



**UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET**



Mirjana Radisavljević

**KOMPARACIJA PROGNOŠTIČKIH SKOROVA U ODNOSU NA
ISHOD KOD PACIJENATA SA TERMINALNIM STADIJUMOM
HRONIČNOG OBOLJENJA JETRE**

- Doktorska disertacija -

Niš, 2015.



**UNIVERSITY OF NIŠ
MEDICAL SCHOOL**



Mirjana Radisavljević

**COMPARISON OF PROGNOSTIC SCORES IN RELATION TO
OUTCOME IN PATIENTS WITH END-STAGE CHRONIC LIVER
DISEASE**

- Doctoral thesis -

Niš, 2015.

Mentor:

Redovni profesor, Prof. dr Goran Bjelaković, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet

Članovi komisije:

Redovni profesor, Prof. dr Aleksandar Nagorni, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet

Docent, Doc. dr Jasna Jović, Univerzitet odbrane Beograd, Medicinski fakultet
Vojnomedicinske akademije

Redovni profesor, Prof. dr Miroslav Stojanović, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet

Vanredni profesor, Prof. dr Biljana Radovanović Dinić, Univerzitet u Nišu,
Medicinski fakultet

Datum odbrane: _____

Svom ocu Miodragu i majci Mariji u znak zahvalnosti.

Svom sinu Vojinu, zbog koga sve što radim ima smisla.

Naslov doktorske disertacije

Komparacija prognostičkih skorova u odnosu na ishod kod pacijenata sa terminalnim stadijumom hroničnog oboljenja jetre.

Rezime:

Primena prognostičkih skorova u proceni težine bolesti u značajnoj meri je olakšala razumevanje prognoze pacijenata u terminalnoj cirozi jetre i olakšala je procenu prioriteta na listi pacijenata za transplantaciju jetre. Inicijalno primenjivani skorovi Child-Turcotte-Pugh-ov skor i MELD skor pokazali su neke nedostatke u praktičnoj primeni, pa su kroz vreme kreirani remodelovani skorovi čiji je cilj bio da se dodavanjem relevantnih parametara za bolest, postigne bolja prognostička vrednost.

U skladu sa potrebom da se poboljša procena prognoze u terminalnoj cirozi jetre, postavljen je cilj da se ispituju novi prognostički skorovi nastali remodelovanjem bazičnih, CTP i MELD skora. Ispitivana je povezanost CTP crea I skora, CTP crea II skora, MELD Na skora, MESO indeksa, integrated MELD skora, updated MELD skora, UKELD skora sa komplikacijama terminalne ciroze jetre.

Rezultati istraživanja pokazali su da je rizik od smrtnog ishoda u terminalnoj cirozi jetre veći u pacijenata sa porastom CTP skora, CTP crea II skora, MELD skora, MESO indeksa i updated MELD skora. Najbolje karakteristike u ROC analizi među poređenim skorovima ima CTP crea II skor (senzitivnost 74%, specifičnost 74,1%; AUC=0,815; $p<0,001$). Porast MESO indeksa za jednu jedinicu povećava rizik od smrtnog ishoda za 16%. Najbolji prediktor jednomesečnog preživljavanja pacijenata sa terminalnom cirozom je CTP crea II skor niži od 11,50. Šestomesečno preživljavanje u terminalnoj cirozi obezbeđuju MELD skor niži od 18,50 i CTP crea skor II niži od 11,50. Analizom povezanosti prognostičkih skorova sa prisustvom komplikacija, dobijen je rezultat koji potvrđuje da je u pacijenata sa više komplikacija statistički značajano češći CTP skor ranga C u poređenju sa pacijentima koji imaju jednu komplikaciju ($\chi^2=7,88$; $p=0,005$). Najbolji pokazatelji jednomesečnog preživljavanja u pacijenata sa krvarenjem iz varikoziteta jednjaka su CTP skor niži od 10,50, CTP crea I skor niži od 10,50 i CTP crea II skor niži od 11,50. Analizom prediktivnosti prognostičkih skorova u odnosu na nastanak hepatorenalnog sindroma nađeno je da je najbolji dijagnostički marker ovog stanja integrated MELD skor (senzitivnost 80% i specifičnost 80,4%). Preživljavanje pacijenata sa hepatorenalnim sindromom u okviru prvog, prva tri prvih šest meseci nakon hospitalizacije bolje je u pacijenata koji imaju MELD skor niži od 23,50 i MESO

indeks niži od 18,50. Analizom preživljavanja pacijenata sa spontanom bakterijskim peritonitisom pokazano da je smrtni ishod češći u pacijenata koji imaju CTP skor veći od 10,50, CTP crea I skor veći od 10,50 i CTP crea II skor veći od 11,50. Najbolji dijagnostički marker pojave hepatičke kome je CTP skor u ROC analizi, na osnovu površine ispod krive ($AUC=0,913$; $p<0,001$) i na osnovu najveće senzitivnosti (82,6%) i specifičnosti (82,8%). Najbolji prediktor jednomesečnog, tromesečnog i šestomesečnog preživljavanja pacijenata sa hepatičkom komom je integrated MELD skor niži od 40,50.

Ključne reči: terminalna ciroza jetre, prognostički skor, preživljavanje

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Hepatologija

Title of doctoral thesis

Comparison of prognostic scores in relation to outcome in patients with end-stage chronic liver disease.

Abstract:

Use of prognostic scores in assessment of disease severity has significantly facilitated understanding of prognosis in patients with terminal liver cirrhosis and made easier assessment of priorities on the waiting list of patients for the liver transplant. Initially applied scores, the Child-Turcotte-Pugh score and MELD score, showed some imperfections in practical implementation, so that, in time, the remodeled scores were created which purpose was, by adding relevant parameters for the disease, to achieve better prognostic value.

In accordance with need to improve assessment of prognosis in terminal liver cirrhosis, the aim was set to examine new prognostic scores incurred by remodeling of the basic, CTP and MELD score. Relationship of the CTP crea I score, CTP crea II score, MELD Na score, MESO index, integrated MELD score, updated MELD score, UKELD score to complications of terminal liver cirrhosis has been examined.

Results of the examinations showed that mortality risk in terminal liver cirrhosis is higher in patients with increasing CTP score, CTP crea II score, MELD score, MESO index and updated MELD score. The best characteristics in ROC analysis among the compared scores has the CTP crea II score (sensitivity 74%, specificity 74.1%, AUC=0.815, $p<0.001$). Increase of the MESO index for one unit also increases the mortality risk for 16%. The best predictor of one-month survival in patients with terminal liver cirrhosis is the CTP crea II score lower than 11.50. Six-month survival in terminal cirrhosis is depreciated by the MELD score lower than 18.50 and CTP crea score II lower than 11.50.

By analyzing the relation of prognostic scores to presence of complications, a result has been obtained which confirms that in patients with more complications the CTP score class C is statistically significantly more frequent compared to patients who have one complication ($\chi^2=7.88$, $p=0.005$). The best indicators of one-month survival in patients with bleeding from esophageal varices are the CTP lower than 10.50, CTP crea I score lower than 10.50 and CTP crea II score lower than 11.50. Analyzing the predictivity of prognostic scores in relation to occurrence of hepatorenal syndrom it was found that the best diagnostic marker of that condition is the integrated MELD score (sensitivity 80% and specificity 80,4%). Survival of patients with hepatorenal syndrom within the first, and then the first three of the

sixth months after hospitalization, is better in patients who have the MELD score lower than 23.50 and MESO index lower than 18.50. Analysis of survival in patients with spontaneous bacterial peritonitis showed that mortality is more frequent in patients who have the CTP score higher than 10.50, CTP crea I score higher than 10.50 and CTP crea II score higher than 11.50. The best diagnostic marker of the occurrence of hepatic coma is the CTP score in ROC analysis, on the basis of the surface below the curve (AUC=0.913; $p<0.001$) and based on the highest sensitivity (82.6%) and specificity (82.8%). The best predictor of one-month, three-month and six-month survival in patients with hepatic coma is the integrated MELD score lower than 40.50.

Key words: terminal liver cirrhosis, prognostic score, survival

Scientific field: Medicine

Narrow scientific field: Hepatology

SKRAĆENICE

ALT - alanin aminotransferaza	IL-6 - Interleukin 6
ALP - Alkalna fosfataza	INR - International Normalisation Ratio
AST - Aspartat aminotransferaza	ICAM - Intracelularni adhezivni molekuli
APTT - Aktiv partial tromboplastic time	ITP - Idiopatska imuna trombocitopenija
AUC - Area Under Curve	LCAT - Lecitin holesterol kisela fosfataza
ANA - Antinuklearna antitela	LDH - Laktat dehidrogenaza
ADH - Antidiuretski hormon	LKM₁ At - Jetreno bubrežno mikrozomalno antitelo
AST - Aspartat aminotransferaza	NASH - Nealkoholni steatohepatitis
AMA At - Antimitohondrijalna antitela	NO - Azot oksid
anti ASPGR A+ - Anti asijaloglikoproteinski receptor A+	MELDNa - Model for End Stage Liver Disease sodium modified
anti SLA At - Anti Solubil Liver Antigen antitelo	MEGX - Monoetilglicinzilidid test
CTP skor - Child Turcotte Pough-ov skor	MELD - Model for End Stage Liver Disease
CNS - Centralni nervni sistem	MARS - Molecular Adsorbent Recirculating System
DBIL - Direktni bilirubin	OPTN - Organ Procurment and Transplant Network
DIK - Diseminovana intravaskularna koagulacija	PSC - Primarni sklerozirajući holangitis
EST - Endoskopska skleroterapija	PMN - Polimorfonukleari
EL - Exitus Lethalis	PT - Protrombinsko vreme
EEG - Elektroencefalografija	PBC - Primarna bilijarna ciroza
ELV - Endoskopska ligacija varikoziteta	PDGF - Platelet derived growth faktor
EGF - Epidermalni faktor rasta	PF - Portni fibroblasti
FDA - Food and Drugs Administration	RA - Refraktarni ascites
GABA - γ aminobuterna kiselina	SSP - Sveže smrznuta plazma
GGT - Gama glutamil transferaza	SMA - Antiglatkomišićna antitela
HSC/MF - "miofibroblast like" hepatic stellate cells	SAAG - Serum Ascitesni Albuminski gradijent
HZČ - Hepatične zvezdaste ćelije	SPB - Spontani bakterijski peritonitis
HGF - Hepatocitni faktor rasta	TGF-β - Transformišući faktor rasta β
HE - Hepatična encefalopatija	TGF-β_1 - Trombocitni faktor rasta β_1
HRS - Hepatorenalni sindrom	TIPS - Transjugular intrahepatic portosystemic shant
HVPG - Hepatični venski portosistemski gradijent	TPO - Trombopoetin
HCC - Hepatocelularni karcinom	TM - Telesna masa
HBV - Virusni hepatitis B	TNF-α - Tumor necrosis factor α
HCV - Virusni hepatitis C	TBIL - Totalni bilirubin
HR - Hazard Ratio	TP - Ukupni proteini
HRQL - Health Related Quality of Life	UNOS - United network for Organ Sharing
IL-1α - Interleukin α_1	VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor
IL-β_1 - Interleukin β_1	VK - Variksno krvarenje

1. PREGLED LITERATURE	1
1.1. TERMINALNI STADIJUM HRONIČNOG OBOLJENJA JETRE	1
1.1.1. Evolucija ciroze	1
1.1.1.1. Nastanak ciroze - smrt hepatocita i regeneracija	2
1.1.1.2. Etiopatogeneza fibrozne transformacije jetrinog parenhima	2
1.1.1.3. Uloga stelatnih ćelija	3
1.1.1.4. Uloga portnih fibroblasta	6
1.1.1.5. Nastanak ekstracelularnog matriksa	6
1.1.1.6. Reverzibilnost fibroze	7
1.1.1.7. Nastanak ciroze-premoštavajuće fibroze i promena tkivne arhitekture	7
1.1.2. Kliničke karakteristike terminalnog stadijuma hroničnog oboljenja jetre	9
1.1.2.1. Poremećaji opšteg stanja pacijenta	9
1.1.2.2. Poremećaji digestivnog sistema	10
1.1.2.3. Hematološki poremećaji u cirozi jetre	10
1.1.2.4. Poremećaji plućne funkcije	12
1.1.2.5. Lečenje koagulacionih poremećaja	14
1.1.2.6. Poremećaji plućne funkcije	15
1.1.2.7. Promene u kardiovaskularnom sistemu	15
1.1.2.8. Limfni sistem	15
1.1.2.9. Kožne promene	15
1.1.2.10. Mišićno koštane promene	16
1.1.2.11. Promene endokrinog sistema	16
1.1.3. Etiološka klasifikacija ciroza i prognoza pojedinih formi ciroze jetre	17
1.1.3.1. Primarna bilijarna ciroza	18
1.1.3.2. Primarni sklerozirajući holangitis	18
1.1.3.3. Autoimuni hepatitis i ciroza jetre	19
1.1.3.4. Alkoholna bolest jetre	20
1.1.3.5. Wilsonova bolest	21
1.1.3.6. Hemohromatoza	22
1.2. PORTNA HIPERTENZIJA	24
1.2.1. Nastanak portne hipertenzije	24
1.2.2. Nastanak vaskularnih kolateralala	26
1.3. ASCITES	29
1.3.1. Karakteristike ascitesa u cirozi jetre	30
1.3.2. Faktori uključeni u nastanak ascitesa u cirozi jetre	32
1.3.3. Abnormalnosti bubrežne funkcije u pacijenata sa cirozom jetre i ascitesom	34
1.3.4. "Forward" teorija nastanka ascitesa	35
1.3.5. Klinička klasifikacija ascitesa	35
1.3.5.1. Refraktarni ascites (RA)	36
1.3.5.2. Lečenje refraktarnog ascitesa	36
1.3.6. Prognoza u pacijenata sa cirozom i ascitesom	37
1.3.7. Komplikacije ascitesa u cirozi jetre	37
1.3.8. Lečenje ascitesa u cirozi jetre	38
1.4. SPONTANI BAKTERIJSKI PERITONITIS	41
1.4.1. Patogeneza spontanog bakterijskog peritonitisa	43
1.4.1.1. Faktori koji doprinose nastanku spontanog bakterijskog peritonitisa	44
1.4.2. Klinička slika spontanog bakterijskog peritonitisa	45
1.4.3. Dijagnoza i terapija spontanog bakterijskog peritonitisa	45
1.5. HEPATORENALNI SINDROM	46

1.5.1. Dijagnoza hepatorenalnog sindroma	48
1.5.2. Prognoza hepatorenalnog sindroma	50
1.5.3. Prevencija hepatorenalnog sindroma	51
1.5.4. Terapija hepatorenalnog sindroma	51
1.6. HEPATičNA ENCEFALOPATIJA	53
1.6.1. Patogeneza hepaticne encefalopatije	54
1.6.1.1. Oštećenje astrocita	54
1.6.1.2. Uloga inflamacije u nastanku hepaticne encefalopatije	56
1.6.2. Definicija i klasifikacija hepaticne encefalopatije	56
1.6.3. Faktori koji predisponiraju nastanak hepaticne encefalopatije	59
1.6.4. Prognoza hepaticne encefalopatije	59
1.6.5. Lečenje hepaticne encefalopatije	60
1.7. KRVARENJE IZ VARIKOZITETA JEDNJAKA	61
1.7.1. Ishod varikoznog krvarenja	63
1.7.2. Rekrvarenje iz varikoziteta jednjaka	64
1.7.3. Prevencija krvarenja iz varikoziteta jednjaka	65
1.7.4. Sekundarna prevencija krvarenja iz varikoziteta jednjaka	67
1.7.5. Lečenje aktuelnog krvarenja iz varikoziteta jednjaka	68
1.8. PROGNOŠTIČKI SKOROV I U TERMINALNOJ BOLESTI JETRE	70
1.8.1. Child-Turcotte-Pugh skor i klasifikacija ciroze	70
1.8.2. Model of End Stage Liver Disease - MELD score	75
1.8.3. Uključivanje serumskog natrijuma u prognostičke skorove	78
2. NAUČNA HIPOTEZA	80
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	81
4. PACIJENTI I METODE	82
4.1. PACIJENTI	82
4.1.1. Podela pacijenata po grupama	82
4.1.2. Parametri koji determinišu cilj istraživanja	83
4.1.2.1. Definisani ishodi u pacijenata sa terminalnim stadijumom hroničnog oboljenja jetre	83
4.1.2.2. Prognostički skorovi u pacijenata sa terminalnom stadijumu hroničnog oboljenja jetre	83
4.1.3. Indikacije za bolničko lečenje	84
4.2. BIOHEMIJSKI PARAMETRI I BIOHEMIJSKA METODOLOGIJA	84
4.2.1. Nivo ukupnog bilirubila (TBIL)	84
4.2.2. Nivo direktnog bilirubina (DBIL)	84
4.2.3. Nivo ukupnih serumskih protein (TP)	85
4.2.4. Aspartat aminotransferaza u serumu (AST)	85
4.2.5. Alanin aminotransferaza u serumu (ALT)	85
4.2.6. Gama glutamil transferaza u serumu (GGT)	86
4.2.7. Alkalna fosfataza u serumu (ALP)	86
4.2.8. Urea u serumu	86
4.2.9. Kreatinin u serumu	86
4.2.10. Koagulacioni status pacijenta	87
4.3. KVANTIFIKOVANJE ASCITESA	87
4.4. KVANTIFIKOVANJE STEPENA HEPATičNE ENCEFALOPATIJE (HE)	87
4.5. KRITERIJUMI ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZE HEPATORENALNOG SINDROMA (HRS)	88

4.6. KRITERIJUMI ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZE SPONTANOG BAKTERIJSKOG PERITONITISA (SPB)	88
4.7. KRVARENJE IZ VARIKOZITETA JEDNJAKA (VK)	88
4.8. PROGNOСТИČKI SKOROVİ	89
4.8.1. Chlid Turcotte Pugh skor (CTP skor)	89
4.8.2. MELD skor (Model of End stage Liver Disease)	90
4.8.3. MELD Na skor	90
4.8.4. MESO indeks	90
4.8.5. i MELD skor	90
4.8.6. UKELDskor	90
4.8.7. Updated MELD skor	90
4.8.8. CTP skor remodelovan kreatininom (CTP - crea)	91
4.8.8.1. Konverzija vrednosti serumskog kreatinina iz mg/dL	91
4.8.8.2. Konverzija vrednosti serumskog bilirubina iz mg/dL	91
4.9. STATISTIČKA ANALIZA	92
5. REZULTATI	94
5.1. OSNOVNE DEMOGRAFSKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE ISPITIVANE POPULACIJE	94
5.2. REZULTATI U ODNOSU NA SMRTNI ISHOD	99
5.2.1. Preživljavanje pacijenata	104
5.2.2. ROC analiza prognostičkih skorova u odnosu na preživljavanje pacijenata	106
5.3. REZULTATI KOD PACIJENATA SA KOMPLIKACIJAMA	108
5.3.1. Preživljavanje pacijenata u odnosu na prisustvo komplikacija	100
5.4. REZULTATI U ODNOSU NA BROJ PRISUTNIH KOMPLIKACIJA	112
5.4.1. Preživljavanje pacijenata u odnosu na broj komplikacija	115
5.5. REZULTATI KOD PACIJENATA KOJI SU IMALI KRVARENJE IZ VARIKOZITETA JEDNJAKA (VK)	116
5.5.1. Prosečno preživljavanje u odnosu na pojavu krvarenja iz varikoziteta	118
5.6. REZULTATI KOD PACIJENATA SA HRS	122
5.6.1. Preživljavanje u odnosu na pojavu HRS	125
5.7. REZULTATI KOD PACIJENATA SA SPB	129
5.7.1. Preživljavanje u odnosu na pojavu SPB	131
5.8. REZULTATI KOD PACIJENATA SA KOMOM	135
5.8.1. Preživljavanje u odnosu na pojavu kome	138
5.9. REZULTATI KOD PACIJENATA SA HRS I KOMOM	142
5.9.1. Prosečno vreme između hospitalizacija u odnosu na ispitivane ishode	145
5.10. NAJZNAČAJNIJI REZULTATI STUDIJE	145
6. DISKUSIJA	149
6.1. TERMINALNI STADIJUM HRONIČNOG OBOLJENJA JETRE	149
6.2. PROGNOZA U PACIJENATA SA TERMINALNIM STADIJUMOM HRONIČNOG OBOLJENJA JETRE	151
6.2.1 Smrtni ishod u cirozi	152
6.2.1.1. Etiologija ciroze i smrtni ishod	152
6.2.1.2. Vrednosti biohemijskih parametara i smrtni ishod u cirozi	155
6.2.1.2.1. Vrednosti serumskog natrijuma u predikciji smrtnog ishoda u cirozi	155

6.2.1.2.2. Vrednosti serumskog albumina u predikciji smrtnog ishoda	157
6.2.1.3. Prognostički skorovi i smrtni ishod	158
6.2.1.3.1. Child-Turcotte-Pugh (CTP), CTPcrea skorovi i MELD skorovi u preživljavanju terminalnog stadijuma hroničnog oboljenja jetre	160
6.2.1.3.2. Posttransplantacioni ishodi i prognostički skorovi	167
6.2.1.3.3. Prosečna procentualna promena vrednosti skorova kroz period praćenja u odnosu na smrtni ishod	167
6.2.1.3.4. Prediktori smrtnog ishoda u Cox-ovoj regresionoj analizi	169
6.3. ANALIZA PROGNOСТИČKIH SKOROVA U PACIJENATA SA KOMPLIKACIJAMA TERMINALNE CIROZE	169
6.3.1. Analiza povezanosti komplikacija sa etiologijom ciroze	171
6.3.2. Povezanost komplikacija i smrtnog ishoda u cirozi	172
6.3.3. Analiza validnosti prognostičkih skorova i pojedinih nezavisnih parametara u predikciji nastanka HRS-a	175
6.3.4. Analiza validnosti prognostičkih skorova i pojedinih nezavisnih parametara u predikciji i prognozi krvarenja iz varikoziteta jednjaka (VB)	181
6.3.5. Analiza validnosti prognostičkih skorova i pojedinih nezavisnih parametara u predikciji nastanka i prognozi spontanog bakterijskog peritonitisa (SPB)	189
6.3.6. Analiza validnosti prognostičkih skorova i pojedinih nezavisnih parametara u predikciji nastanka i prognozi hepatične kome	194
6.3.6.1. Prediktori udruženosti hepatične kome i hepatorealnog sindroma	199
7. ZAKLJUČCI	195
8. LITERATURA	202

1. PREGLED LITERATURE

1.1. TERMINALNI STADIJUM HRONIČNOG OBOLJENJA JETRE

Pod pojmom terminalni stadijum hroničnog oboljenja jetre podrazumeva se stanje dekompenzovane insuficijencije jetrinih funkcija nastale na terenu hronične i progresivne jetrine bolesti. U histološkom smislu, terminalno oštećenje jetrinog parenhima podrazumeva cirozu jetre.

