tjedna od infekcije. Faza između infekcije do mogućnosti detekcije virusne RNA komercijalno dostupnim testovima naziva se previremijska faza, a pojedine kopije RNA mogu se u nekih pacijenata detektirati testovima izrazito visoke osjetljivosti. Nakon previremijske faze slijedi faza eksponencijalnog povećanja HCV RNA kopija čije su najveće vrijednosti zabilježene 6 do 10 tjedana nakon infekcije. Takve vrijednosti perzistiraju 40 do 60 dana (86).

Protutijela na HCV mogu se detektirati u prosjeku 60 dana nakon infekcije tj. u rasponu od 20 do 150 dana (87). Nakon 12 tjedana, više od 90% zaraženih ima pozitivna protutijela (88). Razdoblje od infekcije do serokonverzije tj. početka proizvodnje protutijela naziva se "window period" (89). Korištenje isključivo protutijela za dijagnozu akutne HCV infekcije stoga nije pouzdano jer na početku simptoma samo 50-70% zaraženih ima detektabilna protutijela. Dokaz prisutnosti protutijela ne razlikuje akutni od kroničnog oblika infekcije, preboljenja ili izlječenja, već govori samo da je osoba bila u kontaktu s virusom (88).

S obzirom na oštećenje hepatocita, kroz 4 do 12 tjedana od infekcije dolazi do porasta enzima ALT i AST. To obično nastupa 1 do 2 tjedna od pojave detektabilne virusne RNA, a najčešće prethodi razvoju protutijela (88).

U slučaju postojanja simptoma ili sumnje na akutni virusni hepatitis, potrebno je odrediti protutijela na viruse hepatitisa A, B, C, E, CMV i EBV. Kod sumnje na akutnu infekciju HCV-om potrebno je uz anti-HCV protutijela odrediti i virusnu RNA jer je ona pozitivna prije pojave protutijela. Obje pozitivne vrijednosti govore u prilog aktivnom obliku hepatitisa C, dok su pozitivna protutijela uz negativan nalaz HCV RNA prisutna u pacijenata koji su preboljeli hepatitis C spontano ili uz pomoć terapije (90). Aktivni se hepatitis potvrđuje u pacijenata s negativnim HCV protutijelima i detektabilnom

HCV RNA, ili se u pacijenata s nedavnom ekspozicijom virusu potvrdi serokonverzija i razvoj HCV protutijela (91). CDC (engl. *The centers for Disease Control and Prevention*) u SAD-u preporuča da se sve osobe kojima je dijagnosticiran HCV testiraju na virus HIV-a (92).

Od ostalih jetrenih enzima, osim ALT-a i AST-a, određuju se vrijednosti GGT-a, alkalne fosfataze (ALP) i bilirubina.

Za evaluaciju jetrene funkcije i procjene težine bolesti mjeri se razina serumskog albumina, bilirubina, broj trombocita te protrombinsko vrijeme (PV) i internacionalni normalizirani omjer (INR) (90).

### **3.4.2 Kronični hepatitis C**

Na kronični hepatitis C treba posumnjati u osoba koje imaju neki od navedenih simptoma ili znakova, kod slučajnog nalaza povišenih aminotransferaza, kod rizičnih skupina ili ako je osoba već imala prethodno dijagnosticiran akutni hepatitis C. Radi se serološko testiranje te određivanje HCV RNA. Dijagnoza se potvrđuje pozitivnim nalazom anti-HCV protutijela te pozitivnom HCV RNA barem 6 mjeseci nakon početne infekcije (75). U hepatogramu najčešće se nalazi samo blago povišen ALT, a rjeđe i ostali enzimi, a vrijednosti enzima fluktuiraju s vremenom. U kasnijoj se fazi nalaze laboratorijske posljedice poremećene sintetske funkcije jetre: snižena koncentracija serumskog albumina i čimbenika zgrušavanja, produljen PV te povećana koncentracija bilirubina. Razvojem ciroze i portalne hipertenzije dolazi do trombocitopenije, anemije i leukopenije (76).