Prema definiciji Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO) ciroza jetre je difuzna bolest jetre koju karakteriše fibroza i konverzija normalne jetrine arhitekture u strukturno abnormalne nodule koji su izgubili normalnu lobularnu organizaciju [1].

Osnovni stadijum u nastanku ciroze jetre je nekroza hepatocita, deponovanje kolagena, anatomski poremećaj vaskulature i nodularna regeneracija preostalog jetrinog parenhima. Kliničke karakteristike ciroza su posledica težine oštećenja i morfoloških promena u jetri, a ne etiologije hronične jetrine bolesti.

Gubitak funkcionalne mase hepatocita rezultuje koagulopatijom, edemima i ikterusom. Fibroza i poremećena vaskulatura jetre dovode do portne hipertenzije i svih njenih posledica, varikoziteta i splenomegalije. Poznato je, pored toga, da su neke komplikacije ciroze jetre, kao što su ascites i encefalopatija posledica i hepatocelularne insuficijencije i portne hipertenzije.

1.1.1. Evolucija ciroze

Fibroza u tkivu je urođeni, očekivani odgovor tkiva na oštećenje, usmeren na proces zarastanja i karakteriše se depozicijom ekstracelularnog matriksa. Aktuelni dokazi ukazuju da je stepen depozicije ekstracelularnog matriksa rezultat balansa između njegove sinteze i degradacije i dinamički je proces. Progresija fibroze u cirozu ima za posledicu tri značajne sekvele:

1. narušavanje normalne jetrine histološke arhitekture i vaskulature
2. narušavanje normalne funkcije hepatocita
3. porast sklonosti jetrinog parenhima ka neoplastičnoj transformaciji

1.1.1.1. Nastanak ciroze - smrt hepatocita i regeneracija

Bazični homeostatski mehanizmi kako u jetri, tako i u drugim organima i tkivima, angažovani su u cilju održavanja balansa između gubitka ćelijske mase i njihove regeneracije. Ovaj potencijal je značajan u prirodi i u održanju ljudske vrste, ne samo u kvantitativnom smislu, nego i u održavanju genomske stabilnosti, što jeste važan faktor prevencije kancerogeneze.

Smrt hepatocita je rezultat nekroze hepatocita ili programirane ćelijske smrti-apoptoze, koja jeste jedan od pomenutih bazičnih homeostatskih mehanizama. Nekroza hepatocita i apoptoza hepatocita su dva različita procesa.

Apoptoza se često, slikovito opisuje i kao „ćelijski suicid“ jer podrazumeva „svesno“ i programirano ćelijsko samouništenje, kada su ćelija i njen genetski materijal oštećen dejstvom neke štetne nokse. Rezultat apoptoze je fragmentacija ćelije i nastanak apoptotskog telašca, fragmentacija jedra i enzimska razgradnja DNK. Organele ćelije u apoptozi su vijabilne a inflamacije nema. Sve dok su u hepatocitima očuvani intracelularni mehanizmi za pokretanje apoptoze, i apoptoza će biti, kao „zaštitnički“ i važan regulacioni proces, očuvana. Deregulacija apoptoze je odgovorna za patofiziološku kaskadu događaja u mnogom oblicima jetrinog oštećenja uključujući iolestazne bolesti [2], hepatitis C [3] kao i alkoholne i nealkoholne steatohepatitise [4, 5]. Sa druge strane, nekroza hepatocita je slikovito opisana kao „ubistvo ćelije“ a njen rezultat je razgradnja ćelijske membrane, smrt ćelijskih organela, piknoza jedra i hromatina, uz aktivan inflamatorni odgovor na ovaj događaj [6]. Važno je znati, međutim, da se ova dva procesa ne mogu posmatrati potpuno odvojeno i nezavisno.

Toksično oštećenje hepatocita može inicirati programiranu ćelijsku smrt a nastala apoptotska telašca mogu idukovati inflamatornu kaskadu putem oslobađanja proinflamatornih citokina iz hepatocita, što u krajnjem ishodu indukuje i fibrogenezu [7]. Masivna apoptoza je povezana sa nekrozom. Kada mehanizmi koji su odgovorni pre svega za uklanjanje apoptotskih telašaca, nisu u mogućnosti da u celini „završe“ apoptozu, nastupa nekroza hepatocita.

1.1.1.2. Etiopatogeneza fibrozne transformacije jetrinog parenhima

Bez obzira na etiologiju ciroze jetre, centralnu ulogu i odgovornost za nastanak i razvoj fibrogeneze imaju miofibroblasti. Ovo je heterogena populacija pro-fibrogenih ćelija intenzivno pozitivnih na alfa-glatkomišićni-aktin (α SMA) i ključni je nalaz kako u fibrozi u hroničnom oboljenju jetre, tako i u cirozi jetre [8, 9].

Hepatični miofibroblasti su visoko proliferativne i kontraktilne ćelije koje aktivno učestvuju u progresiji jetrine bolesti svojim različitim patofiziološkim delovanjem, uključujući

jući i depoziciju ekstracelularnog matriksa. Njihova uloga je, takođe, i u remodelovanju sin-teze i oslobađanja brojnih faktora rasta, koji potenciraju razvoj fibrogeneze, hroničnog infla-matornog odgovora i neoangiogeneze.

U proces fibrogeneze uključene su i druge ćelijske populacije (oštećeni hepatociti, aktivirane Kupferove ćelije i sinusoidne endotelne ćelije), ali je uloga miofibroblasta jedin-stvena zbog mogućnosti da pokrene celokupnu kaskadu procesa uključenih u održavanje i progresiju fibrogeneze. Ovo se postiže sposobnošću ovih ćelija da pokrenu aktivnost faktora rasta, inflamatornih i angiogeneznih signala, aktivnost hemokina i adipokina.

Prema tome, od miofibroblasta zavisna i progresivna fibrogeza je ključ nastanka terminalnog histološkog stadijuma hroničnog oboljenja jetre u bar tri modela, etiološki razli-čita i to [10]:

1. Održavanje hroničnog inflamatornog odgovora u virusnim i autoimunim oštećenjima jetre.
2. Učešće u indukciji oslobađanja oksidativnim stresom indukovanih medijatora u alko-holnim i metaboličkim oboljenjima jetre.
3. Povezanost sa depozicijom ekstracelularnog matriksa koje se zapaža u hroničnim holangiopatijama.

Poreklo miofibroblasta, kao aktivnih ćelija u procesu fibrotične transformacije jetri-nog parenhima i pored mnogih teorijskih i praktičnih razmatranja, nije sasvim rasvetljeno. Prema aktuelnim literaturnim podacima, hepatični miofibroblasti potiču od hepatičnih zvez-dastih ćelija ili od fibroblasta iz portnih prostora koji podležu procesu transdiferencijacije.

1.1.1.3. Uloga hepatičnih zvezdastih ćelija

Hepatične zvezdaste ćelije (HZĆ) u normalnoj jetri su perisinusoidalne ćelije još uvek nejasnog embrionalnog porekla, odgovorne za sintezu ekstracelularne komponente Disse-ovog prostora, kao i za skladištenje i metabolizam vitamina A i retinoida. HZĆ su prekursori „miofibroblast-like“ ćelija, poznatih kao HSC/MF. Aktivnost ovih ćelija detektovana je u mnogim formama hroničnih oboljenja jetre, u kojima je fibroza perisinusoidalna/pericelular-na, a najčešće se detektuje u cirozi alkoholne i metaboličke geneze. Aktivnost hepatičnih zvezdastih ćelija, takođe, je izražena u nastajanju premoštavajuće fibroze, karakteristične za ciroze jetre nastale na terenu virusnih hepatitisa [10].

Aktivacija zvezdastih ćelija je ključ ćelijskih i molekularnih promena u kojoj zvezda-ste ćelije ulaze u tranziciju, i od neaktivnih (vitamin A deponujućih ćelija), prelaze u ćelije sa

visokim fibrogenim potencijalom. Morfološki, one se uvećavaju, na račun „bujanja“ endoplazmatskog retikuluma, i aktiviranja celokupnog intraćelijskog aparata spremnog za produkciju kontraktilnih filamenata i za proliferaciju [11].

U *in vivo* studijama imunohistohemijski su detektovane aktivirane zvezdaste ćelije (HZĆ) u parenhimu cirotične jetre alkoholne i virusne geneze, kao i u hepatocelularnom karcinomu, gde su ove ćelije odgovorne za produkciju tumorske strome [12].

Put aktivacije zvezdastih ćelija podrazumeva dve važne faze:

1. faza inicijacije (koja se često označava kao preinflamatorna faza)
2. faza održavanja

Faza inicijacije podrazumeva rane promene u genskoj ekspresiji i fenotipu koje doprinose da ćelija postane „otvorena“ za delovanje proinflamatornih citokina i njihovu stimulaciju, dok faza održavanja, održava „tonus“ fibrogeneze.

Najranije promene na HZĆ su rezultat parakrine stimulacije koja potiče od susednih ćelijskih linija, uključujući sinusoidni endotel, Kupferove ćelije, hepatocyte i trombocyte. Oštećenje vaskularnog endotela stimuliše produkciju ćelijskog fibronektina, koji ima aktivirajući efekat na HZĆ [13].

Endotelne ćelije, takođe, učestvuju u konverziji transformišućeg faktora β (TGF β) iz neaktivne u aktivnu formu, koja podrazumeva fibrogenu aktivnost. U toku ovih procesa, endotel sinusoidnih kapilara trpi morfološke promene. Normalno fenestriran i sposoban da omogući dvosmerno kretanje krvi između sinusoida i parenhimskih ćelija, rapidno gubi fenestraciju pod dejstvom produkata nastalih u toku jetrinog oštećenja i indukovano proinflamatornim molekulima, uključujući intracelularne adhezivne molekule (ICAM) i vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) [14, 15].

Zvezdaste i ćelije sinusoidnog endotela, zajedno, aktiviraju put angiogeneze, kao odgovor na hipoksiju nastalu u toku lokalnog oštećenja tkiva ili u toku maligne alteracije [15, 16, 17, 18]. Rana stimulacija HZĆ indukovana lipidnim peroksidima, karakteristična je za mnoge forme jetrine fibroze, pogotovo za hepatitsom C indukovanu fibrozu i nealkoholni steatohepatitis (NASH) [19].

Skorašnja istraživanja sugerišu na značaj apoptoze u nastanku fibrogeneze. Kako pokazuju *in vitro* istraživanja, apoptotski fragmenti oslobođeni iz hepatocita su „fibrogeni signal“ za HZĆ i aktivirajući za Kupferove ćelije [20].

Trombociti su veoma potentan izvor faktora rasta u jetrinom oštećenju. Potencijalno značajni trombocitni medijatori uključeni u inflamatornu aktivnost i fibrogenezu su trombo-

citni faktor rasta (PDGF), trombocitni faktor rasta $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) i epidermalni faktor rasta (EGF) [21].

Fazu održavanja aktivacije HZČ karakteriše nekoliko promena u ćelijskom „ponašanju“ koje uključuju: proliferaciju, hemotaksu, fibrogenezu, kontraktilnu aktivnost, gubitak retinoida, oslobađanje hemoatraktanata iz leukocita. Direktno ili indirektno, ukupan efekat ovih promena je porast akumulacije ekstracelularnog matriksa.

Centralni patofiziološki događaj jeste fibrogeneza. Najsnažniji stimulus za sintezu kolagena tipa I je TGF- $\beta 1$. Ovaj faktor je takođe odgovoran za stimulaciju produkcije ostalih komponenti matriksa, kao što su fibronektin i proteoglikani [22]. Porast ekspresije TGF- $\beta 1$ primećen je u pacijenata sa hroničnim hepatitisom C i ova činjenica, svakako, naglašava značaj njegove uloge u hroničnim jetrinim bolestima [23].

U nishodnoj regulaciji ekspresije TGF- $\beta 1$ uključena je i porodica bifunkcionalnih molekula poznatih kao „Smad molecules“. Pod dejstvom ovih molekula pokreću se brojni intra i ekstracelularni signali koji utiču na proces fibrogeneze [24, 25]. Sa jedne strane, molekuli Smad 2 i 3 su snažni promotori fibrogeneze, delujući aktivirajuće na TGF- $\beta 1$, i delujući pozitivno na aktivaciju zvezdastih ćelija, a sa druge molekuli označeni kao Smad 7 na fibrogenezu deluju inhibitorno. Model aktivnosti Smad 7 molekula je proučavan kao model antifibrotske terapije [26].

Produkti lipidne peroksidacije poznati su kao važni stimulatori produkcije ekstracelularnog matriksa [27]. Njihovi efekti mogu biti pojačani zbog gubitka antioksidativnog kapaciteta zvezdastih ćelija [28]. Ova saznanja u kliničku medicinu implikuju podršku primeni antioksidanata u fibrozi i cirozi jetre

Masti deponovane u hepatocitima, naročito u NASH-u, su značajan potencijalni rezervoar aktivnih kiseoničnih vrsta, koji su promotori fibrogeneze u oksidativnom stresu [29, 30, 31].

Od nedavno je poznat i novi, vezivno-aktivni faktor rasta - CCN2, koji je snažan induktor fibrogeneze, takođe, indukovane pojačanjem ekspresije TGF- $\beta 1$ [32, 33].

Kontraktilnost zvezdastih ćelija je glavna determinanta i ranog i kasnog porasta portne vaskularne rezistencije u procesu nastajanja jetrine fibroze.

Aktivirana zvezdasta ćelija remeti portni protok kontrakcijom sinusoida i cirotično izmenjenog jetrinog parenhima, a histološkom slikom dominira veliki broj kolagenih vlakana i veliki broj aktiviranih zvezdastih ćelija [34]. Kako zvezdaste ćelije postaju kontraktilne, tako raste i ekspresija citoskeletnog α -glatkomišićnog proteina. Nalaz α -aktina je značajan

prediktor razvoja fibroze, naročito u nealkoholnom steatohepatitisu (NASH-u) i u praćenju stanja transplantirane jetre [35, 36, 37, 38].

1.1.1.4. Uloga portnih fibroblasta

Portni fibroblasti (PF) su i morfološki i prema antigenim karakteristikama slični fibroblastima drugih lokalizacija, različiti su od HZĆ i pokazuju ekspresiju specifičnog fibroblastnog markera TE7 [39].

Ostali markeri specifični za PF su elastin, IL-6, fibulin 2, i ekto-ATPaza nucleozid trifosfat difosfohidrolaze-2 (NTPD2). Slično HZĆ, portni fibroblasti se mogu rediferentovati u α -SMA pozitivne ćelije u uslovima hroničnog oštećenja jetre. Dostupni dokazi, bazirani na *in vitro* studijama pokazuju da je oštećenje bilijarnog epitela preduslov za diferencijaciju portnih fibroblasta u portne miofibroblaste.

Pretpostavlja se da jednom oštećen bilijarni epitel indukuje ekspresiju tumorskog faktora rasta $\beta 2$ (TGF $\beta 2$) i oslobađanje brojnih faktora rasta i pro-inflamatornih medijatora, koji potom utiču na diferencijaciju portnih fibroblasta u portne miofibroblaste.

Takođe, postoje istraživanja na eksperimentalnim modelima, koja snažno podržavaju pretpostavku da je miofibroblastno poreklo iz matične ćelije kostne srži [10, 40, 41, 42].

Prvi dokazi o ekstrahepatičnom poreklu miofibroblasta i njihovoj vezi sa kostnom srži pokazani su u studiji Forbsa i saradnika 2004. Nešto kasnije završene meta-analize relevantnih studija pokazale su da postoje dve grupe miofibroblastnih prekursora i to mezenhimalne stem ćelije [43, 44] i cirkulišući fibroblasti [45]. Pojedini autori smatraju da miofibroblasti nastaju procesom rediferencijacije, u specifičnim uslovima i pod dejstvom specifične nokse, od samih hepatocita i holangiocita.

1.1.1.5. Nastanak ekstracelularnog matriksa

Početak fibrogeneze u jetri, indukovano opisanim mehanizmima čiji je rezultat tranzicija ćelijskog fenotipa, histološki se prepoznaje produkcijom ekstracelularnog matriksa (ECM). Zdrava jetra sadrži matriks vezivnog tkiva čiji su glavni elementi kolagen tipa IV, laminin, heparan sulfat, proteoglikan i fibronektin. Osobine nastalog „neomatriksa“ se razlikuju od osobina normalno prisutnog ekstracelularnog matriksa u jetri. U neoštećenoj jetri ECM je bogat kolagenom tipa IV, dok je u toku jetrinog oštećenja praćenog produkcijom neomatriksa intenzivirana sinteza kolagena tipa I. Novonastali matriks je i sam po sebi aktivator HZĆ-a, što je pokazano i u eksperimentalnim uslovima [13]. Obilje matriksa koji sadrži kolagen tipa I jeste odlična sredina za preživljavanje zvezdastih ćelija, kao i za održavanje

njihove aktivnosti i perzistiranja fibrogeneze. Novonastali matriks je, takođe, „rezervoar“ medijatora fibrogeneze i fibrolize, u prvom redu molekula vezivinih citokina MMPS i TIMP [46].

1.1.1.6. Reverzibilnost fibroze

Važno pitanje je reverzibilnost fibroze. Fibrogeneza je aktivan proces a fibroza tkiva je rezultat narušene ravnoteže između povećane produkcije matriksa i stvaranja fibroznog ožiljka, s jedne strane, i degradacije proteina matriksa regulisane enzimima metaloproteinazama, sa druge strane. Rana faza fibroze je reverzibilan proces, dok formirana ciroza sa formiranim kolagenom i regenerativnim nodulima to više nije.

U kliničkim i eksperimentalnim istraživanjima pokazana je reverzibilnost fibroze nastale u različitim oboljenjima, nakon primene specifične terapije. U autoimunogenom hepatitisu, nakon primene steroida, u hemohromatozi nakon venepunkcije, u virusnim hepatitisima nakon primene specifične antivirusne terapije.