Za određivanje daljnjeg postupka i prognoze bolesti potrebno je definirati stadij fibroze. Za procjenu uznapređovalosti fibroze koriste se invazivne i neinvazivne metode. Biopsija jetre kao invazivna metoda danas je napuštena za ovu indikaciju (93). Procjena fibroze danas se uglavnom provodi neinvazivnim metodama poput tranzijentne elastografije ("FibroScan") ili MR elastografije (75). Nadalje, od neinvazivnih metoda značajnu ulogu imaju serumski biomarkeri. Najčešće se koriste FIB-4 (engl. *fibrosis-4*) test i APRI vrijednost (engl. *AST to platelet ratio index*). FIB-4 test za procjenu fibroze koristi sljedeće vrijednosti: dob, koncentracije enzima AST i ALT te broj trombocita. Vrijednosti FIB-4  $\geq 3,25$  sugeriraju visoki rizik za uznapređovalu

fibrozu, dok su vrijednosti  $\leq 1,3$  izmjerene u pacijenata s niskim rizikom (94). APRI se izračunava prema formuli: (koncentracija AST-a/gornja granice normale AST-a) / trombociti ( $10^9/L$ ). Vrijednost više od 2 upućuje na prisutnost ciroze (76). Procjena fibroze moguća je i korištenjem "HCV FibroSURE" testa koji kombinira dob i spol te 6 biomarkera: alfa-2-makroglobulin, haptoglobin, apolipoprotein A1, GGT, ALT te ukupni bilirubin (95).

Prije početka terapije potrebno je provesti genotipizaciju HCV-a jer različiti genotipi utječu na tijek, trajanje i uspjeh liječenja. Također, u slučaju postojanja sumnje na krioglobulinemiju treba izmjeriti razinu krioglobulina te reumatoidni faktor. Visoke razine reumatoidnog faktora, a niske razine komplementa govore u prilog krioglobulinemije (75).

Pacijentima koji imaju uznapredovalu fibrozu ili cirozu treba trajno provoditi probir na HCC koristeći ultrazvuk i mjereći serumsku razinu alfa-fetoproteina (AFP) svakih 6 mjeseci (75).

### 3.5 Terapija

Liječenje hepatitisa C danas se provodi direktno djelujućim antivirusnim lijekovima (DAA, engl. *direct-acting antiviral agents*). Zlatni standard liječenja do 2011. bila je dvojna terapija koja je uključivala pegilirani interferon i ribavirin (96). Potom je dotadašnja terapija unaprijeđena uvođenjem inhibitora proteaze kao lijekova DAA skupine koji su u početku primjenjivani u sklopu trojne terapije, uz interferon i ribavirin (97). Direktni protuvirusni lijekovi svoj učinak ostvaruju inhibiranjem tri ključna virusna proteina (NS3/4 proteazu, protein NS5A i NS5B polimerazu) i tako onemogućuju replikaciju virusa u jetrenoj stanici (76). Među odobrene lijekove koji inhibiraju proteazu NS3/4 ubrajaju se glekaprevir, grazoprevir i voksilaprevir. Kao inhibitor NS5B polimeraze koristi se sofosbuvir, a za inhibiciju NS5A proteina odobreni su elbasvir, ledipasvir, pibrentasvir te velpatasvir (tablica 2) (98).

Tablica 2. Dostupni lijekovi za virusni hepatitis C u RH. Preuzeto iz (98)

Lijek	Oblik
Sofosbuvir	400 mg tbl
Ribavirin*	200 mg kapsule
Sofosbuvir / ledipasvir	400 mg sofosbuvira + 90 mg ledipasvir tablete
Sofosbuvir / velpatasvir	400 mg sofosbuvira + 100 mg velpatasvira tablete
Sofosbuvir / velpatasvir / voksilaprevir	400 mg sofosbuvira + 100 mg velpatasvira + 100 mg voksilaprevira
Glekaprevir / pibrentasvir	100 mg glekaprevira + 40 mg pibrentasvira
Grazoprevir / elbasvir	100 mg grazoprevira + 50 mg elbasvira tablete

\*dodatak kombinacijama direktno djelujućih antivirusnih lijekova kod dekompenzirane ciroze ili prisutne NS5A rezistencije

Ovi lijekovi postižu trajni virološki odgovor (engl. *sustained virological response*, SVR) od preko 95% (97). SVR predstavlja nedetektabilnu viremiju 12 tjedana ili više od

prestanka terapije i označava ujedno cilj terapije (99). Osim visoke učinkovitosti, DAA terapije imaju i izvrstan sigurnosni profil, uzimaju se peroralnim putem, a trajanje terapije iznosi u većini slučajeva 8 do 12 tjedana (76).

### **3.5.1 Akutni hepatitis C**

Nakon inicijalne infekcije, virus spontano preboli 20-35% zaraženih (100). Čimbenici povezani s većim izgledom za spontano preboljenje uključuju ženski spol, mlađu dob, simptomatski oblik hepatitisa, odsutnost koinfekcije HIV-om i HBV-om, genotip 1 HCV-a te visoke vrijednost HCV RNA (101). Prijašnje su smjernice upućivale na čekanje i razmatranje prije donošenja odluke o terapiji zbog nepotrebnog medikamentoznog izlaganja pacijenata koji mogu spontano preboliti bolest (72). Danas nema potrebe za čekanjem već se terapija može primijeniti nakon inicijalne dijagnoze (77). Cilj liječenja akutnog hepatitisa C treba biti smanjenje rizika razvoja kroničnog oblika hepatitisa kao i prevencija transmisije na druge osobe (90). Liječenje akutnog hepatitisa C standardno se provodi DAA lijekovima u trajanju od 12 tjedana (102). Pacijentima s mogućim ili potvrđenim hepatitisom treba savjetovati izbjegavanje dijeljenja igala tijekom unošenja droge, kao i rizične spolne odnose (100). Preporuča se također izbjegavati unos alkohola i hepatotoksičnih lijekova (90). Kod rijetkih simptomatskih bolesnika mogu se primijeniti simptomatske i suportivne mjere poput rehidracije, antipiretika i antiemetika.

### **3.5.2 Kronični hepatitis C**

Cilj liječenja kroničnog hepatitisa C je trajna eliminacija HCV RNA što rezultira trajnom normalizacijom razine aminotransferaza i zaustavljanjem progresije bolesti. Pacijenti se liječe DAA lijekovima u kombinacijama kako bi se maksimalno povećala učinkovitost terapije. Primjeri kombinacija s visokim sigurnosnim profilom su sofosbuvir/velpatasvir, elbasvir/grazoprevir ili glekaprevir/pibrentasvir. Posljednje dvije kombinacije mogu se primjenjivati i u pacijenata s terminalnim bubrežnim zatajenjem (75). Trajanje liječenja je većinom 12 tjedana (76). Problem na svjetskoj razini

predstavlja dostupnost lijekova te je u 2019. prema SZO samo 62% pacijenata s dijagnosticiranim kroničnim hepatitisom C liječeno s DAA lijekovima (56).

Zabilježeni su slučajevi reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV) tijekom ili nakon liječenja HCV-a DAA lijekovima dovodeći do zatajenja jetre i/ili smrti, stoga se svi pacijenti prije terapije moraju testirati na hepatitis B. U slučaju kronične ili preboljene infekcije potrebno je stalno praćenje tijekom i nakon HCV terapije kao i potencijalna primjena HBV antivirusne terapije (103).

### **3.5.3 Ciroza jetre**

Kompenzirana ciroza tj. ciroza bez komplikacija uzrokovana HCV-om liječi se DAA lijekovima. Prije adekvatne terapije dekompenzirane ciroze u pacijenata treba procijeniti postoji li šansa za oporavak jetrene funkcije nakon terapije. Za takvu procjenu koristi se MELD bodovni sustav. Pacijentima sa MELD skorom > 20 preporuča se najprije učiniti transplantaciju jetre, a nakon transplantacije provesti terapiju za HCV. Pacijenti s MELD skorom < 15 kandidati su najprije za antivirusnu terapiju, dok za one sa skorom 15-20 terapija treba biti individualizirana i ovisna o mogućnosti transplantacije (104).

Kod bolesnika s dekompenziranom cirozom treba izbjegavati inhibitore proteaze, već se kao terapija primjenjuju kombinacije bazirane na sofosbuviru, najčešće sofosbuvir/velpatasvir (75). Unatoč napretku terapije i razvoju novih lijekova, dekompenzirana ciroza uzrokovana HCV-om i dalje je najčešća indikacija za transplantaciju jetre u SAD-u (105).



### **3.6 Prognoza bolesti**

Pomoću direktnih antivirusnih lijekova danas je moguće izliječiti preko 95% osoba zaraženih virusom hepatitisa C (56) što je značajno više od izlječenja koristeći prijašnju interferonsku terapiju (106). Prognoza ovisi o tome jesu li pacijenti postigli trajni virološki odgovor (SVR), odnosno izostanak detekcije HCV RNA barem 12 tjedana nakon završetka liječenja. Pacijenti sa SVR-om imaju > 99% šanse da ostanu HCV negativni i smatraju se izliječenima. Gotovo 95% pacijenata sa SVR-om imaju napredak i u histološkoj slici (75). Pravovremenim prepoznavanjem bolesti te korištenjem suvremene terapije, danas pacijenti zaraženi HCV-om mogu imati normalan život i očekivani životni vijek (107).