Degradacija proteina ECM-a regulisana je metaloproteinazama. Ovo je praktično, grupa enzima u koju se ubrajaju kolagenaze, gelatinaze i stromelizini, koja se sintetiše u Kupferovim ćelijama. Aktiviraju ih HZĆ-e a njihovo dejstvo inhibirano je delovanjem tkivnih inhibitora metaloproteinaza (*eng.* tissue inhibitors of metalloproteinases-TIMP). Dokazano je da su nivoi TIMP-a povišeni u serumu precirotičnih i cirotičnih alkoholičara [47].

Kolagenaze su odgovorne za degradaciju kolagena tipa I, II i III a gelatinaze razlažu kolagen bazalne membrane - kolagen tipa IV. Stromelizini su aktivni u procesu degradacije proteoglikana, laminina i fibronektina.

Uloga makrofaga-Kupferovih ćelija u fibrozi je kompleksna. Makrofazi mogu imati različite uloge; jednu u ćelijskom oštećenju, a drugu u fazi oporavka.

Na animalnim modelima je pokazano da eksperimentalno izvedena deplecija makrofaga u toku oštećenja jetre, dovodi do smanjenja broja HZĆ-a, a samim tim i redukcije fibroze u fazi oštećenja, dok u fazi oporavka nisu primećene značajnije promene u broju HZĆ-a [48]. Otvoreno je pitanje da li je degradacija matriksa rezultat direktne aktivnosti HZĆ-a ili posrednog delovanja HZĆ na makrofage, koji delovanjem enzima razlažu matriks.

1.1.1.7. Nastanak premoštavajuće fibroze i promena tkivne arhitekture

Promene u jetrinom parenhimu u evoluciji ciroze rezultat su prethodno opisane fibroze i regeneracije jetrinog parenhima. Ovi „burni“ procesi značajno menjaju morfologiju

jetre i njenu funkciju, pa je definitivni rezultat ovih procesa progresija fibroze u cirozu jetre, koja je poseban entitet, kako histološki, tako i klinički.

Regenerativni potencijal jetre jeste veliki i uslovljen je delovanjem faktora rasta. Najznačajniji faktor rasta je hepatični faktor rasta (*eng.* hepatic growth factor-HGF), koji je jak stimulator sinteze DNK u zrelih hepatocitima i zvezdastim ćelijama. Produkcija ovog faktora regulisana je delovanjem IL-1 α , IL-1 β , TGF- β 1 i glukokortikoidima. HGF je, takođe, moćan stimulator rasta i melanocita i hematopoetskih ćelija.

Epidermalni faktor rasta-EGF stvara se u regenerišućim hepatocitima, pa je broj receptora za ovaj faktor rasta najveći u periportalnim hepatocitima (zona 1), gde je regeneracija i najaktivnija. Afinitet za ove receptore pokazuje u 30% slučajeva i TGF α , pa se i ovaj faktor uključuje u proces regeneracije.

Histološki gledano, progresija fibroze u cirozu karakteriše se prepoznatljivim promenama u jetrinoj arhitekturi i formiranjem definitivne histološke slike, sa kojom se paralelno dešavaju i promene u jetrinoj funkciji. Morfološki, formirana ciroza može se prezentovati kao mikronodularna i makronodularna.

Mikronodularna ciroza se karakteriše difuznom promenom jetre po tipu malih, uniformnih nodula, promera do 3 mm koji su okruženi vezivnim tkivom. Nemaju (osim kod kardijalne ciroze) centralne vene i portne prostore. Fibrozna septa su debela, uniformnog izgleda. Ovaj tip ciroze je odraz slabog regenerativnog odgovora jetrinog parenhima i prisutan je u alkoholnoj cirozi, bilijarnoj cirozi, hemohromatozi, opstrukciji hepatičnih vena i nakon intestinalnih by pass operacija u gojaznih.

Makronodularna ciroza karakteriše se septama i nodulima različite veličine, pri čemu su noduli veći od 3 mm a često su veličine i po nekoliko centimetara. Razlikujemo dva tipa makronodularne ciroze. Postnekrotična ciroza je prepoznatljiva po makroskopski grubo inhomogenoj jetri, sa velikim nodulima, koji su okruženi fibroznim septama. Portni prostori su „slepljeni“ što je posledica kolapsa velikog područja nekroze jetrinog parenhima.

Posthepatitična je druga forma makronodularne ciroze, koja se karakteriše prisustvom tankih septi, koja okružuju nodule i i spajaju-premoštavaju portne prostore. Makronodularna forma ciroze javlja se u kao posledica virusnog hepatitisa, deficita α 1-antitripsina i viđa se još i u primarnoj bilijarnoj cirozi (PBC). Prema histološkoj slici razlikujemo nekoliko tipova ciroze:

1. Portalna ciroza-nazvana još i Laennecova ciroza, alkoholna ili nutritivna ciroza.

Morfološki, ovo je mikronodularna ciroza. Jetra je na preseku jednoliko granulirana, a

samo retko nodularna. Mikroskopski se vidi poremećaj arhitekture sa izraženim fibroznim ožiljcima širine 100-200 µm koji spajaju portne prostore, deleći jetrene lobule na mala ostrva parenhimskih ćelija.

2. Postnekrotična ciroza-nazvana još i grubo nodularna ciroza, multilobularna ili posthepatitična ciroza. Makroskopski, jetrina arhitektura grubo je narušena prisustvom širokih vezivnih septi, koji dele jetru u nodule različite veličine; od nekoliko milimetara do 5 cm. Ožiljci se stvaraju nepravilno i ekscentrično. Ovakva histološka forma ciroze javlja se kod virusnih hepatitisa i oštećenja jetre toksinima i lekovima.
3. Bilijarna ciroza je posledica dugotrajne opstrukcije i oštećenja intrahepatičnih i ekstrahepatičnih žučnih vodova. Karakteriše se smanjenom ekstrakcijom žuči, destrukcijom jetrinog parenhima i progresivnom fibrozom. Glavni uzroci opstrukcije bilijarnih vodova su PBC, primarni sklerozirajući holangitis, holedoholitijaza, postoperativne striktуре, hronični pankreatitis, bilijarna atrezija u dece i cistična fibroza. Jetra je tamno-zelena, tvrda, granulirana ili nodularna. U sekundarnoj bilijarnoj cirozi se kao glavni nalaz uočava povećan broj interlobarnih žučnih vodova uz odsustvo duktularne degeneracije, dok je kod PBC prisutna redukcija interlobularnih žučnih vodova praćena jakim zapaljenjem.
4. Kardijalna ciroza javlja se u teškim i hroničnim srčanim bolestima, kao što su teška trikuspidna insuficijencija, hronični konstriktivni perikarditis.

1.1.2. Kliničke karakteristike terminalnog stadijuma hroničnog oboljenja jetre

Iako etiologija hronične jetrine insuficijencije može biti različita, terminalna jetrina bolest uvek se završava cirozom jetre koja je histološki jasno definisana a klinički i biohemijski je prate brojne abnormalnosti koje su rezultat jetrine insuficijencije i cirkulatornih poremećaja.

1.1.2.1. Poremećaji opšteg stanja pacijenta

Često mogu biti nespecifični i teško ih je bez dopunskih analiza prepoznati kao stigmatе jetrine bolesti ali su prisutni u svim stadijumima jetrine bolesti u manjoj ili većoj meri. Opšta slabost, malaksalost, gubitak apetita, ubrzano zamaranje, oslabljena radna sposobnost najčešće su prisutni. Tek sa razvojem specifičnih simptoma i znakova jetrine bolesti i analizom biohumoralnih parametara i imidžing procedura otvara se put ka dijagnozi.

Povišena temperatura je čest simptom u terminalnom stadijumu hroničnog oboljenja jetre. Smatra se da nastaje u aktivnoj nekrozi hepatocita kao posledica oslobađanja endogenih supstanci sa pirogenim efektom, čije je zadržavanje u krvi produženo. Ovakva febrilnost nije septičnog karaktera i ne reaguje na antibiotike a nestaje nakon oporavka jetrine funkcije.

Hipotermija se može pojaviti u terminalnom stadijumu ciroze, često kod pacijenata sa spontanom bakterijskim peritonitisom, hepatorenalnim sindromom, gram negativnom bakterijemijom i hepatičnom encefalopatijom.

1.1.2.2. Poremećaji digestivnog sistema

Foetor hepaticus je zadah u pacijenata sa terminalnom cirozom jetre koji potiče od merkaptan dimetilsulfida, nerazgrađenog u jetri.

Povećanje parotidnih žlezda javlja se u oko polovine obolelih od alkoholne ciroze jetre, kao reverzibilna pojava, i rezultat je edema i masne infiltracije žlezda. Žlezda je meka, bezbolna i često sintetiše manje pljuvačke, ali može se zapaziti i hipersekrecija sa povišenjem amilaza u pljuvački.

Varikoziteti gastrointestinalnog trakta nastaju kao posledica portne hipertenzije. Nekada se mogu uočiti dilatirane vene periumbilikalne regije prepoznatljive pod nazivom „*caput medusae*“, nastaju kao posledica portosistemskog šanta između umbilikalne vene i površne epigastrične vene. Ukoliko je vena umbilicalis široko otvorena nad njom se može čuti šum što se opisuje kao Creuvelhier-Baumgarten-ov sindrom.

Učestalost peptičkog ulkusa je povećana u pacijenata sa cirozom jetre i pored krvarenja iz varikoziteta jednaka ovi pacijenti mogu krvariti i iz ulkusnih lezija.

Kalkuloza žučne kese se nalazi u oko 30% pacijenata sa cirozom jetre. Najčešće se radi o pigmentnim kalkulusima koji nastaju u hipersplenizmu i hemolizi. Pacijenti sa cirozom, mogu imati i holesterolske kalkuluse, ali njihova učestalost nije veća u odnosu na zdravu populaciju.

1.1.2.3. Hematološki poremećaji u cirozi jetre

Terminalni stadijum hroničnog oboljenja jetre uvek je povezan sa ozbiljnim hematološkim poremećajima obolelog, kako u domenu kvantitativnih, tako i u domenu kvalitativnih parametara. Hepatocelularna insuficijencija, portna hipertenzija i žutica imaju značajnog uticaja na krvnu sliku pacijenta. Poremećaji svih krvnih loza i kaskade koagulacije, doprinose težini kliničke slike obolelog i odgovorni su za brojne komplikacije u akutnoj i hroničnoj

insuficijenciji jetre. Ovi poremećaji samim tim u značajnoj meri doprinose i prognozi i ishodu pacijenata.

Eritrociti u terminalnom stadijumu hroničnog oboljenja jetre mogu pretrpeti brojne promene i u broju i u njihovim morfološkim i funkcionalnim karakteristikama. U cirozi jetre terminalnog stadijuma, eritrociti su najčešće hipohromni. Ovo je najčešće posledica gastrointestinalnog krvarenja i nedostatka gvožđa. U portnoj hipertenziji anemija prati krvarenje iz varikoziteta jednjaka, koje je potpomognuto i olakšano poremećajima u broju i funkciji trombocita i poremećajima u koagulaciji. U pacijenata koji su stabilni i nemaju digestivnih krvarenja, eritrociti su obično normohromni. Morfološki prepoznatljive forme eritrocita u terminalnoj cirozi, dominantno holestatske geneze, su „target“ eritrociti. U ovoj kategoriji ciroza detektuje se inhibicja aktivnosti lecitin holesterol acil transferaze (LCAT) u ćelijskim membranama eritrocita, bez značajnije promene u permeabilnosti [49].

Pojava akantocita je najčešće udružena sa terminalnom cirozom jetre, najčešće kod alkoholičara. Toksično delovanje alkohola uzrokuje promene i u kostnoj srži i u samim eritrocitima. Takođe, hronični alkoholizam povezan je sa nedostatkom folata i vitamina B12, što se manifestuje pojavom megaloblastoze a potvrđuje nalazom makrocita u perifernom razmazu. Jetra je, fiziološki, mesto deponovanja rezervi vitamina B12, pa će svako oštećenje jete bez obzira na genezu biti povezano sa nedostatkom ovog za hematopezu nezaobilaznog nutritijenta [50]. Na sreću, teže forme megaloblastne anemije nisu česte.

Povećanje vulnerabilnosti eritrocitne membrane i sklonost ka hemolizi, prisutna je u svima formama terminalne ciroze. Značajnu ulogu u nastanku hemolize ima hipersplenizam i pojačana destrukcija eritrocita ovim putem, ali i kvalitativne promene ćelijskih membrana eritrocita doprinose hemolizi [51].

Pojava teške hemolitičke anemije opisane su u Wilsono-ovoj bolesti, akutnim virusnim hepatitisima, u toku terapije Ribavirinom [52].

Hemolitička anemija može se javiti i neposredno nakon transplantacije jetre [53]. Aplastična anemija je retka komplikacija akutnih virusnih hepatitisa, ali ipak se viđa u akutnom hepatitisu C. Aplazija kostne srži može biti komplikacija intenzivne imunosupresivne terapije nakon transplantacije jetre [54, 55].

Promene u leukocitima, najčešće su numeričke a leukopenija se javlja u sklopu pancitopenije u ekstremnom hipersplenizmu. Povišen broj leukocita javlja se u fulminantnim hepatitisima virusne i alkoholne geneze, apscesima jetre i malignim oboljenjima jetre. Pojava atipičnih limfocita u perifernoj krvi pratilac je akutnih virusnih hepatitisa.

Abnormalnosti trombocita u terminalnom stadijumu hroničnog oboljenja jetre su i numeričke i funkcionalne i udružene sa defektom koagulacione kaskade, podižu rizik od krvarenja koja u ovih pacijenata nije lako kontrolisati i koja značajno doprinose mortalitetu. Broj trombocita je u terminalnom stadijumu hroničnom oboljenju jetre uobičajeno snižen, što je posledica povećane sekvestracije u uvećanoj slezini s jedne strane, i smanjene sinteze trombopoetina, sa druge. Iako broj trombocita raste nakon postavljanja TIPS-a on se ipak ne vraća na normalne nivoe. Nivo trombopoetina (TPO) direktno korelira sa stepenom jetrinog oštećenja, jer se TPO sintetiše u hepatocitima. Nivo TPO raste nakon transplantacije jetre [56, 57, 58, 59]. Funkcija trombocita, u prvom redu agregabilnost je u terminalnoj cirozi oštećena i to najizraženije u pacijenata koji imaju CTP skor ranga C.

1.1.2.4. Poremećaji koagulacije u oboljenjima jetre

Jetra je glavno mesto sinteze i razgradnje faktora koagulacije, komponenti fibrinolitičkog sistema i fizioloških inhibitora koagulacije kao što su antitrombin III, proteini C, S i Z. Poremećaj jetrine funkcije bilo da se manifestuje u formi akutnog popuštanja jetre ili kao hronična jetrina insuficijencija, uvek povezan sa poremećajima koagulacije, koji su svakako najizraženiji u terminalnim stadijumima jetrine bolesti.

Grubo gledano, poremećaji koagulacije u jetrinoj insuficijenciji mogu se podeliti u dve grupe: poremećaj u sintezi faktora koagulacije i poremećaj u broju i funkciji trombocita.

Promene u broju i kvalitetu trombocita u terminalnoj insuficijenciji jetre, nezaobilazan su nalaz. Najčešća etiologija trombocitopenija u ovih pacijenata je sekvestracija trombocita u kongestivnoj slezini i njihova pojačana destrukcija, imunski posredovana trombocitopenija ali i nedostatak trombopoetina (TPO) koji stimuliše proizvodnju trombocita u kostnoj srži [60, 61].

Teška trombocitopenija u okviru aplastične anemije viđa se u akutnim insuficijencijama jetre u a idiopatska imuna trombocitopenija (ITP) viđa sa u pacijenata sa hepatitisom C i hepatitisom u okviru kokainske zavisnosti [62, 63].

Nedostatak trombopoetina (TPO), glikoproteina koji se sintetiše u jetri, je takođe značajan uzrok trombocitopenije u cirotičnih pacijenata, jer je TPO direktni stimulator trombocitopoeze. Eksperimentalno je dokazano da je nivo TPO u inverznoj korelaciji sa težinom jetrinog oštećenja [64].

Međutim, pacijenti u terminalnom stadijumu jetrine insuficijencije imaju i multiple poremećaje koagulacije jer se u jetri sintetišu skoro svi faktori koagulacije sem von Wile-

brandovog faktora, faktora VIII, tkivnog aktivatora plazminogena (t-PA) i urokinaznog tipa aktivatora plazminogena (u-PA).

Uloga hepatocita je i regulatorna u sistemu koagulacije jer sintetise i prirodne inhibitore koagulacije kao što su antitrombin III, proteini C, S i Z, a regulatorna uloga je dopunjena i ulogom hepatocita da uklanjaju iz cirkulacije aktivirane faktore koagulacije. Jetra sintetise i nekoliko elemenata fibrinolitičkog sistema; plazminogen, inhibitor aktivatora plazminogena I i α 2-antiplazmin. Poremećaji koagulacije nisu rezultat samo kvantitativnih, nego i kvalitativnih promena, odnosno strukturnih abnormalnosti faktora koagulacije. Abnormalnosti hemostaze u oboljenjima jetre mogli bi se podeliti u nekoliko kategorija:

1. Hipokoagulabilnost: koja nastaje zbog nedovoljne sinteze praktično svih faktora koagulacije izuzimajući (FVIII i vWF) i hipofibrinogenemija koja nastaje u najtežim oblicima terminalne jetrine insuficijencije.
2. Hiperkoagulabilnost: nastaje zbog pada sinteze prirodnih antikoagulantnih proteina (antitrombin, proteini C, S i Z) .
3. Disfibrinogenemija: sinteza abnormalnog fibrinogena
4. Hiperfibrinoliza: porast nivoa cirkulišućeg tPA i pad nivoa trombin-aktivirajućeg inhibitora fibrinolize.
5. Kvantitativni i kvalitativni defekti trombocita: pad sinteze trombocita u kostnoj srži uzrokovan padom nivoa trombopoetina.
6. Trombocitopenija: imunski posredovana i uzrokovana nedostatkom vitamina B12 i folata.
7. Trombocitopatije: uzrokovana direktnim toksičnim delovanjem etanola i abnormalnostima u trombocitnoj agregaciji.

Među pomenutim poremećajima koagulacije u oboljenjima jetre, najčešće se prvo javlja pad K vitamin zavisnih faktora koagulacije, počevši padom faktora VII i proteina C, a potom padaju nivoi faktora II i X. Pad nivoa faktora V prisutan je i u akutnom i u hroničnom oboljenju jetre [65].

Nivoi faktora IX umereno su redukovani čak i u uznapredovalom oštećenju jetre. Nivo von Willebrand-ovog faktora (koji se sintetise u endotelnim ćelijama) ostaje normalan uprkos postojanju ozbiljnog oštećenja jetre, jer raste njegova produkcija u endotelu sinusoida a ujedno je i usporen klirens ovog faktora. Fibrinogen je relativno retko snižen, ali kada su njegovi nivoi niski, sigurno se radi o najtežem stepenu oštećenja jetrinog parenhima. Povišen nivo fibrinogena u pacijenata sa terminalnom insuficijencijom jetre beleži se u slučajevima

poremećene sinteze fibrinogena i defekta u polimerizaciji koji se manifestuje pojavom strukturno abnormalnih molekula. U kliničkom praćenju nivoa fibrinogena u pacijenata sa terminalnom insuficijencijom jetre, važno je znati da pad nivoa fibrinogena može biti znak nastajanja diseminovane intravaskularne koagulacije (DIK) ili ukazivati na fulminantni tok hepatitisa. U studiji pacijenata sa teškim stepenom oštećenja jetre praćenim koagulopatijom, faktori II, V, VII i X pokazali su procentualno sličan stepen sniženja nivoa a statistički signifikantno su njihovi nivoi bili niži od nivoa faktora IX i XI [66].

1.1.2.5. Lečenje koagulacionih poremećaja

Terapija koagulacionih poremećaja u pacijenata sa terminalnim stadijumom jetrine bolesti je vrlo kompleksno. Terapiju određuje vrsta koagulacionog poremećaja, a vrlo česta krvarenja koja nastaju kao posledica koagulacionih poremećaja zahtevaju brzu intervenciju i stabilizaciju pacijenta, koji je često životno ugrožen.

Terapija vitaminom K je neophodna, kako bi se obezbedila sinteza vitamina K zavisnih faktora koagulacije. U ozbiljnoj akutnoj insuficijenciji jetre daje se jedna doza od 10 mg vitamina K, intravenozno [67]. Sveže smrznuta plazma je neophodna u lečenju, naročito pacijenata koji krvare aktivno [68]. Sveže smrznuta plazma (SSP) se daje u dozi od 10-15 mL na kilogram telesne mase, na 12h u teškim poremećajima koagulacije koji podrazumevaju produženje protrombinskog vremena za više od 6s, kada je kod pacijenta potrebno odložiti sve invazivne procedure, uključujući i biopsiju jetre. Invazivne procedure mogu se raditi bezbedno ako je PT produženo za manje od 4s, a ako je produženje PT 4-6s pre bilo koje intervencije potrebno je dati SSP do korekcije PT-a [69, 70].

Krioprecipitat je napravljen od SSP-e i bogat je fibrinogenom, f VIII, VWF, FXIII i fibronektinom i primenjuje se u teškim koagulopatijama u terminalnoj jetrinoj insuficijenciji.

Nadoknada trombocita je indicovana u pacijenata sa jetrinom bolešću koji aktivno krvare i imaju manje od 50 000 trombocita ili poznatu pređašnju trombocitopatiju. Profilaktičko davanje trombocita indicovano je pre izvođenja biopsije jetre svim pacijentima koji imaju manje od 50 000 trombocita [71].

Antifibrinolitički agensi indicovani su isključivo u pacijenata koji imaju manifestno krvarenje prouzrokovano fibrinolizom u hroničnom oboljenju jetre [72], kao i u toku transplantacije jetre [73]. Kontraindikovana je njegova primena u pacijenata koji imaju DIK.

Rekombinantni faktor VIIa je genetskim inženjeringom dobijena supstanca koja je strukturalno veoma slična prirodnom humanom, fVIIa. Ovaj preparat je našao široku primenu u lečenju hemofilije za koju indikaciju je i odobren od strane FDA. Ograničen broj studija

podržava primenu ovog preparata u teškim insuficijencijama jetre praćenim koagulacionim poremećajima [74].

TPO je koristan u redukovanju krvarenja u pacijenata sa trombocitopenijom naročito u toku pripreme pacijenta za transplantaciju jetre [75].

1.1.2.6. Poremećaji plućne funkcije

Dispneja u pacijenata sa terminalnom cirozom jetre nije retka, naročito u pacijenata koji imaju veliki ascites. Pacijenti mogu biti cijanotični, sa batičastim prstima i verifikovanim sniženom saturacijom kiseonika. Česta je hiperventilacija. Poremećaji plućne funkcije mogu biti različiti i višestruki; desno-levi šantovi, poremećaj odnosa ventilacija-perfuzija, smanjen plućni difuzioni kapacitet, hepatopulmonalni sindrom i primarna plućna hipertenzija.

Pleuralni izliv pojavljuje se u oko 10% pacijenata sa terminalnom cirozom i ascitesom. Najčešće je lokalizovan u desnoj pleuri i uzrokovan prelaskom ascitesa iz abdomena u grudnu duplju što je olakšano negativnim pritiskom u torakalnoj šupljini a znatno ređe transudacijom iz *ductus thoracicus*.

1.1.2.7. Promene u kardiovaskularnom sistemu

Između 30 i 60% pacijenata sa terminalnom cirozom jetre ima hiperdinamsku cirkulaciju koja se karakteriše povećanjem minutnog volumena srca i smanjenom perifernom vaskularnom rezistencijom. Klinički, uočavaju se snažan puls, kapilarne pulzacije i tople šake. Uzroci smanjene periferne vaskularne rezistencije nisu sasvim jasni, mada se smatra da je ova hemodinamska karakteristika rezultat smanjene razgradnje vazodilatatora u prvom redu prostaglandina i glukagona.

Povećanje minutnog volumena može biti potencirano anemijom i izraženom kolateralnom cirkulatornom mrežom. Protok krvi je povećan u ekstremitetima i splanhničkom bazenu. Pad minutnog volumena je, sa druge strane, karakterističan za obilno krvarenje, naročito iz varikoziteta jednjaka, obilan ascites, eksces u diuretskoj terapiji i pridruženu bolest miokarda.

1.1.2.8. Limfni sistem

Portna hipertenzija je uvek povezana sa pojačanim protokom limfe a lumen limfnih sudova je izrazito povećan, jer je protok limfe povećan za oko 10 puta. Uloga limfnog sistema u portnoj hipertenziji je da omogući dekompresiju hepatičnog i splanhničkog krvotoka.

Kada kapacitet aktivnosti limfnog sistema bude premašen ne postiže se adekvatna reapsorpcija iz peritonealne duplje i nastaje ascites.

1.1.2.9. Kožne promene

Ikterus je pojava žute prebojenosti kože, beonjača i sluzokoža koja se javlja kod pacijenata sa terminalnom jetrinom bolešću u trenutku kada vrednosti serumskog bilirubina premaše vrednosti od 50 $\mu\text{mol/L}$. Rezultat je deponovanja bilirubina u rastresitom vezivnom tkivu kože i sluzokoža. Pojava zelenkaste-biliverdinske prebojenosti javlja se u dugotrajnimolestazama, pre svega kod primarne biljarne ciroze ili primarnog sklerozirajućeg holangitisa. Spider nevusi (angiomi) su zvezdasto izmenjene male arterije koje se mogu videti na koži grudnog koša, ali i u unutrašnjim organima-pleuri i plućima. Nastaju kao posledica endokrinog disbalansa. Palmarni eritem nastaje kao rezultat bogate mreže arterio-venskih anastomozak koje se viđaju na tenaru i hipotenaru i na jagodicama prstiju.

Nokti cirotičnih bolesnika su takođe izmenjeni, a najpoznatije su transversalne blede linije poznate pod nazivom Muehrckeove linije a nastaju kao posledica hipoalbuminemije. Crvenilo lunula nastaje zbog arteriolarne hiperemije. Kontrakture Dupuytren su kontrakture palmarne fascije koje se viđaju češće u starijih pacijenata sa cirozom a njihova etiologija nije poznata. Maljavost tela je takođe izmenjena u cirozi. Maljavost grudi i aksila u muškaraca je smanjena a pubična je sličnija ženskom tipu.

1.1.2.10. Mišićno-koštane promene

Za pacijente u terminalnom stadijumu hroničnog oboljenja jetre karakterističan je progresivan gubitak mišićne mase što je rezultat kataboličkog metabolizma koji dominira. Slabost mišića prednjeg trbušnog zida karakteristična je za pacijente sa velikim ascitesom. Moguća je hernijacija kroz vlakna mišića rektusa abdominisa, ali i ruptura hernije koja može postati mesto ulaska infekcije u abdomen. Promene koštanog sistema se manifestuju pojavom periostitisa dugih kostiju i pojavom osteoporoze, što je najizraženije u hroničnimolestatskim bolestima.

1.1.2.11. Promene endokrinog sistema

U pacijenata sa terminalnom bolešću jetre javljaju se promene u endokrinom sistemu. Pojava feminizacije je rezultat hiperestrogenemije i prezentuje se pojavom ginekomastije, izmenom maljavosti, pojavom palmarnog eritema i *spider nevusa*. U koži, masnom tkivu,

mišićima i delom u kostima, dolazi do konverzije androgena u estrogene i njihovo delovanje je lokalno.

Hipogonadizam je čest u hemohromatozi, ali ne kao posledica direktno jetrinog oštećenja, već kao posledica taloženja gvožđa u hipotalamusu, hipofizi i testisima i njegovog direktnog štetnog dejstva na endokrina tkiva. Kod muškaraca se javlja atrofija testisa, smanjena koncentracija testosterona, smanjen libido i impotencija. U žena se javljaju infertilitet, dismenoreja i redukcija sekundarnih polnih karakteristika.

Pojava šećerne bolesti zapažena je u 15% pacijenata sa cirozom jetre a hipoglikemija i blaža intolerancija na glukozu oko 30-70% cirotičara. Dijabetes u cirozi treba lečiti dijetom i oralnim hipoglikemicima, a kada se dijagnostikuje nedostatak insulina i potreba za insulin-skom terapijom, treba posumnjati na dijabetes nezavisan od ciroze. U cirotičnih pacijenata ipak je najčešća rezistencija na insulin i hiperglukagonemija za razliku od dijabetesa u gojaz-nih gde je nivo glukagona nizak.

Povišeni nivoi paratireoidnog hormona posledica su hipovitaminoze vitamina D i sekundarnog hiperparatireodizma [76].

1.1.3. Etiološka klasifikacija ciroza i prognoza pojedinih formi ciroze jetre

Ciroza jetre je praktično zajednički naziv za veliku grupu etiološki raličitih oboljenja, čija je zajednička karakteristika upravo histološki entitet-premoštavajuća fibroza. Fibroza jetre i njene posledice jesu definitivni stadijum kojim se završava evolucija etiološki različitih oboljenja. Kliničke i patofiziološke reperkusije hroničnog oštećenja jetrinog parenhima su identične u širem smislu reči, i mogu se objediniti pojmom - terminalna bolest jetre, ali uklju-čuju i razlike koje potiču od etiološkog faktora. Ove razlike u određenoj meri doprinose i različitoj prognozi bolesti jer svaka od njih može imati posebne sistemske manifestacije i komplikacije specifične za bolest. U adultnoj populaciji etiološka podela ciroze jetre podra-zumeva nekoliko kategorija:

1. Ciroze jetre nastale na terenu hroničnih virusnih hepatitisa (hepatitis B virus, hepatitis C virus)
2. Ciroze jetre bilijarne etiologije: Primarna bilijarna ciroza i ciroza jetre nastala na terenu primarnog sklerozirajućeg holangitisa
3. Ciroze jetre nastale na terenu autoimunih hepatitisa
4. Alkoholna ciroza jetre
5. Ciroza jetre nastala na terenu nealkoholne masne degeneracije jetre

6. Ciroze jetre nastale na terenu toksičnih oštećenja jetre: lekovima, hemikalijama i biološkim toksinima
7. Ciroze jetre nastale na terenu metaboličkih bolesti: Wilsonove bolesti, hemohromatoze i alfa-1-antitripsin deficijencije
8. Kardijalna ciroza jetre
9. Ciroze jetre nastale na terenu udruženih hroničnih virusnih hepatitisa i alkoholne bolesti jetre
10. Ciroze jetre nastale na terenu udruženih hroničnih virusnih hepatitisa i nealkoholne masne degeneracije jetre
11. Ciroze jetre nastale na terenu parazitarne oboljenja jetre
12. Ciroze jetre nerazjašnjene geneze-kriptogene ciroze jetre

1.1.3.1. Primarna bilijarna ciroza

Primarna bilijarna ciroza (PBC) je hronična holestatska bolest jetre nepoznatog uzroka, koja se najčešće javlja u osoba ženskog pola, srednje životne dobi. Osnovna karakteristika oboljenja je hronična inflamacija bilijarnih vodova malog i srednjeg dijametra praćena nagomilavanjem inflamatornih ćelija i njihovih produkata što rezultuje nekrozom holangiocita. Klinički i biohemijski gledano, bolest se manifestuje hroničnim holestatskim sindromom a imunološki, prisustvom antimitohondrijalnih antitela i nešto ređe, antinuklearnim antitelima. Klinički jasna manifestacija jetrine bolesti u PBC-i, veoma dugo može izostati. Nije retkost da prođe i do deset godina do prve manifestacije simptoma, i to najčešće svraba po koži [77]. Ipak, u okviru deset godina između 66 i 83% razvije prepoznatljivu kliničku sliku, a samo 5% pacijenata je asimptomatsko i nakon 20 godina [78].

U nelečenih pacijenata progresija PBC od stadijuma I i II do ciroze se dešava u okviru 4-6 godina [79].

Skorašnja studija koja je pružavala dužinu preživljavanja u PBC pokazala je medijanu preživljavanja od 9 godina i 42% smrtnosti koje su bile posledica isključivo jetrine bolesti. Kao značajan prognostički marker u PBC izdvaja se nivo serumskog bilirubina. U pacijenata čije su vrednosti serumskog bilirubina prosečno iznosile 2 mg/dl preživljavanje je iznosilo prosečno 4 godine a u pacijenata sa prosečnom vrednošću 6 mg/dl preživljavanje je iznosilo 2 godine [80].

Pacijenti sa PBC imaju odličnu prognozu nakon transplantacije jetre; 75% pacijenata preživljava 5 godina a 95% pacijenata se vraća na posao. Antimitohondrijalna antitela (AMA) perzistiraju i nakon transplantacije ali je titar niži nego u pretransplantacionom peri-

odu. Histološki relaps se detektuje u oko 32% pacijenata [81]. Srećom, progresija bolesti je spora, i rekurenca ne predstavlja značajan klinički problem.

1.1.3.2. Primarni sklerozirajući holangitis

Primarni sklerozirajući holangitis (PSC) je kao i primarna bilijarna ciroza, hronična holestatska bolest jetre. Karakteriše se hroničnom inflamacijom intrahepatičnih i ekstrahepatičnih žučnih vodova. Hronična inflamacija zahvata veće žučne vodove a krajnji rezultat hronične inflamacije je njihov gubitak i obliteracija. Rezultat ovog hroniciteta je u krajnjem ishodu, bilijarna ciroza, jetrina insuficijencija i predispozicija za nastanak holangio-karcinoma.

Klinička prezentacija bolesti, slično PBC-i može izostati i 15-25% ne mora imati ni jedan simptom koji bi pobudio pažnju na oboljenje jetre. Neke skorašnje studije saopštavaju da je procenat asimptomatskih pacijenata i do 40%. U oko 30%-40% asimptomatskih pacijenata uprkos izostanku simptoma, mogu se naći uznapredovale histološke promene [82]. Prognostički gledano, medijana preživljavanja pacijenata koji su asimptomatski je oko 65-75% za 7-10 godina nasuprot 96% zdravih ispitanika. Helzberg i saradnici iznose istraživanje po kome asimptomatski period u PSC-u traje i do 37 meseci a 9 godina preživljava i do 75% ispitanika i to bez značajnih dekompenzacija bolesti u okviru 4,4 godine. Simptomatska faza prezentuje se svrabom kože i žuticom i nelagodnošću u trbuhu u oko 60% pacijenata [83, 84, 85].

Prognoza u transplantiranih pacijenata sa PSC-om je individualna. Saopštenja iz pojedinih centara govore o jednogodišnjem preživljavanju 97% transplantiranih i petogodišnjem između 83 i 88%. Rekurenca holangitisa, arterijska tromboza na graftu ili rano odbacivanje grafta najčešći su razlozi smrtnog ishoda u transplantiranih sa PSC-om [86].

1.1.3.3. Autoimuni hepatitis i ciroza jetre

Pod pojmom „autoimuni hepatitis“ podrazumevamo bar tri prepoznatljiva klinička i biohumoralna entiteta čija je zajednička karakteristika pojava autoantitela i hronična i nekontrolisana inflamatorna aktivnost u jetrinom parenhimu, koja kao krajnji rezultat ima nastanak ciroze jetre. Oboljenje se češće javlja u osoba ženskog pola (odnos muškarci-žene je 1:3), u osoba mlađe životne dobi, a udružen je sa velikim brojem drugih autoimunih oboljenja.

Tip1 se karakteriše pojavom pozitivnih antinuklearnih antitela (ANA) i antiglatkomišićnih antitela (SMA). Često su pridružena i pozitivna p-ANCA, anti aktinska antitela i anti-

tela na asijaloglikoproteinski receptor- anti-ASPGR antitela. Javlja se u adultnom periodu i neretko je udružen sa autoimunim tireoiditisom, ulceroznim kolitisom i Gravesovom bolešću.

Tip 2 pokazuje pozitivna anti LKM1 antitela i anti-ASGPR antitela, uglavnom se javlja u pedijatrijskom uzrastu i takođe može biti udružen sa brojnim autoimunim bolestima. Tip3 je kao i tip1 karakterističan za adultnu populaciju, prepoznaje se po pozitivnim antitelima na rastvorljivi jetrin antigen anti-SLA At, često udruženim sa pozitivnim SMA, ANA i anti ASGPR-At. Kao i tip 1 udružen je sa autoimunim bolestima štitaste žlezde i ulceroznim kolitisom. Lečeni pacijenti imaju desetogodišnje preživljavanje skoro 93%. Za autoimune hepatitis karakteristično je moguće „preklapanje“ sa drugim hroničnim jetrinim bolestima, kao što su PBC, PSC, autoimuni holangitis i hronični virusni hepatitis [87]. Što se prognoze tiče, poznato je da lečeni pacijenti imaju odlično desetogodišnje preživljavanje koje iznosi skoro 93%.

Transplantacija jetre je nezaobilazna kod dekompenzovanih pacijenata koji ne odgovaraju na kortikosteroidnu terapiju. U toku dve godine od transplantacije jetre može se detektovati nestanak autoantitela i hipergamaglobulinemije. Nakon transplantacije petogodišnje preživljavanje ima 83-92% a desetogodišnje 75%. Rekurentnu bolest ima oko 17% pacijenata i to uglavnom onih koji nisu dobijali adekvatnu imunosupresivnu terapiju [88]. Pojava *de novo* autoimunog hepatitisa nakon transplantacije jetre češća je kod dece [89].

1.1.3.4. Alkoholna bolest jetre

Alkoholna bolest jetre je značajan medicinski problem širom sveta. Epidemiološki podaci iz SAD obrađeni još 1988. godine potvrđuju da je 44% smrtnih ishoda od ciroze jetre rezultat upravo komplikacija etilične ciroze jetre. Hronično konzumiranje alkohola dovodi do oštećenja jetrinog parenhima koja se histološki mogu podeliti u tri kategorije: alkoholna steatoza jetre, alkoholni hepatitis i alkoholna ciroza jetre. Važna determinanta za nastanak alkoholne bolesti jetre je dužina konzumiranja alkohola, količina dnevnog unosa alkohola, vrsta alkoholnog pića i genetska predispozicija za nastanak alkoholne bolesti jetre [90].

Alkoholna steatoza jetre nastaje u 90% individua koje uzimaju dnevno oko 60 g alkohola ili čak manje od toga uprkos adekvatnoj ishrani [91]. Kontinuirano konzumiranje alkohola u količini od 40g dnevno povećava rizik od nastanka ciroze jetre za 34% [92].

Terminalni stadijum alkoholne ciroze jetre je indikacija za transplantaciju jetre. Nakon multidisciplinarnog pregleda pacijenta i psihijatrijske potvrde da apstinira od konzumiranja alkohola najmanje šest meseci pacijenta treba uvrstiti na listu potencijalnih recipijenata za transplantaciju jetre. Pridružene alkoholna kardioiomiopatija i alkoholna polineuro-

patija, moraju se dijagnostikovati odgovarajućim pregledima, jer obe bolesti, naročito srčana, povećavaju mortalitet transplantiranog. Ishod nakon transplantacije u pacijenata sa alkoholnom cirozom jetre je ohrabrujući; oko 80-85% pacijenata postiže petogodišnje preživljavanje [93]. Nižu stopu preživljavanja imaju pacijenti koji imaju udruženu alkoholnu bolest jetre i hronični hepatitis C [94]. Nakon transplantacije jetre oko 20-30% pacijenata relapsira u alkoholizmu, mada se ovi podaci moraju uzeti sa rezervom jer variraju od centra do centra [95].

1.1.3.5. Wilsonova bolest

Ovo je autozomno recesivni nasledni poremećaj metabolizma bakra koji prouzrokuje patološko nagomilavanje bakra u tkivima. Gen za Wilsonovu bolest detektovan je 1993. godine i nalazi se na hromozomu XIII i kodira ATP7B protein odgovoran za transport bakra. Osnovni klinički poremećaj u ovoj bolesti je smanjena bilijarna ekskrecija bakra, koja uzrokuje deponovanje bakra u jetri, rožnjači i mozgu, dok je intestinalna apsorpcija bakra identična zdravim osobama. Klinički gledano, Wilsonova bolest se može prezentovati u tri oblika:

1. Hronični hepatitis u Wilsonovoj bolesti
2. Ciroza jetre na terenu Wilsonove bolesti
3. Akutna fulminantna insuficijencija jetre uzrokovana Wilsonovom bolešću

Deponovanje bakra u moždanim strukturama izaziva, takođe, tri prepoznatljiva sindroma:

1. Sindrom bradikinezije, mišićnog rigiditeta i poremećaja kognicije uzrokovan proširenjem treće moždane komore, što se dokazuje MR-om.
2. Sindrom ataksije i tremora uzrokovan lezijama u talamusu.
3. Sindrom diskinezije, dizatrije i moždanog organskog psihosindroma, što odgovara lezijama u bazalnim ganglijama (putamen i globus palidus).

Očna manifestacija prepoznatljiva za Wilsonovu bolest je pojava Kayser - Fleischer-ovog prstena, koja se manifestuje pojavom zlatno-smeđe prstenaste pigmentacije u rubu limbusa korneje. Prisutni su u skoro 95% pacijenata sa neurološkom simptomatologijom.