#### 4. Zaključci

Alkoholna bolest jetre i virusni hepatitis C predstavljaju bolesti jetre koje su u ovisnika u značajnom porastu. Alkoholna bolest jetre uzrokovana je kroničnim i učestalim konzumiranjem većih količina alkohola. Svaki stadij bolesti može se različito klinički manifestirati, a nerijetko bolest dulje razdoblje ostaje asimptomatska. U ispitivanju navika pijenja koriste se različiti upitnici, a osim kliničke slike za postavljanje dijagnoze služe nam laboratorijski nalazi te slikovne pretrage. Za procjenu fibroze, kao uznapredovalog stadija bolesti, danas se najviše koriste neinvazivne metode poput elastografije. Najvažniji je korak u početku liječenja prepoznavanje ovisnosti te apstinencija od alkohola. Primjenjuju se i potporne i simptomatske mjere poput nutritivne terapije, a jedino trajno rješenje uznapredovale ciroze s komplikacijama predstavlja transplantacija jetre. Prognoza bolesti ovisi o razvijenom stadiju, a masna jetra i blaži oblik steatohepatitisa mogu biti reverzibilna stanja. Virusni hepatitis C česta je bolest među intravenskim ovisnicima o drogama. Virus uzrokuje akutni i kronični oblik hepatitisa koji može progredirati u cirozu jetre. Akutni je oblik najčešće asimptomatski i osobe nisu svjesne da su zaražene. Većina oboljelih razvija kronični oblik koji se često nespecifično prezentira, a prvi simptomi su nerijetko simptomi jetrenog zatajenja. Kronični je oblik također povezan sa širokim spektrom ekstrahepatičnih manifestacija. Osnovu dijagnoze hepatitisa C čine laboratorijske pretrage za dokaz specifičnih protutijela i virusne RNA u krvi oboljelih. Akutni se hepatitis potvrđuje u pacijenta s negativnim virusnim protutijelima i detektabilnom virusnom RNA, a kronični u pacijenta s pozitivnim nalazom virusnih protutijela te pozitivnom virusnom RNA barem 6 mjeseci nakon početne infekcije. Za definiranje stadija fibroze koriste se neinvazivne metode poput elastografije ili serumskih biomarkera. Terapija virusnog hepatitisa C danas se provodi DAA lijekovima koji svoj učinak ostvaruju inhibiranjem tri ključna virusna proteina i pomoću njih danas je moguće izliječiti preko 95% zaraženih virusom hepatitisa C.

## **5. Zahvale**

Zahvaljujem svojoj mentorici, izv.prof.dr.sc. Luciji Virović Jukić, na svom uloženom vremenu i trudu te kvalitetnim savjetima prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji na podršci i ljubavi tijekom cijelog studija. Zahvaljujem prijateljima i kolegama koji su mi olakšali studiranje onda kada je bilo najteže.

Zahvaljujem dragom Bogu na svemu pruženom.

## 6. Literatura

1. Jukić V. Alkoholizam. Ovisnosti o drogama. U: Begić D, ur. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. Str. 103-39.
2. Shekarchizadeh H, Khami MR, Mohebbi SZ, Ekhtiari H, Virtanen JI. Oral health of drug abusers: a review of health effects and care. *Iran J Public Health*. 2013 Sep;42(9):929–40.
3. LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury [internet]. Bethesda (md): National institute of diabetes and digestive and kidney diseases; 2012 [pristupljeno 2023 Jun 27]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
4. Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, Suzuki A, Kullak-Ublick GA, Watkins PB, et al. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Aug 22;5(1):1–22.
5. Pateria P, De Boer B, MacQuillan G. Liver abnormalities in drug and substance abusers. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2013 Aug;27(4):577–96.
6. Brunner N, Bruggmann P. Trends of the global hepatitis C disease burden: strategies to achieve elimination. *J Prev Med Public Health*. 2021 Jul;54(4):251–8.
7. Marano G, Traversi G, Gaetani E, Pola R, Claro AE, Mazza M. Alcohol use disorder and liver injury related to the COVID-19 pandemic. *World J Hepatol*. 2022 Oct 27;14(10):1875–83.
8. Osna NA, Donohue TM, Kharbanda KK. Alcoholic liver disease: pathogenesis and current management. *Alcohol Res*. 2017;38(2):147–61.
9. Ceni E, Mello T, Galli A. Pathogenesis of alcoholic liver disease: role of oxidative metabolism. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 21;20(47):17756–72.
10. Mellinger JL. Epidemiology of alcohol use and alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2019 May 31;13(5):136–9.