Psihijatrijske smetnje u Wilsonovoj bolesti pokazuju širok spektar poremećaja kao što su promena ličnosti, anksiozni poremećaji i psihoze.

Bubrežna funkcija u Wilsonovoj bolesti prezentuje se renalnom tubularnom acidozom, aminoacidurijom, urikozurijom, hiperfosfaturijom, a pojava Goodpasture-ovog sindroma može se javiti kao posledica dugogodišnjeg lečenja D-penicilaminom.

Skeletni sistem u pacijenata sa Wilsonovom bolešću karakteriše se pojavom osteopenije i osteoporoze a simptomatska osteoartropatija javlja se u 25-50% obolelih. Pojava intravaskularne hemolize zabeležena je u oko 15% slučajeva, često je tranzitorna, ali se u akutnom popuštanju jetre udruženom sa Wilsonovom bolešću može takode ispoljiti i kao fulminantna i povećati mortalitet [96].

Dijagoza se postavlja kada se utvrdi nizak nivo serumskog ceruloplazmina (što može izostati u oko 25% pacijenata), visok nivo serumskog bakra i povećanje urinarne ekskrecije bakra koja je u pacijenata sa Wilsonovom bolešću često veća od 100 µg/24h (normalne vrednosti su do 40 µg/24h). Prisustvo Kaiser-Fleischerovih prstenova i niskog nivoa serumskog ceruloplazmina je kriterijum dovoljan za dijagnozu.

U lečenju Wilsonove bolesti koristi se D-penicilamin koji vezujući bakar, olakšava njegovo transportovanje i izlučivanje urinom. Uz terapiju ovim lekom neophodno je davati piridoksin kojim se popunjava deficit ovog vitamina izazvan penicilaminom. Davanje cinka omogućava snižavanje intestinalne resorpcije bakra. Definitivna terapija je transplantacija jetre.

Prognoza Wilsonove bolesti, ukoliko se ne prepozna i ne leči je fatalna. U akutnoj insuficijenciji jetre u WB sa neurološkim simptomima prognoza je najlošija jer su promene u bazalnim gangijama ireverzibilne a propadanje jetrine funkcije fulminantno. Prognoza hroničnih formi u značajnoj meri zavisi od rane dijagnoze a u pretransplantacionoj eri beležen je visok mortalitet i pored primenjivane terapije [97]. Žutica, perzistiranje ascitesa, poremećaji koagulacije i povišeni nivoi aminotransferaza su loši prognostički pokazatelji [98]. U dece sa WB, INR veći od 1,5, serumski bilirubin veći od 100 µmol/L i serumski bakar veći od 12 µmol/L su zajedno prediktor loše prognoze i pokazatelj su neophodnosti lečenja transplantacijom jetre [99].

Posttransplantaciono preživljavanje pacijenata sa Wilsonovom bolešću je dobro. U slučajevima hronične uznapredovale bolesti jetre posttransplantaciona prognoza je bolja, a preživljavanje transplantacije je 90% dok je u formama fulminantne bolesti jetre preživljavanje je 73%. Prognoza neurološke bolesti u Wilsonovoj bolesti je neizvesna. Zabeleženi su slučajevi potpune restitucije neurološkog deficita za 3-4 meseca nakon transplantacije, ali i slučajevi progresije, naročito ekstrapiramidne simptomatologije [100].

1.1.3.6. Hemohromatoza

Ovo je nasledna, autozomno recesivna bolest, koja u osnovi ima poremećaj metabolizma gvožđa. Poznata je od XIX veka, kada je prvi put opisana u francuskoj literaturi. Dva-

deset pet godina kasnije ova bolest se pojavljuje u tekstovima dr von Recklinhausena pod nazivom „hemohromatoza“. Rano dijagnostikovana i pravilno lečena, omogućava pacijentu da proživi normalan životni vek. Osnovni poremećaj je poremećaj regulacije resorpcije gvožđa u intestinalnom traktu i pored toga poremećaj retikuloendotelne depozicije gvožđa. Kako je jetra najznačajniji primalac resorbovanog gvožđa, uvek je i zahvaćena bolešću [101].

Autozomno recesivnu bolest koja je poznata i kao primarna hemohromatoza, treba razlikovati od sindroma stečenog opterećenja gvožđem [102]. Primarnu hemohromatozu možemo otkriti u ranom detinjstvu u asimptomatskoj fazi bolesti testiranjem bliskih rođaka obolelog i genetskim ispitivanjem. U adultnoj populaciji bolest se otkriva najčešće u četvrtoj ili petoj deceniji života, kada može biti i sa prisutnim, jasno ispoljenim simptomima. Rutinska analiza nivoa serumskog gvožđa, takođe, može biti prvi korak u otkrivanju bolesti [103].

U simptomatskoj fazi bolesti, najčešće kliničke manifestacije, koje indikuju makar rutinsku laboratorijsku obradu pacijenta su: osećaj umora, letargije, bolovi u trbuhu, gubitak potencije i libida u osoba muškog pola [104].

Kliničkim pregledom može se otkriti hepatomegalija, a u poodmaklim slučajevima bolesti, otkriva se splenomegalija, ikterus ascites i periferni edemi. Sa pojavom ciroze pojavljuje i šećerna bolest, koja se ranim otkrivanjem jetrine bolesti može prevenirati. Često se viđa bronzana prebojenost kože u pacijenata sa uznapredovalom bolešću. Depozicija gvožđa u pankreasu i testisima dovodi do pomentih promena u endokrinom statusu pacijenta.

Dijagnostički kriterijum za naslednu hemohromatozu je pored kliničkih simptoma i znakova koji mogu proći i nezapaženo, trijas biohemijskih vrednosti: povišen nivo serumskog gvožđa, povišeni nivoi feritina i, takođe, dvostruko ili višestruko povećanje zasićenja transferina. Histološki gledano, najpreciznije bi bilo dijagnozu postaviti merenjem koncentracije gvožđa u suvom ostatku jetre. Ova koncentracija bi trebala da bude dvostruka ili veća od normalne za određeni pol i uzrast da bi se dijagnoza postavila. Hemohromatoza se leči venepunkcijom jedne doze pune krvi (500 mL) nedeljno, koja je često dovoljna da kontroliše bolest. Mlađi pacijenti mogu podneti i 2-3 venepunkcije nedeljno. Kada se postigne terapijski odgovor koji podrazumeva da nivo serumskog feritina padne na vrednosti niže od 50 ng/ml a zasićenje transferina na manje od 50%, venepunkcije treba praktikovati svaka tri meseca. Kod osoba koje ne podnose venepunkciju ili su srčani bolesnici, daje se deferoksamin, helatni agens za gvožđe. Definitivno lečenje pacijenata sa formiranom cirozom i terminalnom jetrinom insuficijencijom je transplantacija jetre. Posttransplantacioni ishod u pacijenata sa hemohromatozom nije zadovoljavajući. Smrtni ishod u ovih pacijenata povezan je sa kardijalnim komplikacijama nakon transplantacije i čestim infekcijama [105].

1.2. PORTNA HIPERTENZIJA

Portna hipertenzija je hemodinamska abnormalnost najčešće udružena sa cirozom jetre. Znatno ređe, pojavljuje se u nekim drugim oboljenjima jetre i nekim ekstrahepatičnim oboljenjima. Mnoge letalne komplikacije ciroze jetre uzrokovane su portnom hipertenzijom, a to su u prvom redu krvarenje iz varikoziteta jednjaka, hepatična encefalopatija, ascites, hepatorenalni sindrom, spontani bakterijski peritonitis i hepatopulmonalni sindrom. Prava patogeneza portne hipertenzije još uvek nije u potpunosti rasvetljena, i bavljenje ovim problemom u naučnom svetu pobuđuje veliko interesovanje.

1.2.1. Nastanak portne hipertenzije

Prema Omovom zakonu promena pritisak (P) u krvnim sudovima je funkcija uzajamnog dejstva protoka (Q) i vaskularne rezistencije (R):

$$P_1 - P_2 = Q \times R$$

Iz jednačine se može zaključiti da je promena u pritisku u krvnim sudovima, može nastati kao posledica promene intenziteta protoka i kao posledica promene vaskularne rezistencije, ili promene oba parametra. Vaskularna rezistencija se matematički može analizirati primenom Poiseuille-ovog zakona prema kome se ona izražava kao:

$$R = (8nL)/\pi r^4$$

pri čemu je n koeficijent viskoznosti, L debljina krvnog suda a r - radijus krvnog suda.

Jetra jeste glavno mesto rezistencije portnom protoku, ali sama za sebe nema ulogu u regulaciji portnog dotoka krvi. Ova uloga definisana je vaskularnom rezistencijom u nivou splanhničkog arteriolarnog sistema. Jetra je u mogućnosti da zahvaljujući bogatoj vaskularnoj mreži primi veliki volumen krvi potnim prilivom, a da promene u tom volumenu ne menjaju značajno portni pritisak. To znači da porast portnog priliva sam za sebe nije neophodan faktor za nastanak portne hipertenzije. Smatra se da je primarni i neophodni faktor za nastanak portne hipertenzije porast rezistencije u portnom protoku [106].

U cirozi jetre, histološke promene koje nastaju kao rezultat nodularne izmene jetrine arhitekture i fibroze tkiva, jesu razlog za povećanje vaskularne rezistencije i nastanak portne hipertenzije. Akumulacija fibroznog matriksa u Disse-ovim prostorima i gubitak fenestracije u endotelu sinusoida doprinose gubitku sposobnosti jetrine vaskulature da se prilagodi varijacijama protoka. Smatra se da je ova patološka transformacija inicijalni faktor pokretanja portne hipertenzije. U daljoj progresiji, nastanak fibroznih septi i regenerativnih nodula jasno

menja angioarhitekturu u jetrinom parenhimu, inicira trombozu malih portnih venula, što kao krajnju rezultantu ima porast hepatične rezistencije i progresiju portne hipertenzije [107].

Dinamčka komponenta u genezi porasta hepatične rezistencije definisana je modulacijom aktivnosti kontraktilnih struktura u jetri, koje reaguju na endogene vazoaktivne supstance. U normalnoj jetri sposobnost sinusoida da se kontrahuju je očuvana, zahvaljujući stelatnim ćelijama [108].

Nekoliko vazokonstriktornih i vazodilataornih supstanci ima ulogu u modifikaciji hepatične vaskularne rezistencije. Neke od ovih supstanci sintetišu se parakrinim modelom u samoj jetri (azot oksid-NO, prostaciklin, endotelin, lokalno produkovani angiotenzin II, tromboksan i leukotrijeni) a neke supstance do jetre dolaze putem sistemske cirkulacije i to su cirkulišući angiotenzin II, vazopresin, norepinefrin). Nije sasvim poznato koja od navedenih supstanci ima najznačajniju ulogu u remodelovanju hepatične vaskularne rezistencije, ali je jasno da u cirozi postoji značajan disbalans između produkcije vazodilataora i vazokonstriktora, koja se karakteriše preovladavanjem vazokonstriktorne aktivnosti. Odgovor na vazodilatorne supstance u cirozi je defektan. Pored toga, značajna je i činjenica da mnogi vazokonstriktori imaju podsticajni uticaj na fibrogezu, što dodatno doprinosi povećanju vaskularnog tonusa unutar jetrine cirkulacije.

Devedesetih godina XX veka prvi put je objavljeno da azot-oksidi (NO) ima ulogu regulatora intrahepatične vaskularne rezistencije u normalnoj jetri [109].

U normalnoj jetri endotel sinusoida pojačano produkuje NO odgovarajući na pojačani intraportalni priliv, održavajući na taj način normalne vrednosti portnog pritiska i prilagođavajući se varijacijama pritiska. Nasuprot tome, u cirotičnoj jetri postoji endotelna disfunkcija koja se ogleda u insuficijenciji produkcije NO, što povećava portni pritisak [110, 111, 112].

S obzirom na nemogućnost cirotične jetre da se prilagodi promenama portnog priliva krvi, jasno je da će povećanje portnog priliva koje fiziološki nastaje nakon obroka, povećati i portni pritisak u obolelih [113].

Upravo ova saznanja doprinela su istraživanju mogućnosti da se u terapijske svrhe povećava bioraspoloživost NO u cirotičnih pacijenata, kako aplikacijom biološkim ogledom nastale sintetaze azot oksida u cirotičnu jetru, tako i administracijom za jetru selektivnog azot oksidnog donora [114, 115].

Mehanizam koji je odgovoran za insuficijenciju produkcije NO u cirozi još uvek nije sasvim prepoznat. Poznato je da je ekspresija azot oksid sintetaze normalna ili smanjena u cirotičnoj jetri, dok je aktivnost NO-sintetaze uvek smanjena. Neka istraživanja ukazuju da je

moć mehanizam nastanka ovih poremećaja defekt u proteosintezi na posttranslacionom nivou, na nivou protein-protein interreakcije i na nivou fosforilacije. Ove promene potvrđene su na animalnim modelima, ali istraživanja na ovom polju još uvek su aktuelna [116].

Sa druge strane, odgovor jetrine cirkulacije na NO je oštećen [117]. Mehanizam nastanka ove abnormalnosti u cirotičnoj jetri, takođe nije sasvim jasan, ali može uključivati pojačanu degradaciju NO pre delovanja na ciljne ćelije, kao i pojačanu produkciju superoksida u pojačanom oksidativnom stresu te abnormalnostima u nishodnoj regulaciji sinteze NO [118, 119].

Važan endogeni vazodilatator koji može uticati na remodelovanje intrahepatične rezistencije i time uticati na portni pritisak, je ugljen-monoksid. U cirotičnoj jetri evidentiran je porast ekspresije hemoksigenaze (enzim odgovoran za sintezu ugljen-monoksida) ali veza ove ekspresije sa patogeneom portne hipertenzije još uvek nije sasvim jasna [120].

Kontraktilni kapacitet u vaskulaturi jetre potpuno je očuvan u zdravoj jetri. Influks vazokonstriktora će izazvati porast intrahepatične vaskularne rezistencije i porast portnog pritiska. U cirotičnoj jetri postoji porast kako lokalne sinteze vazokonstriktornih supstanci, tako i nivoa cirkulišućih vazokonstriktornih agenasa. Takođe, evidentna je hiperreaktivnost jetrine vaskulature na vazokostriktorne agense, pojačana proliferacija miokontraktilnih ćelija i deficitarna sinteza vazodilatatora [121, 122].

1.2.2. Nastanak vaskularnih kolaterala

Nastanak vaskularnih kolaterala u portnoj hipertenziji je ključni patofiziološki stub nastanka ozbiljnih komplikacija kao što su krvarenje iz varikoziteta jednjaka i hepatična encefalopatija. Kolaterale nastaju kao posledica porasta pritiska u portnom sistemu, i mehanizam su dekompresije portne cirkulacije. Ova dekompresija je neefektivan kompenzatorni mehanizam, ne zato što kolaterale imaju veliku vaskularnu rezistenciju, nego zato što paralelno sa nastankom kolaterala raste i portni priliv koji održava portnu hipertenziju.

Nastanak kolateralne cirkulacije u portnoj hipertenziji potenciran je aktivnošću endotelnog faktora rasta koji aktivira angiogenezu. Na animalnim modelima blokiranje aktivnosti ovog faktora, redukuje angiogenezu za 50% [123]. Takođe, pojedine studije jasno pokazuju da su kolaterale u portnoj hipertenziji osetljive i na delovanje NO (azot-monoksida), i da je delovanje ovih faktora (azot monoksida i endotelnog faktora rasta) sinergističko, ne samo u nastanku kolaterala nego i u progresiji i održavanju portne hipertenzije [124].

Imajući u vidu da u teškoj portnoj hipertenziji oko 90% portalnog krvnog protoka može biti šantovano u kolateralnu krvnu mrežu, promene u vaskularnoj rezistenciji kolaterala mogu značajno modifikovati portni pritisak. Brojne studije pokazale su da kolateralni krvni sudovi poseduju receptore za vazopresin, endotelin, serotonin, i alfa i beta adrenergičke receptore i odgovaraju na delovanje NO vazodilatacijom [125].

Portnu hipertenziju karakteriše postojanje hiperdinamske cirkulacije. Hiperdinamska cirkulacija u portnoj hipertenziji je posledica dva patofiziološka fenomena: arterijske vazodilatacije i porasta volumena plazme [126].

U nastanku vazodilatacije u splahnničkom slivu ulogu igraju bar tri poznata faktora:

1. Porast koncentracije cirkulišućih vazodilatatora,
2. Porast endotelne produkcije lokalnih vazodilatatora,
3. Pad vaskularnog odgovora na endogene vazokonstriktore.

Među cirkulišućim vazodilatatorima je dosta proučavan glukagon. Za njega se smatra da je humoralni vazodilatator, koji ima važnu ulogu u nastanku splahnničke vazodilatacije u portnoj hipertenziji. Mnoge studije pokazuju da je nivo glukagona u plazmi povišen u cirozi. Hiperglukagonemija je rezultat delimično, i pada hepatičnog klirensa ovog hormona u insuficijentnoj ekskreciji jetre u cirozi, ali i pojačane sekrecije iz pankreatičnih alfa ćelija. Podaci koji potkrepljuju ulogu glukagona u nastanku splahnničke vazodilatacije bazirani su na studijama urađenim na animanlnim modelima, koje pokazuju da normalizacija nivoa glukagona u krvi redukuje splahnničku vazodilataciju i portni prilik. Međutim, ima i studija koje ne potvrđuju vezu između nivoa glukagona u krvi i nivoa splahnničke vazodilatacije.

Delovanje somatostatina i njegovih sintetskih analoga, na primer, u terapiji portne hipertenzije, kako neka skorija istaživanja potvrđuju, sasvim su nezavisna od nivoa glukagona u krvi i bazirana su na nezavisnom, delovanju leka, a ne na inhibiciji sekrecije glukagona [127].

Na ulogu lokalnog vazodilatatora, NO u portnoj hipertenziji, prvi put su ukazali Vallance i Moncada [128]. Dokazi o centralnoj ulozi NO u nastanku hiperdinamske cirkulacije u cirozi publikovani su u nekoliko studija koje jasno pokazuju da je nivo nitrata i nitrita, koji su degradacioni produkti NO u krvi cirotičnih pacijenata visok. Takođe, u eksperimentalnih životinja pokazan je porast produkcije NO u splahnničkom vaskularnom koritu [129]. Štaviše, inhibicija sinteze NO redukuje portni pritisak, nastanak portosistemskih šantova i delimično prevenira razvoj hiperdinamske cirkulacije. Neke studije na animalnim modelima, međutim, pokazuju da i pored modulacije nivoa NO u eksperimentalnim uslovima, nastaje

hiperdinamska cirkulacija. To ukazuje da NO nije jedini determinišući faktor u nastanku i posledicama hiperdinamske cirkulacije, već da postoje i drugi, još uvek nedovoljno poznati faktori uključeni u patogenezu hemodinamskih poremećaja u cirozi [130].

Još neki lokalni vazodilatatori učestvuju u nastanku splanhničke vazodilatacije u portnoj hipertenziji, u prvom redu prostaciklini, mada je broj dostupnih studija koje su proučavale ulogu prostaciklina u portnoj hipertenziji manji.

Poznato je da je sistemska i splanhnička produkcija prostaciklina povišena u portnoj hipertenziji i to je posledica pojačane ekspresije COX-1 i COX-2 receptora [131]. Blokada bilo koje od dve izo-forme receptora povećava odgovor splanhničke cirkulacije na vazokonstriktore, ali je efekat COX-2 blokade intenzivniji, pa se blokada ovih receptora smatra mogućim modulatorom hiperdinamske cirkulacije [132].

Važnu ulogu u nastanku i razvoju portne hipertenzije u cirozi ima i porast volumena plazme. Ovaj faktor ne deluje nezavisno nego udruženo i povezano sa artetrijskom vazodilatacijom, što stvara uslove za nastanak i održavanje hiperkinetske cirkulacije.

Rezimirano, patofiziološka kaskada u nastanku portne hipertenzije, podrazumeva inicijalni porast hepatične vaskularne rezistencije i porast potnog pritiska. Nadalje, nastaje poremećaj u splanhničkoj cirkulaciji koji se karakteriše vazodilatacijom, retencijom natrijuma i vode, porastom volumena plazme, koji je važan faktor za nastanak hepatorealnog sindroma i ascitesa. Raste portni priliv, koji dodatno pogoršava portnu hipertenziju i dolazi do stvaranja portosistemskih kolaterala, odgovornih za krvarenje iz varikoziteta jednjaka i nastanak hepatične encefalopatije.

Portni priliv u zdravu jetru u celini i bez otpora biva transportovan hepatičnim venama u sistemska cirkulaciju. U pacijenata sa cirozom jetre tek oko 13% portnog priliva premosti barijeru nastalu u cirotično izmenjenoj jetri [133]. Normalno se portna cirkulacija, odvija u uslovima niskog pritiska, neznatnog otpora, što omogućava brz i dinamičan prolazak krvi kroz jetru i adekvatnu perfuziju velike čelijske mase. Kada se pritisak u veni porte i njenim pritokama poveća ostvaruju se uslovi za nastajanje kolaterala. Postoje dve vrste kolateralne venske cirkulacije: 1. portno-potrna i 2. porto-sistemska. Portno-portna kolateralna venska cirkulacija odvija se u nivou gastričnih i omentalnih vena. Ove kolaterale su obično nedovoljne da naprave dekompresiju portnog sistema, pa se zato razvijaju porto-sistemske kolaterale i u njima inverzni, hepatofugalni protoci. Porto-sistemske kolaterale nastaju između:

1. leve gastrične vene (sistem v. *portae*) i paraezofagusnih vena (sistem donje šuplje vene)

2. neobliterisane umbilikalne vene ili periumbilikalnih vena (pritoka leve portne grane) i epigastričnih vena smeštenih u prednjem trbušnom zidu (sistem gornje i donje šuplje vene)
3. donje mezenterične vene (sistem *v. portae*) i donjih hemoroidalnih vena (sistem donje šuplje vene)
4. vene porte i lijenalne, suprarenalne i renalne vene, kada nastaju retroperitonealne kolaterale.

Portno-sistemske kolaterale u ezofago-gastričnoj spojnici rezultuju nastankom varikoziteta jednjaka. Klinički gledano, one su najznačajnije jer su posledice krvarenja iz ovih kolaterala najteže i signifikantno povezane sa mortalitetom obolelog. Anatomski gledano, postoje četiri sloja vena u jednjaku [134]:

1. Intraepitelne vene koje u toku endoskopije mogu pokazati „cherry red spots“ kao znake pretećeg krvarenja iz varikoziteta
2. Površne vene, koje se dreniraju preko vena većeg kalibra u dubljim slojevima zida
3. Duboke vene jednjaka
4. Perforantne grane - najdublje vene četvrtog sloja u adventicijalnom slivu.

1.3. ASCITES

Pod pojmom ascites, podrazumeva se prisustvo slobodne tečnosti unutar peritonealne duplje. Mnoga oboljenja su povezana sa nastankom slobodne tečne kolekcije intraperitonealno; kako oboljenja u kojima peritoneum nije zahvaćen patološkim procesom, tako i patološki procesi samog peritoneuma.

U prvu grupu oboljenja ubrajaju se bolesti povezane sa sinusoidalnom portnom hipertenzijom, hipoalbuminemijom, i drugim patološkim stanjima koja različitim mehanizmima prouzrokuju nastanak ascitesa. U ovu grupu oboljenja spadaju ovarijalne bolesti, miksedom, pankreatitis, hronična bubrežna insuficijencija, oboljenja limfnih sudova splanhničkog regiona.

U drugoj grupi oboljenja koja prouzrokuju nastanak ascitesa su oboljenja peritoneuma kao što su tuberkuloza, gljivični i granulomatozni peritonitis, primarni ili metastatski tumori peritoneuma, vaskulitisi, Whipple-ova bolest. U Evropi i SAD, među najčešćim uzrocima ascitesa jesu ciroze različitih etiologija [135].

Dijagnoza ascitesa je jednostavna i može se postaviti i samo kliničkim pregledom, kada je količina intraperitonealne tečnosti veća. Međutim, dijagnozu je mnogo teže postaviti fizikalnim pregledom, kada je volumen intraperitonealne tečnosti manji od 500 mL [136].

Veća količina ascitesa koja prouzrokuje značajnu abdominalnu distenziju klinički se lako prepoznaje, nekada samo inspekcijom, a nalaz perkutorno tmulog zvuka nad ascitesom lako potvrđuje dijagnozu. U rutinskoj praksi primena u prvom redu ehosonografije abdomena, a potom i kompjuterizovane tomografije i magnetne rezonance, lako otkrivaju i male količine ascitesa i korisne su metode za postavljanje dijagnoze. Internacionalni Ascites Klub daje preporuke za klasifikaciju ascitesa u tri gradusa [137]:

Gradus 1: Ascites koji je moguće detektovati samo ultrazvukom

Gradus 2: Umereno izražen ascites sa simetričnom distenzijom abdomena

Gradus 3: Veliki ascites sa napetim i značajno distendranim abdomenom

Primena endorektalnog i endovaginalnog ultrazvuka je senzitivna metoda za postavljanje dijagnoze ascitesa, čak i za detekciju količine manje od 50 mL. Uz pojavu cirotičnog ascitesa, pojavljuju se periferni edemi koji prate nastanak ascitesa, javljajući se paralelno sa njim a u terminalnom stadijumu jetrine bolesti, javljaju se praktično kod svih pacijenata. Približno 50% pacijenata sa kompenzovanom cirozom jetre će razviti ascites unutar 10 godina [138].

Nastanak ascitesa je i loš prognostički parametar, jer njegov nastanak i progresija koreliraju sa letalnim ishodom unutar 2 godine u 50% slučajeva. Masivni periferni edemi bez ascitesa se mogu videti u pacijenata sa teškom jetrinom insuficijencijom koji su podvrgnuti portokavalnom šantu. Hipoalbuminemija udružena sa porastom venskog pritiska u donjim ekstremitetima i konstrikcijom u slivu donje šuplje vene, kao i porast intraabdominalnog pritiska koji je posledica nagomilavanja intraperitonealne tečnosti, su faktori koji udruženo doprinose nastanku perifernih edema.

1.3.1. Karakteristike ascitesa u cirozi jetre

Ascitna tečnost u cirozi jetre je providna, svetlo žute boje. Ima karakteristike transudata sa koncentracijom proteina koja je manja od 2,5 g/dL i sa tek nekoliko ćelijskih elemenata. Populacija cirotičnih pacijenata je veoma heterogena pa su i biohemijske karakteristike ascitesa u određenoj meri različite. Vrednosti proteina u ascitesu se, tako, kreću od 0,5 g/dL

do 6 g/dL [139]. U oko 30% pacijenata sa cirozom jetre količina proteina u ascitesu je veća od 3g/dL [140].

Ascitna tečnost bez spontanog bakterijskog peritonitisa ima manje od 300-500 leukocita u 1 ml, mada u oko 15% slučajeva može se naći više od 500 leukocita a samo u 5% slučajeva i više od 1000 leukocita u 1 ml ascitne tečnosti [141, 142]. Više od 70 % leukocita su mononukleari. Nasuprot, u ascitesu sa spontanim bakterijskim peritonitisom, broj leukocita je uvek veći od 500 u mL ascitne tečnosti, a veoma često i veći od 2000 u mL, sa dominacijom polimorfonukleara od čak 70% [143]. Vrednost pH ascitne tečnosti i koncentracija laktata u ascitnoj tečnosti slična je istim parametrima u krvi. U ascitesu pacijenata sa spontanim bakterijskim peritonitisom, pH je značajno niži nego u krvi a koncentracija laktata je viša poređeno sa nivoom laktata u krvi [144].

U toku diuretske terapije, koncentracija proteina i leukocita raste, po principu relativnog porasta. Koncentracija eritrocita u cirotičnom ascitesu je obično manja od 1000/mL. Samo u 2% slučajeva cirotičnog ascitesa broj eritrocita u ml može biti i veći od 5000 [141]. U trećine pacijenata ovakav nalaz nastaje kao posledica krvarenja iz hepatocelularnog karcinoma, nastalog na terenu ciroze jetre. U ostale dve trećine slučajeva hemoragičnog ascitesa u cirozi, pravi razlog nije sasvim poznat, ali postoji pretpostavka da ovakav ascites može nastati kao posledica krvarenja iz limfnih sudova u abdomenu.

Koncentracija fibrinogena i plazminogena u ascitnoj tečnosti je niža, a koncentracija plazminogen aktivatora i fibrin degradacionih produkata je viša nego u plazmi [145].

Analiza ascitesa u cirozi ukazuje na aktivnu koagulaciju u intraperitonealnoj tečnosti, a produkti koji nastaju i na aktivnu primarnu i sekundarnu fibrinolizu, te u ovoj činjenici leži objašnjenje za rizik od nastajanja diseminovane intravaskularne koagulacije u pacijenata sa peritoneo-venskim šantom. Diseminovana intravaskularna koagulacija prepoznaje se po značajnom padu broja trombocita, povišenom INR-u, padu nivoa fibrinogena i povišenju koncentracije fibrin degradacionih produkata u plazmi. Ovi nalazi snažno potvrđuju značajnu prokoagulantnu aktivnost ascitne tečnosti [146, 147].

Pojava koagulopatije verifikovana je u 20-50% pacijenata sa peritoneo-venskim šantom. Još nekoliko supstanci verifikovanih u ascitnoj tečnosti u cirozi, kao što su tkivni tromboplastin, endotoksin i kolagen, takođe doprinose prokoagulantnoj prirodi ascitesa u cirozi.

Koncentracija interleukina je veoma visoka u ascitesu cirotičnog pacijenta, i to posebno IL-6, čija je koncentracija 100 puta viša nego u plazmi, što ukazuje i na intraabdominalnu sintezu interleukina.

Koncentracija tumor-necrosis faktora (TNF) je takođe viša u ascitnoj tečnosti nego u plazmi, ali ne u toj meri kao koncentracija IL-6. Za produkciju citokina mogli bi biti odgovorni aktivirani makrofagi u peritoneumu. Značajan porast proinflammatoryh citokina u ascitnoj tečnosti jedan je od pokazatelja razvoja spontanog bakterijskog peritonitisa u cirozi. Koncentracija leptina i vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) je takođe viša u ascitnoj tečnosti nego u plazmi [148].

1.3.2. Faktori uključeni u nastanak ascitesa u cirozi jetre

U nastanku ascitesa u cirozi jetre učestvuju brojni faktori, a patogeneza ascitesa je kompleksna. Odgovornost za nastanak ascitesa imaju brojne neurohumoralne, renalne i sistemske vaskularne abnormalnosti. Abnormalnosti koje doprinose nastanku ascitesa u cirozi jetre su:

1. portna hipertenzija
2. bubrežna retencija natrijuma
3. splanhnička arterijska vazodilatacija
4. sistemske vaskularne promene
5. porast splanhničke i hepatične produkcije limfe
6. hipoalbuminemija

Među pomenutim mehanizmima ključni su portna hipertenzija i bubrežna retencija natrijuma. U cirozi jetre verifikovane su i značajne vaskularne abnormalnosti naročito u uznapredovaloj i dekompenzovanoj bolesti. Za nastanak ascitesa u cirozi predominantu ulogu ima sinusoidna portna hipertenzija i njeni efekti na transsinusoidalnu razmenu tečnosti.

Razlike u anatomskim i funkcionalnim karakteristikama između hepatične i splanhničke vaskulature, mogle bi objasniti zašto ascites nastaje jedino u okolnostima sinusoidne portne hipertenzije. Hepatične sinusoide nemaju bazalnu membranu. Ograničavaju ih tri tipa ćelija: endotelne, Kupffer i stelatne ćelije (Ito ćelije). Najznačajnije komponente zida sinusoida su endotelne ćelije. Kupffer-ove ćelije takođe učestvuju u održavanju integriteta zida sinusoidnog kapilara, ali se one češće mogu naći u samom lumenu. Ito-ćelije se nalaze u Disse-ovom prostoru, između endotelnih ćelija i hepatocita. Endotel sinusoida je veoma porozan sa međućelijskim otvorima koji su dimenzija 100-500 nm, tako da mikrovili hepatocita često dosežu do lumena kapilara, kroz ove pukotine u zidu. Ovako porozna membrana propustljiva je za makromolekule, uključujući i proteine plazme. Ovakav koncept sinusoidne

membrane omogućava veoma blizak kontakt između krvi i hepatocita. Tečnost iz Disse-ovog prostora je u slobodnoj komunikaciji sa intersticijumom parenhima i ulazi u limfatike i centralnu venu kao jetrina limfa. Poroznost sinusoidnog zida objašnjava zašto je koncentracija proteina u hepatičnoj limfi 95% od koncentracije u plazmi [149].

Konstrikcija hepatičnih vena u eksperimentalnih životinja je često korišćen model da bi se proučili efekti sinusoidne portne hipertenzije na razmenu tečnosti kroz zid sinusoida. Porast pritiska u hepatičnim venama je gotovo potpuno prenešen retrogradno na hepatične sinusoidne bez učešća autoregulatornih mehanizama u jetri. Dramatičan porast pritiska u sinusoidama i poroznost njihovog zida, doprinose povećanoj filtraciji proteina iz sinusoida u Disse-ov prostor [150]. Porast sinusoidalnog pritiska indukuje porast hepatične limfne produkcije; za porast pritiska u kapilarima od 1mm Hg hepatična produkcija limfe povećava se za oko 60% [151]. Makroskopski gledano, dimenzije jetre se povećavaju, što je posledica ovih događanja.

Efekti portne hipertenzije vidljivi su i u domenu transvaskularne razmene tečnosti u splanhničkom sistemu. Strukturalne i mikrovaskularne karakteristike splanhičke vaskulature veoma se razlikuju od karakteristika sinusoidnih kapilara. Kao prvo, splanhička mikrovaskulatura je mnogo manje porozna od sinusoidne što se može objasniti prisustvom dobro definisane bazalne membrane. Fenestracije u zidu splanhičkih kapilara su nekoliko desetina puta manje nego u sinusoidnim kapilarima. U cirozi jetre uočen je fenomen kapilarizacije sinusoida što je publikovano u radovima Huet-a i saradnika. Ovi radovi pokazuju da su kapilari prisutni u marginalnim delovima regenerativnih nodula, a sinusoidi zauzimaju njihov centralni deo. Permeabilnost ovih kapilara je zbog njihove anatomske strukture značajno manja nego permeabilnost sinusoida [152].

Drugi važan momenat u nastanku ascitesa u cirotičnim pacijenata odnosi se na promene u splanhičkoj mikrovaskulaturi u cirotičnim pacijenata. Postoje dokazi o izostanku autoregulacije kapilarnog pritiska i kapilarnog koeficijenta filtracije u intestinalnoj mikrocirkulaciji. Portna hipertenzija u cirotičnim pacijenata i na animalnim modelima eksperimentalne ciroze nije udružena sa porastom splanhičke vaskularne rezistencije nego naprotiv, splanhičke vazodilatacije [153].

Porast portnog venskog pritiska i arterijskog dotoka u splanhičkoj mikrocirkulaciji udružen je sa porastom splanhičkog mikrovaskularnog hidrostatskog pritiska i porastom permeabilnosti, i objašnjava nastanak edema u zidu krvnih sudova i edem seroze. Dokazano je zadebljanje jejunalnog peritoneuma u cirotičnim pacijenata u poređenju sa kontrolnom populacijom [154].

U cirotičnih pacijenata evidentan je i porast protoka limfe u ductusu thoracicusu, koji iznosi i do 8-9 l/24 h, bez obzira na to da li ima ascitesa ili ne [155]. Ovakvo povećanje limfnog protoka prati i uvećanje *d. thoracicus* i porast dukalnog pritiska. Broj, veličina i debljina limfnih sudova u hilusu jetre, kao i broj i veličina limfnih sudova intestinuma i mezenterijuma su značajno povećani u cirotičnih pacijenata. Ascites u cirozi nastaje verovatno iz oba (hepatičnog i splanhničkog) limfnog korita [156].

Sistemske vaskularne abnormalnosti u cirotičnih pacijenata su prepoznatljive po padu sistemske vaskularne rezistencije, sniženom krvnom pritisku, povišenom srčanom indeksu i aktiviranju vazokonstriktora i antinatriuretičkog sistema (sistem rennin-angiotenzin-aldosteron, simpatički nervni sistem i antidiuretički hormon). Hemodinamski status cirotičnog pacijenta može se definisati postojanjem hiperdinamske cirkulacije koja se kroz vreme i evoluciju bolesti pogoršava. Osnovna promena u distribuciji volumena je splanhnička vazodilatacija nasuprot vaskularnom koritu bubrega, mozga, kože i mišića koji su u vazokonstrikciji. Za postojanje ove hiperdinamske cirkulacije u splanhničkom koritu optužuju se vazodilatatorne supstance. U prvom redu azot-oksidi (NO), glukagon i prostaglandini, ali se kao vazodilatatori ni agensi uključuju i žučne soli, adenozin i faktor aktivacije trombocita [157].

1.3.3. Abnormalnosti bubrežne funkcije u pacijenata sa cirozom jetre i ascitesom

Bubrežna retencija natrijuma je najčešća abnormalnost bubrežne funkcije u cirotičnih pacijenata. Retencija natrijuma je ujedno i najraniji poremećaj bubrežne funkcije u cirotičnih pacijenata i uzrok je nastanka ascitesa. Bubrežni tubuli imaju patološki povećanu reapsorpciju natrijuma, iako koncentracija natrijuma u filtratu može biti normalna. Paralelno sa retencijom natrijuma u cirozi, dolazi i do retencije još i veće količine vode što za posledicu ima zadržavanje volumena u ekstracelularnom prostoru i ekspanzije tečnosti u intersticijumu. Posledica ovakvih reapsorpcionih poremećaja na nivou bubrega je pojava dilucione hiponatriemije koja je definisana kada je koncentracija serumskog natrijuma niža od 130 mmol/L. Diluciona hiponatrijemija je česta u pacijenata sa cirozom jetre i ascitesom i prevalenca njenog pojavljivanja u bolnički lečenih pacijenata je oko 35%. U nekih pacijenata sa cirozom i ascitesom povećana količina telesne vode ima svoj uzrok u povećanoj reapsorpciji vode unete ishranom, pa je i ovakav mehanizam odgovoran za hiponatremiju i hipoosmolalnost, dilucionog tipa. Hipoosmolarno stanje u pacijenata sa cirozom i ascitesom može proći asimptomatski ali i sa izražnom simptomatologijom koja se prepoznaje po opštoj slabosti, letargiji, mučnini, povraćanju, glavobolji, smetnjama koncentracije i pojavom konvulzija [158].

Povećana retencija vode u cirotičnim pacijenata se objašnjava sniženom dostavom filtrata u ulazni krak Henleove petlje, koja je dilucioni deo nefrona, smanjenom bubrežnom sintezom prostaglandina i povećanim lučenjem antidiuretskog hormona (ADH).

1.3.4. "Forward" teorija nastanka ascitesa

Najprihvaćenija teorija o načinu povezivanja ovih patoloških promena je „forward“ teorija, koja se zasniva na hipotezi da je periferna arterijska vazodilatacija osnovni razlog bubrežne disfunkcije u cirozi. Početna karika u lancu je portna hipertenzija i splanhnička vazodilatacija koja izaziva porast splanhničkog kapilarnog pritiska i permeabilnosti. Porast koeficijenta filtracije dovodi do pojačanog stvaranja limfe, koja se u stadijumima umerene portne hipertenzije može mobilisati limfnim sistemom. Sa napredovanjem portne hipertenzije mogućnosti da se povraćajem limfe kompenzuje splanhnička vazodilatacija su nedovoljne, pa se kao kompenzatorni mehanizam uključuje sistem renin-angiotenzin-aldosteron i simpatikus. Pojačava se aktivnost antidiuretskog hormona, pa dolazi do pojačane retencije natrijuma i vode pa se otvara „začarani krug“ produkcije ascitesa.

1.3.5. Klinička klasifikacija ascitesa

Klinički i laboratorijski pokazatelji kao i odgovor na diuretsku terapiju, određuju klasifikaciju ascitesa u dve osnovne kategorije: nekomplikovani i komplikovani (problematični) ascites. Ova podela napravljena je prema nekoliko važnih pokazatelja mogućnosti kontrole i lečenja ascitesa u cirozi jetre.

U nekomplikovanom ascitesu prisutna je manja količina slobodne tečnosti u abdomenu, nema manifestne hepatične encefalopatije, natriureza je veća od 20 mmol/dan, nivo serumskog natrijuma je veći od 130 mmol/L, nivo serumskog albumina je veći od 35 g/L, serumski kreatinin je niži od 1,5 mg/dL, nivo serumskog kalijuma je između 3,6 i 4,9 mmol/L a diuretska terapija je dovoljna za kontrolu bolesti.