11. Dukić M, Radonjić T, Jovanović I, Zdravković M, Todorović Z, Krašnik N, et al. Alcohol, inflammation, and microbiota in alcoholic liver disease. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 13;24(4):3735.
12. Objava rezultata EUROSTAT-a o konzumaciji alkohola i ekscisivnom epizodičnom pijenju! [Internet]. [pristupljeno 2023 May 30]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-promicanje-zdravlja/objava-rezultata-eurostat-a-o-konzumaciji-alkohola-i-ekscisivnom-epizodicnom-pijenju/>
13. Definis-Gojanović M, Vujović M, Lukić V, Vapa I, Horvat V, Nestić M, et al. Increase in alcohol consumption during the COVID-19 lockdown: truth or false? *Hrvat Časopis Zdr Znan*. 2021 Apr 28;1(1):3–11.
14. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series☆. *Journal of Hepatology*. 2020 Nov 1;73(5):1170–218.
15. Dunn W, Shah VH. Pathogenesis of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis*. 2016 Aug;20(3):445–56.
16. Edenberg HJ. The genetics of alcohol metabolism: role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. *Alcohol Res Health*. 2007;30(1):5–13.
17. Rao RK, Seth A, Sheth P. Recent advances in alcoholic liver disease i. Role of intestinal permeability and endotoxemia in alcoholic liver disease. *American journal of physiology-gastrointestinal and liver physiology*. 2004 Jun;286(6):G881–4.
18. Wolszczak-Biedrzycka B, Zasimowicz-Majewska E, Bieńkowska A, Biedrzycki G, Dorf J, Jelski W. Activity of total alcohol dehydrogenase, alcohol dehydrogenase isoenzymes and aldehyde dehydrogenase in the serum of patients with alcoholic fatty liver disease. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Dec 24;58(1):25.
19. Gašparov S, Čorić M, Damjanov I. Bolesti jetre i bilijarnog sustava. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, ur. *Patologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. Str. 479–94.

20. Virovic-Jukic L, Ljubas D, Stojisavljevic-Shapeski S, Ljubičić N, Filipec Kanizaj T, Mikolasevic I, et al. Liver regeneration as treatment target for severe alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2022 Aug 28;28(32):4557–73.
21. Yang SS. Alcoholic liver disease: clinical and sonographic features. *Journal of Medical Ultrasound*. 2008 Jan 1;16(2):140–9.
22. Duvnjak M, Tomašić V. Difuzne bolesti jetre. U: Duvnjak M i sur., ur. *Ultrazvuk abdomena*. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. Str 23-38.
23. Basra G, Basra S, Parupudi S. Symptoms and signs of acute alcoholic hepatitis. *World J Hepatol*. 2011 May 27;3(5):118–20.
24. Levitsky J, Mailliard ME. Diagnosis and therapy of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis*. 2004 Aug;24(3):233–47.
25. Bunchorntavakul C, Chavalitdhamrong D. Bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *World J Hepatol*. 2012 May 27;4(5):158–68.
26. Asafo-Agyei KO, Samant H. Hepatocellular Carcinoma. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [pristupljeno 2023 May 31]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559177/>
27. Huang J, Yu J, Wang J, Liu J, Xie W, Li R, et al. Novel potential biomarkers for severe alcoholic liver disease. *Front Immunol*. 2022;13:1051353.
28. Torruellas C, French SW, Medici V. Diagnosis of alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014 Sep 7;20(33):11684–99.
29. Ovisnost o alkoholu [Internet]. [pristupljeno 2023 Jun 22]. Dostupno na: <https://www.zzzjzdnz.hr/zdravlje/mentalno-zdravlje/ovisnost-o-alkoholu>
30. Manrai M, Dawra S, Kapoor R, Srivastava S, Singh A. Anemia in cirrhosis: An underestimated entity. *World J Clin Cases*. 2022 Jan 21;10(3):777–89.
31. Hall P, Cash J. What is the real function of the liver 'function' tests? *Ulster Med J*. 2012 Jan;81(1):30–6.

32. Briggler A, Simmons LQ, Lane M. The importance of sonographic imaging with alcoholic liver disease: a case study. *J Diagn Med Sonogr*. 2021 Jan;37(1):84–90.
33. European association for the study of the liver. Electronic address: [easloffice@easloffice.eu](mailto:easloffice@easloffice.eu), European association for the study of the liver. Easl clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018 Jul;69(1):182–236.
34. Crespo G, Fernández-Varo G, Mariño Z, Casals G, Miquel R, Martínez SM, et al. ARFI, FibroScan, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: a prospective study. *J Hepatol*. 2012 Aug;57(2):281–7.
35. Frazier TH, Stocker AM, Kershner NA, Marsano LS, McClain CJ. Treatment of alcoholic liver disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011 Jan;4(1):63–81.
36. Williams SH. Medications for treating alcohol dependence. *afp*. 2005 Nov 1;72(9):1775–80.
37. Mendenhall C, Roselle GA, Gartside P, Moritz T. The veterans administration cooperative study groups 119 and 275. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two veterans administration cooperative studies. *Alcoholism Clin Exp Res*. 1995 Jun;19(3):635–41.
38. Tadokoro T, Morishita A, Himoto T, Masaki T. Nutritional support for alcoholic liver disease. *Nutrients*. 2023 Jan;15(6):1360.
39. Griffith CM, Schenker S. The role of nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Alcohol res health*. 2006;29(4):296–306.
40. Chapman B, Sinclair M, Gow PJ, Testro AG. Malnutrition in cirrhosis: more food for thought. *World J Hepatol*. 2020 Nov 27;12(11):883–96.
41. Charlton M. Branched-chain amino acid enriched supplements as therapy for liver disease. *J Nutr*. 2006 Jan;136(1 Suppl):295S–8S.
42. Vuittonet CL, Halse M, Leggio L, Fricchione SB, Brickley M, Haass-Koffler CL, et al. Pharmacotherapy for alcoholic patients with alcoholic liver disease. *Am J Health Syst Pharm*. 2014 Aug 1;71(15):1265–76.

43. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology*. 2007 Jun;45(6):1348–54.
44. Bruha R, Dvorak K, Petryl J. Alcoholic liver disease. *World J Hepatol*. 2012 Mar 27;4(3):81–90.
45. Akriadiadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000 Dec;119(6):1637–48.
46. Kockerling D, Nathwani R, Forlano R, Manousou P, Mullish BH, Dhar A. Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications. *World J Gastroenterol*. 2019 Feb 28;25(8):888–908.
47. Adam R, Karam V, Cailliez V, O Grady JG, Mirza D, Cherqui D, et al. 2018 Annual report of the european liver transplant registry (eltr) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int*. 2018 Dec;31(12):1293–317.
48. Müller PC, Kabacam G, Vibert E, Germani G, Petrowsky H. Current status of liver transplantation in Europe. *International Journal of Surgery*. 2020 Oct;82:22–9.
49. Sirpal S, Yoshida EM, Chandok N. Revisiting the ‘6-month’ liver transplant rule for alcohol-associated liver disease: It is time for a change but not without a sound policy first. *Canadian Liver Journal*. 2018 Dec;1(4):153–5.
50. Singal AK, Kamath PS. Model for end-stage liver disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2013 Mar;3(1):50–60.
51. Durkin C, Bittermann T. Liver transplantation for alcohol-associated hepatitis. *Curr Opin Organ Transplant*. 2023 Apr 1;28(2):85–94.
52. Patel R, Mueller M. Alcoholic liver disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [pristupljeno 2023 May 31]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546632/>



53. Shah NJ, Royer A, John S. Alcoholic hepatitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [pristupljeno 2023 May 31]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470217/>
54. Morgan MY. The prognosis and outcome of alcoholic liver disease. Alcohol Alcohol Suppl. 1994;2:335–43.
55. Orntoft NW, Sandahl TD, Jepsen P, Vilstrup H. Short-term and long-term causes of death in patients with alcoholic hepatitis in Denmark. Clinical gastroenterology and hepatology. 2014 Oct;12(10):1739-1744.e1.
56. Hepatitis C [Internet]. [pristupljeno 2023 Jun 1]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
57. Virusni hepatitisi [Internet]. [pristupljeno 2023 Jun 1]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/virusni-hepatitisi/>
58. Jones JM, Kracalik I, Levi ME, Bowman JS, Berger JJ, Bixler D, et al. Assessing solid organ donors and monitoring transplant recipients for human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infection - u.s. Public health service guideline, 2020. MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep. 2020 Jun 26;69(4):1–16.
59. Shayan SJ, Nazari R, Kiwanuka F. Prevalence of HIV and HCV among injecting drug users in three selected WHO-EMRO countries: a meta-analysis. Harm Reduction Journal. 2021 May 27;18(1):59.
60. Istraživanje prevalencije HIV-a, hepatitisa C i rizičnih ponašanja kod osoba koje injektiraju droge u Hrvatskoj – Bio-bihevioralno istraživanje metodom uzorkovanja upravljano ispitanicima u Zagrebu, Splitu i Rijeci [Internet]. [pristupljeno 2023 Jun 22]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/istrazivanje-prevalencije-hiv-a-hepatitisa-c-i-rizicnih-ponasanja-kod-osoba-koje-injektiraju-droge-u-hrvatskoj-bio-bihevioralno-istrazivanje-metodom-uzorkovanja-upravljano-ispitanicima-u-z/>
61. Tandan M, Dunlea S, Bury G. Hepatitis C infection and treatment among injecting drug users attending general practice: a systematic review and meta-analysis. Int J Environ Res Public Health. 2023 Apr 18;20(8):5569.

62. Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology*. 2010 Feb;138(2):513–21, 521.e1-6.
63. PetruzzIELlo A, Sabatino R, Loquercio G, Guzzo A, Di Capua L, Labonia F, et al. Nine-year distribution pattern of hepatitis C virus (HCV) genotypes in Southern Italy. *PLoS One*. 2019 Feb 20;14(2):e0212033.
64. Fischer R, Baumert T, Blum HE. Hepatitis C virus infection and apoptosis. *World J Gastroenterol*. 2007 Sep 28;13(36):4865–72.
65. Mengshol JA, Golden-Mason L, Rosen HR. Mechanisms of disease: HCV-induced liver injury. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2007 Nov;4(11):622–34.
66. Dhingra S, Ward SC, Thung SN. Liver pathology of hepatitis C, beyond grading and staging of the disease. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 28;22(4):1357–66.
67. Samala NR, Ghany MG. Acute hepatitis C: to treat or not to treat. *Lancet Infect Dis*. 2013 Jun;13(6):467–8.
68. Baptista A, Bianchi L, Groote J, Desmet VJ, Ishak KG, Korb G, et al. The diagnostic significance of periportal hepatic necrosis and inflammation. *Histopathology*. 1988 Jun;12(6):569–79.
69. Lefkowitz JH, Schiff ER, Davis GL, Perrillo RP, Lindsay K, Bodenheimer HC, et al. Pathological diagnosis of chronic hepatitis C: a multicenter comparative study with chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *Gastroenterology*. 1993 Feb;104(2):595–603.
70. Poulsen H, Christoffersen P. Abnormal bile duct epithelium in liver biopsies with histological signs of viral hepatitis. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*. 2009 Aug 18;76(3):383–90.
71. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997 Feb;112(2):463–72.

72. Rosu AF, Freitas C, Marinho RT, Velosa J. Spontaneous Cure of Acute Hepatitis C. *Curr Health Sci J*. 2015;41(4):375–8.
73. Orland J. Acute hepatitis C. *Hepatology*. 2001 Feb;33(2):321–7.
74. Kowdley KV. Identification of people infected with hepatitis C virus who have never been diagnosed. *Gastroenterol Hepatol*. 2019 Dec;15(12):669–71.
75. Hepatitis C, chronic - hepatic and biliary disorders [Internet]. MSD Manual Professional Edition. [pristupljeno 2023 Jun 1]. Dostupno na: <https://www.msmanuals.com/professional/hepatic-and-biliary-disorders/hepatitis/hepatitis-c,-chronic>
76. Vince A. Virusni hepatitisi. U: Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G, Vince A, ur. *Klinička infektologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. Str 293-8.
77. Hepatitis C questions and answers for health professionals | CDC [Internet]. 2022 [pristupljeno 2023 Jun 1]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/hcvfaq.htm>
78. Charles MD ED, Dustin LB. Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia. *Kidney Int*. 2009 Oct;76(8):818–24.
79. Khaled H, Abu-Taleb F, Haggag R. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas: A minireview. *J Adv Res*. 2017 Mar;8(2):131–7.
80. Domont F, Cacoub P. Chronic hepatitis C virus infection, a new cardiovascular risk factor? *Liver International*. 2016;36(5):621–7.
81. Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A, Fenakel G, Schattner A. Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mayo Clinic Proceedings*. 2000 Apr;75(4):355–9.
82. Axley P, Ahmed Z, Ravi S, Singal AK. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma: a narrative review. *J Clin Transl Hepatol*. 2018 Mar 28;6(1):79–84.

83. Missiha SB, Ostrowski M, Heathcote EJ. Disease progression in chronic hepatitis C: modifiable and nonmodifiable factors. *Gastroenterology*. 2008 May 1;134(6):1699–714.
84. El-Serag HB, Kanwal F, Richardson P, Kramer J. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in veterans with hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2016;64(1):130–7.
85. Sun VCY, Sarna L. Symptom management in hepatocellular carcinoma. *Clin J Oncol Nurs*. 2008 Oct;12(5):759–66.
86. Glynn SA, Wright DJ, Kleinman SH, Hirschorn D, Tu Y, Heldebrant C, et al. Dynamics of viremia in early hepatitis C virus infection. *Transfusion*. 2005 Jun;45(6):994–1002.
87. Busch MP, Page Shafer KA. Acute-Phase Hepatitis C Virus Infection: Implications for Research, Diagnosis, and Treatment. *Clinical Infectious Diseases*. 2005 Apr 1;40(7):959–61.
88. Core concepts - diagnosis of acute HCV infection - screening and diagnosis of hepatitis C infection - hepatitis C online [Internet]. [pristupljeno 2023 Jun 1]. Dostupno na: <https://www.hepatitisc.uw.edu/go/screening-diagnosis/acute-diagnosis/core-concept/all>
89. Laperche S, Nubling CM, Stramer SL, Brojer E, Grabarczyk P, Yoshizawa H, et al. Sensitivity of hepatitis C virus core antigen and antibody combination assays in a global panel of window period samples. *Transfusion*. 2015 Oct;55(10):2489–98.
90. Hepatitis C, acute - hepatic and biliary disorders [Internet]. MSD Manual Professional Edition. [pristupljeno 2023 Jun 1]. Dostupno na: <https://www.msmanuals.com/professional/hepatic-and-biliary-disorders/hepatitis/hepatitis-c,-acute>
91. Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *Lancet Lond Engl*. 2008 Jul 26;372(9635):321–32.