Komplikovani (problematični) ascites karakteriše se napetošću prednjeg trbušnog zida zbog prisustva velike količine slobodne tečnosti u abdomenu, prisustvom manifestne hepatične encefalopatije, natriurezom manjom od 10 mmol/dan, nivoom serumskog natrijuma manjim od 130 mmol/L, nivoom serumskog albumina nižim od 35 g/L, porastom serumskog kreatinina preko 1,5 mg/dL, padom serumskog kalijuma ispod 3,5 mmol/L ili njegovim porastom preko 5 mmol/L, pri čemu diuretska terapija ne postiže kontrolu ascitesa [159].

1.3.5.1. Refraktarni ascites (RA)

Kao poseban klinički entitet u terminalnoj cirozi jetre izdvaja se refraktarni ascites. Refraktarni ascites je ascites u terminalnoj cirozi jetre koji se ne može evakuisati primenom maksimalne prihvatljive doze diuretika u kombinaciji sa ograničenjem unosa soli, ili se rano vraća nakon učinjene evakuacije abdominalnom paracentezom. Opisane su dve potkategorije refraktarnog ascitesa:

1. Refraktarni ascites koji je rezistentan na kombinaciju restrikcije unosa soli i intenziviranu diuretsku terapiju
2. Refraktarni ascites koji reaguje samo na doze diuretika koje u pacijenta izazivaju komplikacije diuretske terapije.

Učestalost refraktarnog ascitesa je 5-15%, a pravi razlog nastanka RA nije sasvim jasan. Iz kliničkog iskustva poznato je da RA ima veoma lošu prognozu i da je za njegovo lečenje često nedovoljna i primena TIPS-a i peritoneovenoskog šanta [138, 160].

Pretpostavljeni faktori koji bi mogli uticati na nastanak RA su: neadekvatna restrikcija soli u ishrani, ekstremno povišena reapsorpcija natrijuma u proksimalnim tubulima, hipovolemija, odsustvo perifernih edema, poremećaj srčane funkcije, kompresija portnih krvnih sudova, tromboza vene porte i propadanje bubrežne funkcije. Sa druge strane, za nastanak RA mogli bi se okriviti i neki faktori udruženi sa terapijom, kao što su: neadekvatna apsorpcija diuretika, primena neodgovarajućeg diuretika, neadekvatno doziranje diuretika i interakcija diuretika sa nekim lekovima kao što su nestereoidni antiinflamatorni lekovi ili aminoglikozidi.

1.3.5.2. Lečenje refraktarnog ascitesa

Uobičajena terapija u pacijenata sa refraktarnim ascitesom u svakodnevnoj kliničkoj praksi su abdominalne paracenteze velikog volumena. Međutim, veoma brzo nakon paracenteze, pacijenti se vraćaju sa relapsom velike količine slobodne tečnosti u abdomenu. Ordiniranjem intravenske infuzije albumina, nakon paracenteze produžava se period bez tegoba u nekih pacijenata. Ovaj tretman smatra se bezbednim, iako se paracentezom evakuiše više od 5 litara tečnosti, ali se ne preporučuje evakuaciona paracenteza češće od jedanput u toku dve nedelje čak i slučajevima kada pacijent nema adekvatnu urinarnu ekskreciju natrijuma.

Veoma uspešna metoda lečenja refraktarnog ascitesa je plasiranje TIPS-a. Ova metoda postiže regulaciju refraktarnog ascitesa u oko 90% slučajeva i u poređenju sa paracentezama velikog volumena pokazala je bolju uspešnost. Neke studije saopštavaju da TIPS u pacijenata sa refraktarnim ascitesom produžava preživljavanje [161].

Postavljanje peritoneovenskog šanta ne produžava preživljavanje niti smanjuje broj hospitalizacija a sve više se izbegava kao terapijska opcija u lečenju refraktarnog ascitesa zbog rizika od bakterijske infekcije i septicemije i pojave DIK-a [162].

Definitivna terapijska opcija za ove pacijente je transplantacija jetre i ove pacijente treba pripremati za ovu metodu lečenja.

1.3.6. Prognoza u pacijenata sa cirozom i ascitesom

Jedan od načina da se proceni prognoza u pacijenta sa terminalnim stadijum jetrine insuficijencije jeste i uključivanje prognostičke vrednosti parametara povezanih sa ascitesom i hiperdinamskom cirkulacijom u cirozi jetre. Prognostički pokazatelji loše prognoze u pacijenata sa ascitesom i cirozom jetre su:

1. Sistolni pritisak manji od 82 mmHg
2. Urinarna ekskrecija natrijuma manja od 1,5 mmol/24h
3. Glomerularna filtracija manja od 50 mL/min
4. Nivo norepinefrina u plazmi veći od 570 pg/mL
5. Loš nutritivni status pacijenta
6. Značajna hepatomegalija
7. Nivo serumskog albumina manji od 28 g/L

Korišćenjem ovih pokazatelja, olakšano je kliničko procenjivanje stanja pacijenta sa cirozom i ascitesom. Uključivanjem u razmatranje dužine preživljavanja i prognostičkih skorova kao što su CTP i MELD skor ima veliki značaj pre svega u modelovanju Liste potencijalnih recipijenata za transplantaciju jetre. Značaj ovakve analize je u smanjenju mortaliteta na Listi za transplantaciju jetre, koji se dobija popravljanjem kvaliteta određivanja prioriteta recipijenta.

1.3.7. Komplikacije prisustva veće količine ascitesa u pacijenata sa terminalnom cirozom

Velika količina slobodne tečnosti u abdomenu u pacijenata sa cirozom jetre sa sobom nosi i komplikacije od kojih neke mogu i životno da ugroze pacijenta sa cirozom jetre.

Ove komplikacije mogu se podeliti u nekoliko kategorija [163, 164]:

Mehaničke komplikacije	a. Otežano kretanje pacijenta b. Poremećaj respiratorne motorike - zbog hidrotoraksa ili elevacije dijafragme koja uzrokuje atelektaze c. Porast portnog venskog pritiska d. Kompresija krvnih sudova u abdomenu - kompresija renalne vene i donje šuplje vene e. Nastanak hernijacija prednjeg trbušnog zida f. Ruptura umbilikalne hernije g. Dislokacija abdominalnih organa h. Nastanak gastroezofagealnog refluksa
Bakterijske komplikacije	u prvom redu spontani bakterijski peritonitis
Metaboličke komplikacije	poremećaj metabolizma elektrolita, poremećaj metabolizma proteina, hepatična encefalopatija, hepatorenalni sindrom.

1.3.8. Lečenje ascitesa u cirozi jetre

Kontrola i lečenje ascitesa u cirozi jetre podrazumeva nekoliko koraka:

1. Restrikciju peroralnog unosa natrijuma
2. Diuretsku terapiju
3. Terapijsku paracentezu
4. Šantne operacije
5. Transplantaciju jetre

Restrikcija peroralnog unosa natrijuma je prvi korak u lečenju ascitesa u cirozi jetre. U pacijenata sa blagim ascitesom ova mera može biti i dovoljna za kontrolu nagomilavanja slobodne tečnosti u abdominalnoj duplji. Svaki gram soli unete hranom koji se ne izluči urinom, odgovoran je za retenciju oko 200 mL tečnosti. Preporučuje se dnevni unos od 40-60 mmol/24h. U težim oblicima bolesti ova mera može pomoći ali ne i kontrolisati bolest, pa je neophodna diuretska terapija [165].

Primena diuretika u cirozi jetre sa ascitesom indikovana je u nekoliko slučajeva; u pacijenata sa malom količinom ascitesa koja se ne može evakuisati abdominalnom paracentezom, u prevenciji ponovnog nakupljanja ascitesa nakon paracenteze, u lečenju pleuralnih izliva i edema sa ili bez prisustva ascitesa. Diuretike treba primeniti i u pacijenata koji dobro regulišu ascites dijetom sa ograničenim unosom natrijuma, ali ne mogu tolerisati ovakvu dijetu u dužem vremenskom periodu.

Najprimenjivaniji diuretici u terapiji ascitesa u cirozi su spironolakton i furosemid. Spironolakton je kompetitivni inhibitor aldosteronu na mestu vezivanja za njegov receptor u

epitelu sabirnih kanalića bubrega. Doza spironolaktona kreće se od 50 do 400 mg dnevno [166].

Furosemid je diuretik Henlejeve petlje i doze u kojima se ordinira u ascitesu kreću se od 20 do 160 mg dnevno. Kada se započinje diuretska terapija doze moraju biti niže (40 mg furosemida i 100 mg spironolaktona) a u odnosu na odgovor pacijenta doza se može i povećavati. Najpreciznije procenjivanje teraijskog odgovora postiže se merenjem telesne mase, volumena izlučenog urina i merenjem urinarne ekskrecije natrijuma. Često, ukoliko nema restrikcije natrijuma u ishrani, javlja se neuspeh diuretske terapije. Na ovakav ishod treba posumnjati ukoliko se ascites i telesna masa ne smanjuju a urinarna ekskrecija natrijuma je zadovoljavajuća. Na diuretsku terapiju reaguje skoro 90% a ostalih 10% ima komplikacije od uzimanja diuretika ili ne reaguje na diuretsku terapiju pa se u ovakvim slučajevima diuretici moraju obustaviti i preduzeti drugi terapijski modaliteti za kontrolu ascitesa u cirozi jetre.

Prateći kliničku podelu ascitesa na nekomplikovani i problematični postulirani su i principi lečenja pojedinih formi ascitesa. Bazična terapija nekomplikovanog ascitesa podrazumeva sledeće mere u lečenju:

1. Restrikcija peroralnog unosa soli na manje od 5g/24h
2. Restrikcija unosa vode na manje od 1500 ml dnevno
3. Intestinalna detoksikacija primenom laktuloze
4. Spironolakton 50-100 mg dnevno
5. Kontrola nivoa elektrolita
6. Suspstitucija nedostatka cinka
7. Balansiranje nivoa serumskih proteina

U komplikovanom, problematičnom acitesu indicovana je primena diuretske terapije i to kombinacije spironolaktona i furosemida u preporučenim dnevnim dozama.

Diuretska terapija nosi sa sobom i potencijalne neželjene efekte, koji se moraju prepoznati. Ova terpaija može provocirati hepatičnu encefalopatiju u 22-26% slučajeva, hiponatremiju u 40-50% slučajeva, azotemiju u 20-40% i hipokalemiju u oko 80% pacijenata [167].

Opisane komplikacije češće se javljaju u pacijenata koji su na kombinovanoj diuretskoj terapiji i u pacijenata u kojih se primenjuje veća doza diuretika. Hipokalemija u diuretskoj terapiji često ne reaguje na supstitucionu terapiju, a hipomagnezijemija je češća u starijih pacijenata, pa je indicovana supstitucija magnezijuma [168]. Prilikom uvođenja diuretika u terapiju neophodan je monitoring krvnog pritiska, jer je neželjeno dejstvo, naročito većih

doza i arterijska hipotenzija, koja može provocirati hepatorenalni sindrom i hepatičnu encefalopatiju.

U slučajevima izostanka efekta spironolaktona i furosemida i njihove kombinacije, preporučuje se primena osmotskih diuretika. U ovom pravcu indikovana je primena intraven-ske infuzije albumina koji podižu osmotski pritisak plazme, popravljaju protok kroz bubrege i stimulišu diurezu [169, 170]. Neophodno je prevenirati "prelazak" intravenski datih albumina u ascites, što se postiže ordiniranjem 100-200 ml plazma ekspandera pre infuzije albumina, i na taj način se preliminarno podiže onkotski pritisak plazme.

Primena manitola u obliku 10-20% rastvora, takođe, je indikovana u pravcu stimulisanja osmotske diureze. Podiže bubrežnu cirkulaciju i filtraciju ali se sam resorbuje i ne metaboliše, već u potpunosti izlučuje. Dominantni efekat manitola je izlučivanje vode a učinak na natriurezu je mali. Primena manitola je kontraindikovana u pacijenata sa bubrežnim popuštanjem.

Abdominalna paracenteza je sledeći korak koji je neophodno preduzeti kada pacijent ima veliki, napeti ascites koji se ne može kontrolisati primenom diuretske terapije. Kada se uradi po preporučenim pravilima, abdominalna paracenteza je retko praćena komplikacijama [171]. Abdominalna paracenteza je indikovana u slučajevima neadekvatnog odgovora na prethodnu terapiju, slučajevima velikog, napetog ascitesa praćenog komplikacijama, kada je urinarna ekskrecija natrijuma manja od 10 mmol/dan i kada je SAAG manji od 11 g/L. Pre nego da se pristupi abdominalnoj paracentezi neophodno je korigovati elektrolitne disbalanse, ordinirati intravenski albumine ili sveže zamrznutu plazmu, smanjiti diuretike 3-5 dana pre paracenteze (preporučuje se samo upotreba spironolaktona u dozi 50 mg 2-3 puta dnevno) [172, 173, 174].

Komplikacije abdominalne paracenteze su povezane češće sa paracentezama velikog volumena tečnosti (5l ili više) koja se evakuiše u jednom aktu i ponavljanih paracenteza. Evakuacija većih količina slobodne tečnosti dovodi do većeg gubitka proteina a među njima i komponenti komplementa koji su faktori odbrane od nastanka spontanog bakterijskog peritonitisa. Elektroliti se takođe gube u toku paracenteze velikog volumena, što može dovesti do poremećaja srčanog ritma i konvulzija.

Transjugularni portosistemski šant premoštava portnu venu prema hepatičnim čime signifikantno i brzo redukuje portokavalni gradijent pritiska. Uspeh se postiže u oko 90% pacijenta sa refrakternim ascitesom. Untar 1-3 meseca postiže se potpuna kontrola ascitesa nakon plasiranja šanta, ali ipak značajan broj pacijenata mora da nastavi diuretsku terapiju. U poređenju sa paracentezama velikog volumena TIPS pokazuje bolju dugoročnu kontrolu

ascitesa u pacijenata sa refrakternim ascitesom koji imaju relativno nizak MELD skor, prema nekim studijama produžava preživljavanje. Sa druge strane, negativna strana TIPS-a je pojava hepatične encefalopatije u oko 40% pacijenata [161].

Peritoneo-venski šant je, takođe, metoda koja „na duže staze“ može doprineti kontroli refrakternog ascitesa. Indikovani su slučajevima refrakternog ascitesa a iskustva sa ovim šantnim zahvatom nisu pokazala smanjenje broja hospitalizacija u pacijenata niti ima podataka o produžavanju preživljavanja. Neki autori osporavaju peritoneo-venski šant zbog potencijalno ozbiljnih komplikacija sa kojima je povezan a to su: bakterijske infekcije, kongestivna srčana insuficijencija, gastrointestinalno krvarenje i tromboza šanta. Prokoagulantna aktivnost ascitesa je razlog pojave DIK-a (diseminovane intravaskularne koagulacije) u pacijenata sa peritoneo-venskim šantom. Obzirom na ovakav broj komplikacija, njegova primena u lečenju refrakternog ascitesa je limitirana na manji broj dobro selektovanih pacijenata [175].

Najsigurnija metoda lečenja ascitesa u terminalnom stadijumu hroničnog oboljenja jetre je transplantacija jetre. Bez transplantacije, jednogodišnje preživljavanje pacijenata sa refraktarnim ascitesom je oko 25%, a bolju prognozu nakon transplantacije imaju pacijenti koji nisu razvili hepatorenalni sindrom.

1.4. SPONTANI BAKTERIJSKI PERITONITIS (SBP)

Spontani bakterijski peritonitis (SBP) je spontano novonastala infekcija prethodno sterilne ascitne tečnosti, bez dokazanog intraabdominalnog izvora infekcije [176]. Prevalenca SBP u cirotičnih pacijenata sa ascitesom lečenih u hospitalnim uslovima je između 10 i 30%. Često nastaje nakon abdominalne paracenteze, a u oko 8% slučajeva ne prethodi mu paracenteza. Nastanak SBP-a češći je u pacijenata sa teškim dekompenzacijama terminalne hronične bolesti jetre. Dijagnoza SBP-a smatra se izvesnom kada je broj polimorfonukleara (PMN) veći od 250 ćelija u mililitru ascitne tečnosti u odsustvu intraabdominalnog uzroka infekcije.

Mikroorganizam koji je izazivač SBP-a, ne otkriva se u svim slučajevima SBP-a, već samo u oko 40% kultura ascitne tečnosti [177, 178]. Upravo zbog ove neizvesnosti u dokazivanju izazivača, danas se broj polimorfonukleara smatra najsenzitivnijim pokazateljem prisustva SBP, na šta ukazuju i skorašnje metaanalize Wonga i saradnika [179].

Prema sadržaju ascitne tečnosti u pogledu prisustva PMN i dokazivih bakterijskih infekcija, bakterijski peritonitisi se dele u nekoliko kategorija:

1. Kultura negativni neutrocitični ascites (CNNA): definiše se kada je kultura ascitesa negativna a broj PMN veći od 250 ćelija u mililitru ascitne tečnosti. Nekada se nakon određenog vremena kultura može izmeniti, postati pozitivna, što se objašnjava porastom broja bakterijskih kolonija, koje postaju dokazive. Ovakav tip bakterijskog peritonitisa imaju pacijenti sa teškom jetrinom bolešću i prognoza je identična kao u klasičnoj formi SBP-a.
2. Monomikrobna ne-neutrocitična bakterijska infekcija ascitesa (MNB) je varijanta SBP-a definisana pozitivnom kulturom ascitesa u kojoj se dokazuje jedan izazivač a broj PMN je manji od 250 ćelija u mililitru. Često su pacijenti iz ove populaciji u lakšem stadijumu jetrine bolesti a infestacija bakterijama ulazi u spontanu rezoluciju, i nije potrebna upotreba antibiotika.
3. Polimikrobna bakterijska infekcija: Karakteriše se prisustvom većeg broja dokazivih bakterijskih izazivača a broj PMN je manji od 250 ćelija u mililitru tečnosti. Nastaje kada se u toku paracenteze iglom povredi zid creva pa veliki broj različitih bakterija, stanovnika intestinalnog trakta, naseli peritonealnu duplju i inficira ascitnu tečnost. Leči se antibioticima širokog spektra ili kombinacijom antibiotika da bi se sprovedo lečenje Gram pozitivnih, Gram negativnih i anaerobnih mikroorganizama. Paracenteza se ponavlja za 48 sati da bi se potvrdio odgovor na terapiju.
4. Sekundarni bakterijski peritonitis; nastaje u prisustvu hiruški rešivog intraabdominalnog izvora infekcije. Prisutno je više od 250 ćelija u mililitru ascitne tečnosti.

Nekoliko studija dokumentuje eksponencijalni pad broja polimorfonukleara u mililitru ascitne tečnosti nakon inicijalne aplikacije antibiotika [180]. Ipak, aktuelne preporuke ne podržavaju ponavljanje abdominalne paracenteze u cilju dokazivanja redukcije broja polimorfonukleara u ascitesu, već se dovoljnim pokazateljem smatra kliničko praćenje pacijenta i praćenje nivoa reakatanata inflamacije u krvi.

Kada je prvi put opisan, 1964. godine, spontani bakterijski peritonitis nosio je mortalitet u skoro 90% slučajeva [181]. Danas su pravovremena dijagnoza i odgovarajuća antibiotska terapija redukovali mortalitet na oko 20-30%. Stopa mortaliteta godinu dan nakon epizode SBP-a danas iznosi od 50-70% ali zavisi od rane dijagnoze i pravovremene terapije antibioticima [182].

1.4.1. Patogeneza spontanog bakterijskog peritonitisa

Kolonizacija bakterija u ascitnu tečnost je osnovni uslov za nastanak spontanog bakterijskog peritonitisa. Najčešći izazivači potiču iz familije gram-negativnih mikroorganizama koji naseljavaju crevnu sredinu. Nekoliko mehanizama može objasniti ovu pojavu. Prva teorija podrazumeva bakterijsku translokaciju, tj. proces prelaženja enteričnih bakterija iz lumena creva, kroz mukozu u mezenterične limfne noduse, limfatičnom cirkulacijom. Ova pojava je potencirana preteranim razmnožavanjem bakterija u lumenu creva i povećanjem permeabilnosti gastrointestinalnog trakta u novonastaloj splanhničkoj vazodilataciji koja je povezana sa portnom hipertenzijom. Splanhnička vazodilatacija jeste osnovna karakteristika novonastale hemodinamske promene u terminalnom stadijumu hroničnog oboljenja jetre. Postojeća vazodilatacija produžuje bakterijemiju, a prisustvo bakterijskih endotoksina i proinflamatornih citokina produbljuje vazodilataciju i tako se stvaraju uslovi za nastanak SBP-a. Produžena i potencirana vazodilatacija, opet, omogućava uslove za razvoj hepatorenalnog sindroma, pa se time prognoza ishoda u obolelog dramatično pogoršava [183].