92. Fleisher I, Geboy AG, Nichols W, Desale S, Fernandez S, Basch P, et al. HIV testing in patients who are HCV positive: Compliance with CDC guidelines in a large healthcare system. *PLoS One*. 2021 Jun 2;16(6):e0252412.
93. Grgurevic I, Hrstic I, Vucelic B. Procjena težine oštećenja jetre u bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisom. In: *Acta Medica Croatica*. 2013; 67:291-301.
94. Blanco-Grau A, Gabriel-Medina P, Rodriguez-Algarra F, Villena Y, Lopez-Martínez R, Augustín S, et al. Assessing liver fibrosis using the FIB4 index in the community setting. *Diagnostics (basel)*. 2021 Nov 29;11(12):2236.
95. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D, et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol*. 2004 Sep 23;3:8.
96. Strazzulla A, Matera G, Mammone SV, Vaccaro V, Pisani V, Costa C, et al. Challenging clinical cases in HCV infection. *BMC Infect Dis*. 2014 Sep 5;14(Suppl 5):S7.
97. Elbadry M, Moussa AM, Eltabbakh M, Al Balakosy A, Abdalgaber M, Abdeen N, et al. The art of managing hepatitis C virus in special population groups: a paradigm shift. *Egyptian Liver Journal*. 2022 Nov 15;12(1):61.
98. Adriana Vince, Ivan Kurelac, Neven Papić. Preporuke za liječenje hepatitisa C 2023. godine [Internet]. Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ Referentni centar za dijagnostiku i liječenje virusnih hepatitisa Ministarstva zdravstva RH. 2023 [pristupljeno 2023 Jun 22]. Dostupno na: <https://bfm.hr/hepatitis-c/>
99. Smith-Palmer J, Cerri K, Valentine W. Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. *BMC Infect Dis*. 2015 Jan 17;15:19.
100. Beinhardt S, Payer BA, Datz C, Strasser M, Maieron A, Dorn L, et al. A diagnostic score for the prediction of spontaneous resolution of acute hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2013 Nov;59(5):972–7.

101. Martinello M, Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ, Matthews GV. Management of acute HCV infection in the era of direct-acting antiviral therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jul;15(7):412–24.
102. Matthews GV, Bhagani S, Van der Valk M, Rockstroh J, Feld JJ, Rauch A, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 vs. 6 weeks for the treatment of recently acquired hepatitis C infection. *J Hepatol*. 2021 Oct;75(4):829–39.
103. Jiang XW, Ye JZ, Li YT, Li LJ. Hepatitis B reactivation in patients receiving direct-acting antiviral therapy or interferon-based therapy for hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2018 Jul 28;24(28):3181–91.
104. Ekpanyapong S, Reddy KR. Hepatitis C virus therapy in advanced liver disease: Outcomes and challenges. *United European Gastroenterol J*. 2019 Jun;7(5):642–50.
105. Bhamidimarri KR, Satapathy SK, Martin P. Hepatitis C Virus and Liver Transplantation. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017 Apr;13(4):214–20.
106. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012 Dec 26;308(24):2584–93.
107. Maor Y, Malnick SDH, Melzer E, Leshno M. Treatment of chronic hepatitis C in the aged - does it impact life expectancy? A decision analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0157832.

## 7. Životopis

### Osobni podaci

Ime i prezime: Luka Perajica

Datum rođenja: 03.04.1999.

Mjesto rođenja: Split, Republika Hrvatska

E-mail: lukaperajicca@gmail.com

### Obrazovanje

Fakultet: 2017./2018. – 2022./2023.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Srednja škola: 2013. – 2017.

IV. gimnazija Marko Marulić, Split

Osnovna škola: 2005. – 2013.

Osnovna škola Kman-Kocunar, Split

### Aktivnosti tijekom studija

Dobitnik Dekanove nagrade za 2018./2019. akademsku godinu

Aktivno članstvo i vodstvo sekcije za kardiologiju 2021. – 2023.

Dobitnik Rektorove nagrade za sudjelovanje u projektu „Kuham za svoje srce“ 2023. godine

### Dodatne vještine

Strani jezici: aktivno služenje engleskim jezikom