Prema drugoj pretpostavci, infekcija ascitne tečnosti je posledica pada aktivnosti retikuloendotelne sistema u cirotičnim pacijenata, koja omogućava nesmetan prolazak normalno prisutne enteralne flore u portnu cirkulaciju i održavanje bakterijemije. Uzroci ne-enteričnog porekla ascitne infekcije mogu biti infekcije kože, respiratornog i urinarnog trakta, koje su potencirane opštim padom odbrambenih sposobnosti u cirotičnog pacijenta. Eksperimentalni dokazi potkrepljuju ove teorije. Dokazano je da na modelima cirotičnih eksperimentalnih životinja postoji nesmetana kolonizacija intestinalnih limfonodusa i sistemske cirkulacije bakterijama iz crevnog lumena [184].

Kojim god putem bakterija dospe u krvotok, ona ostaje u krvi cirotičnog pacijenta skoro dvostruko duže nego što bi se zadržala u krvi zdravog pojedinca. Razlog je deplecija imunskog odgovora u pacijeneta sa terminalnim stadijumom hroničnog oboljenja jetre. Prisustvo proteina iz klase imunoglobulina i opsonizujućih molekula u ascitnoj tečnosti, takođe utiče na nastanak SBP-a. Proučavanja nastanka spontanog bakterijskog peritonitisa u eksperimentalnih životinja pokazala su da u patogenezi SBP-a cirotičnih pacova učestvuje nekoliko faktora. Kao važan faktor ističe se pormećaj crevne flore i ekstremno bujanje gram-negativnih bakterija. Ovakve promene dokazane su upravo u jejunumu cirotičnih eksperimentalnih životinja.

Promene u permeabilnosti intestinalnog zida u cirotičnim pacijenata posledica su portne hipertenzije i, takođe, doprinose lakšoj migraciji bakterija transmuralnim putem. U

eksperimentalnih cirotičnih životinja sa ascitesom primećena je pojačana permeabilnost cekuma, koja se objašnjava edemom i inflamacijom submukoze [185].

Bakterijska translokacija je osnovni uslov za nastanak SBP-a. Ona je omogućena gore navedenim faktorima i direktno povezana sa stepenom jetrine insuficijencije. Dokazano je da su ovom komplikacijom najčešće pogođeni upravo pacijenti u terminalnom stadijumu ciroze. Incidenca SBP-a najviša je u grupi pacijenata koji su klasifikovani u C grupu prema Child-Pugh-ovoj skali [186].

Retikuloendotelni sistem u jetri predstavljen je Kupferovim ćelijama i njihovim preursorima, a njihova disfunkcija detektovana u cirozi, jeste odgovorna za pad odbrambenih sposobnosti u ovih pacijenata, koja doprinosi nastanku SBP-a [187, 188]. Nakon kontaminacije ascitne tečnosti bakterijama, važna je sposobnost same ascitne tečnosti da pokrene svoje obdrambene potencijale i onemogući uslove za razmnožavanje bakterija i razvoj peritonitisa. Odbrambena sposobnost ascitne tečnosti utiče na individualnu sklonost pacijenta da dobije spontani bakterijski peritonitis. Koncentracija proteina u ascitesu govori indirektno o ovom obdrambenom potencijalu jer su faktori odbrane-komponente komplemента i imunoglobulini, po svojoj strukturi proteinski molekuli. Niska koncentracija proteina u ascitesu, svakako niža od 10 g/L je prediktor nastanka SBP-a [189]. Oko 15% pacijenata u kojih je koncentracija proteina u ascitesu manja od 10 g/L dobija SBP, što je oko 7 puta veći rizik u odnosu na pacijente kod kojih je koncentracija proteina u ascitesu veća od 10 g/L [190].

Poremećaj hemotaksične leukocitne funkcije u cirotičnih pacijenata u terminalnom stadijumu bolesti doprinosi nastanku SBP-a. Nastanak ovakvog tipa poremećaja u njihovoj funkciji, smatra se posledicom deplecije detoksikacione funkcije jetre, koja omogućava da se u krvi cirotičnog pacijenta nesmetano pojave supstance koje su inhibitori hemotakse. Iako još uvek nema jasnih dokaza o pravoj prirodi ovih materija, izneta teorija je opšteprihvaćena. [191].

Većina autora ipak, podržava multifaktorijalnu prirodu nastanka SBP-a, koja objedinjuje ulogu svih pomenutih faktora; i porast intestinalne permeabilnosti, depleciju imunskog odgovora u pacijenta sa terminalnom bolešću jetre, ulogu proinflamatornih citokina u endotoksemiji i porast sinteze NO [192].

1.4.1.1. Faktori koji doprinose nastanku spontanog bakterijskog peritonitisa

Definisano je nekoliko faktora koji se okrivljuju kao doprinoseći nastanku SBP-a. Iako je svaki pacijent sasvim poseban i ima određene individualne potencijale, drugačije

komorbiditete i etiologiju terminalne jetrine bolesti, nekoliko stanja i patofizioloških okolnosti su u publikovanim studijama odvojeni kao predisponirajući za razvoj SBP-a.

1. Dokazana redukcija opsonizujuće aktivnosti ascitesa koja se prepoznaje po padu aktivnosti C3 komponente komplementa na vrednost nižu od 20 mg/dL
2. Niska koncentracija protein u ascitesu, naročito vrednost ispod 10 d/L
3. Disfunkcija polimorfonuklearnih leukocita
4. Teška jetrina insuficijencija koja se karakteriše povećanjem serumskog bilirubina na vrednost preko 60 $\mu\text{mol/L}$ i padom broja trombocita ispod 98000
5. Loš nutritivni status pacijenta
6. Krvarenje iz varikoziteta jednjaka i postavljanje balon tamponade nakon krvarenja
7. Stanje nakon šantnih operacija
8. Postojanje bakterijskih infekcija u organizmu i septičnog stanja [193, 194].

1.4.2. Klinička slika spontanog bakterijskog peritonitisa

Spontani bakterijski peritonitis se najčešće javlja u cirotičnih pacijenata sa velikim volumenom ascitesa. Svako povišenje telesne temperature preko 37,8°C mora biti detaljno ispitano. Povišena telesna temperatura može se diferencijalno dijagnostički gledano, javiti i u akutnom alkoholnom hepatitisu, ali je u pacijenata sa alkoholnim hepatitisom broj polimorfonukleara u ascitesu normalan.

Neophodne analize koje treba bez odlaganja uraditi su: kompletna krvna slika i leukocitarna formula, opšti pregled urina i urinokultura, biohemijski i mikrobiološki pregled ascitne tečnosti.

Pored opšte slabosti i povišene temperature u SBP-u javljaju se i abdominalni bolovi koji se po kvalitetu razlikuju od bolova u napetom, ascitesom distendiranom trbuhu. U najtežim slučajevima javlja se i paralitički ileus, hipotermija i hipotenzija i ovi simptomi su povezani sa veoma lošom prognozom. U oko 13% pacijenata simptomi SBP-a izostaju [195].

1.4.3. Dijagnoza i terapija spontanog bakterijskog peritonitisa

Nakon postavljanja sumnje na SBP, dijagnoza se potvrđuje analizom punktata ascitne tečnosti. Nalaz više od 250 polimorfonuklearnih leukocita u mililitru ascitne tečnosti je krite-

rijum za potvrdu dijagnoze. Nalaz manjeg broja PMN iziskuje mikrobiološku potvrdu, odnosno izolaciju bakterije u kulturi ascitesa.

Terapiju treba započeti odmah. Najefektivnija terapija SBP-a, sa potpunom rezolucijom u više od 90% slučajeva, jeste primena intravenskih cefalosporina, u prvom redu cefotaksima 2g intravenozno (i.v.) na svakih 12h ili treće generacije cefalosporinskih preparata kao što su ceftriakson (1-2g i.v. na 24h) i ceftazidima (1g i.v. na 12-24h) [196, 197]. Primena kombinacije amoksisicilina i klavulonske kiseline pokazala se jednako efikasnom kao i primena cefotaksima u lečenju SBP-a [198].

Pravovremena dijagnoza i promptna primena preporučenih antibiotika je odlučujuća u prognozi SBP-a. Glavni uzrok letalnog ishoda u SBP-u je nastanak i evolucija renalne disfunkcije, koja se može prevenirati i.v. aplikacijom albumina. Lošiju prognozu imaju pacijenti koji imaju visoke vrednosti bilirubina (veće od 4 mg/dL) i serumskog kreatinina (veće od 1 mg/dL), tako da je primena i.v. albumina u ovoj populaciji pacijenata naročito opravdana kao prevencija neželjenog ishoda [199].

Nakon dvodnevne intravenozne terapije preporučenim antibioticima, najčešće se postiže potpuni gubitak simptoma i znakova SBP-a i ponavljanje paracenteze u cilju dokazivanja pada broja PMN-a nije potrebno. Nakon ovog perioda se samo uz kliničke parametre poboljšanja, sa intravenoznih prelazi na oralne antibiotike. Ova terapijska strategija se pokazala jednako efikasnom kao i kontinuirana upotreba intravenskih antibiotika u dve studije koje su ispitivale lečenje SPB-a prvo intravenskim a potom peroralnim ciprofloksacinom [200, 201].

Ukupna dužina trajanja antibiotske terapije trebala bi da iznosi minimalno 5 dana. Studije koje su pratile rezoluciju SBP-a, prateći pad broja PMN-a u ascitnoj tečnosti ukazuju na potrebu za antibiotskom terapijom u trajanju od 8 dana, pa s obzirom na ove dokaze, verovatno bi ovaj period bio prihvatljiviji u kliničkoj praksi [202]. U pacijenata koji prežive epizodu SBP-a, rekurencija u prvih godinu dana je česta i iznosi skoro 70%. Ukoliko se profilaktički ordinira norfloksacin u dozi od 400 mg dnevno peroralno, smanjuje se verovatnoća rekurentnog SBP-a izazvanog gram negativnim bakterijama. Primena jedne nedeljne doze hinolonskih preprata je manje efektivna u prevenciji rekurencije SBP-a od norfloksacina i otvara mogućnost pojave hinolon-rezistentnih sojeva bakterija, izazivača SBP-a [203].

1.5. HEPATORENALNI SINDROM

Nastanak bubrežnog popuštanja u terminalnom stadijumu hroničnog oboljenja jetre koje nastaje na terenu histološki zdravih bubrega i nije posledica preegzistirajuće ili novo-

nastale bubrežne bolesti, označava nastanak jedinstvenog sindroma, poznatog kao hepatorenalni sindrom (HRS).

Hepatorenalni sindrom je funkcionalno, progresivno i reverzibilno oštećenje bubrežne funkcije praćeno oligurijom u pacijenata sa terminalnim stadijumom jetrinog oštećenja koji imaju portnu hipertenziju.

Bubrežno oštećenje je česta komplikacija u pacijenata sa uznapredovalom cirozom jetre. Skoro 80% hospitalizovanih pacijenata sa cirozom i ascitesom imaju poremećaj bubrežne funkcije koji nastaje na terenu vazokonstrikcije u bubregu i predisponira ih za nastanak hepatorenalnog sindroma [204]. Početak popuštanja bubrežne funkcije je loš prognostički znak, jer udružena insuficijencija jetrine i bubrežne funkcije pokreće lanac klinički nepremostivih patofizioloških zbivanja.

HRS je posledica cirkulatornih abnormalnosti nastalih u terminalnoj cirozi jetre, u prvom redu vazokonstrikcije u renalnoj cirkulaciji koja uzrokuje pad glomerularne filtracije [205, 206, 207].

Najznačajniji poremećaj u sistemske cirkulaciji je arterijska hipotenzija, koja značajno redukuje sistemske vaskularne rezistencije. Bubrežna funkcija je značajno narušena padom bubrežnog krvnog protoka. HRS predominantno nastaje u cirozi jetre ali, takođe, može nastati i u drugim tipovima ozbiljne jetrine bolesti, kao što je alkoholni hepatitis ili akutna insuficijencija jetre [208].

Patofiziološka osnova nastanka HRS-a jeste vazokonstrikcija u renalnoj cirkulaciji. Mehanizam vazokonstrikcije nije sasvim razjašnjen i verovatno je multifaktorijsan i povezan sa poremećajem aktivnosti vazoaktivnih materija i mehanizama. U sistemske cirkulaciji dominira značajna arterijska vazodilatacija, lokalizovana dominantno u splahnhičkom sistemu i povezana sa portnom hipertenzijom. Nasuprot tome, u bubrezima je prisutna značajna vazokonstrikcija. Ona se, po najšire prihvaćenoj teoriji, javlja kao posledica refleksnih mehanizama koji se uključuju u cilju održanja homeostaze i u situaciji opšte, sistemske vazodilatacije, posredovani renin-angiotenzin vazokonstriktornim mehanizmom i aktivacijom simpatičkog nervnog sistema [209]. Kao rezultat porasta aktivnosti vazokonstriktornog sistema, opada nivo bubrežne perfuzije, opada nivo glomerularne filtracije ali je tubularna funkcija očuvana. U ranoj fazi bolesti, bubrežna perfuzija je očuvana zahvaljujući reaktivnom porastu nivoa bubrežnih vazodilatatora, u prvom redu prostaglandina. Kasnije, renalna perfuzija ne može biti održana ovim mehanizmima, jer, kako se pretpostavlja, raste nivo produkcije i aktivnosti bubrežnih vazokonstriktora i/ili opada aktivnost bubrežnih vazodilatatora. Efekat aktivnost

vazokonstriktora nije usmeren samo na bubrežno vaskularno korito, nego se ovaj efekat uočava i u krvnom koritu ekstremiteta i mozga [210].

„Beg“ splahnhičke cirkulacije od efekta vazokonstriktora je uzrokovan, verovatno, dominacijom lokalne produkcije vazodilatatora. Ozbiljne skorašnje studije ukazuju na značajnu ulogu pada srčane funkcije u patogenezi HRS-a [211, 212].

Nastanak hepatorenalnog sindroma je povezan sa terminalnim stadijumom hroničnog oboljenja jetre, kada pacijenti imaju razvijene sve komplikacije ciroze, naročito obilan ascites. Najrizičniji faktori za nastanak hepatorenalnog sindroma su niska urinarna ekskrecija natrijuma i diluciona hiponatremija [213].

U nekim slučajevima za nastanak hepatorenalnog sindroma mogu se okriviti određeni precipitirajući faktori, ali on može nastati i spontano. Najčešći precipitirajući faktor za nastanak HRS-a su bakterijske infekcije, i to najčešće, spontani bakterijski peritonitis koji je u približno 20% slučajeva udružen sa HRS tipa 1, bez obzira na terapiju infekcija i rezoluciju nakon terapije [214]. Takođe, dobro je poznato da abdominalne paracenteze velikog volumena ascitesa mogu precipitirati nastanak HRS-a. Više od 15% pacijenata kojima je učinjena paracenteza velikog volumena ascitesa (više od 5 litara), bez primene plazma-ekspandera, dobija HRS.

Gastrointestinalna krvarenja su u oko 10% pacijenata okidači nastanka HRS-a. Ipak, neke epizode popuštanja bubrežne funkcije su rezultat akutne tubularne nekroze u masivnom digestivnom krvarenju i hipovolemičnom šoku, a ne pravi hepatorenalni sindrom [215, 216]. Nema jasnih dokaza o povezanosti primene diuretske terapije kao precipitirajućeg faktora za nastanak HRS-a. Takođe, nema jasnih dokaza o direktnoj linearnoj povezanosti između težine jetrine insuficijencije i portne hipertenzije i incidence nastanka HRS-a, iako je sasvim jasno da se HRS uobičajeno javlja u pacijenata sa terminalnim stadijumom oštećenja jetre i teškom portnom hipertenzijom [217].

1.5.1. Dijagnoza hepatorenalnog sindroma

Dijagnoza hepatorenalnog sindroma postavlja se u prvom redu na osnovu porasta azotnih produkata u krvi i pojave oligoanurije. Porast nivoa ureje i kreatinina u serumu može biti rapidan ili manje progresivan, sporiji. Na osnovu ovog kriterijuma HRS se klasifikuje u:

1. HRS tip 1, koji se naziva još i akutni tip i
2. HRS tip 2 koji se označava kao hronični HRS.

Za hepatorenalni sindrom tipa 1 karakterističan je porast nivoa kreatinina u serumu za više od 221 $\mu\text{mol/L}$ u poslednje 2 nedelje. Pacijenti kod kojih je ovaj porast manje progresivan, pripadaju grupi sa hepatorenalnim sindromom tipa 2. U okviru evolucije bubrežnog popuštanja u terminalnom stadijumu hroničnog oboljenja jetre, hepatorenalni sindrom tipa 2 može progredirati do hepatorenalnog sindroma tipa 1, naročito u slučaju pojave precipitirajućih faktora. Pacijenti sa HRS-om tipa 1 imaju veoma nizak nivo glomerularne filtracije, veoma često ispod 20 ml/min što prati nivo serumskog kreatinina od oko 356 $\mu\text{mol/L}$, za razliku od pacijenata sa HRS-om tipa 2 kod kojih je nivo serumskog kreatinina upola niži. Tako, pacijenti sa HRS-om tipa 1 imaju mnogo lošiju kratkoročnu prognozu i izvesniji letalni ishod [218].

Pacijenti sa HRS-om imaju niske nivoe serumskog natrijuma, uglavnom ispod 130 mmol/L. Ukoliko pacijenti imaju bubrežnu insuficijenciju u terminalnom stadijumu ciroze i nivo serumskog natrijuma veći od 135 mmol/L, treba razmotriti druge razloge za bubrežnu slabost i mogućnost prateće ili preegzistirajuće, neprepoznate bubrežne bolesti. Nivo serumskog kalijuma je umereno povišen, ređe se mogu detektovati ekstremne hiperkalijemije. I pored toga, nivo serumskog kalijuma se mora redovno pratiti, jer skokovi kalijuma u krvi mogu izazvati teške poremećaje srčanog ritma i biti razlog letalnog ishoda. Prisustvo metaboličke acidize nije često u HRS-u, sem u pacijenata koji imaju tešku infekciju ili sepsu.

Najšire prihvaćeni kriterijum za postavljanje dijagnoze HRS-a je dijagnostički kriterijum International Ascites Club-a. Veliki Kriterijumi za postavljanje dijagnoze podrazumevaju:

1. Prisustvo hronične ili akutne jetrine bolesti sa uznapredovalom insuficijencijom jetre i portnom hipertenzijom.
2. Niska glomerularna filtracija, koja se manifestuje porastom serumskog kreatinina za više od 132,6 $\mu\text{mol/L}$ za 24 h
3. Odsustvo šoka, sepse ili skorašnjeg lečenja nefrotoksičnim lekovima, odsustvo gastrointestinalnog gubitka tečnosti (povraćanjem ili dijarejom) ili renalnog gubitka tečnosti (više od 500 g/dan, za pacijente bez edema ili 1000 g/dan za pacijente sa edemima)
4. Odsustvo oporavka bubrežne funkcije (pad serumskog kreatinina za 132,6 $\mu\text{mol/L}$) uz primenu plazma ekspandera od 1,5 L dnevno i prateću diuretsku terapiju.
5. Proteinurija manja od 500 mg/dan i odsustvo ultrazvučnih dokaza za opstruktivnu uropatiju i parenhimsku bubrežnu bolest.

Dodatni kriterijumi za dijagnozu HRS-a su:

1. Volumen izlučenog urina manji od 500 ml/dan
2. Nivo urinarnog natrijuma manji od 10 mmol/L
3. Osmolarnost urina je veća od osmolarnosti plazme
4. U urinu je manje od 50 eritrocita
5. Koncentracija serumskog natrijuma je manja od 130 mmol/L [219]

Od 2007. godine prihvaćeni su i novi, remodelovani dijagnostički kriterijumi za HRS koji podrazumevaju prisustvo sledećih parametara [220]:

1. Dijagnostikovana ciroza jetre sa ascitesom
2. Nivo serumskog kreatinina veći od 133 μ mol/L
3. Nema pada serumskog kreatinina ispod 133 μ mol/L nakon dvodnevne terapije diureticima i reekspanzije volumena primenom albumina u dozi od 1g po kilogramu telesne mase
4. Odsustvo šoka
5. Odsustvo skorašnje primene nefrotoksičnih lekova
6. Odsustvo parenhimske bubrežne bolesti prezentovane proteinurijom većom od 500mg na dan, mikrohematurijom (više od 50 Er), i/ili druge bubrežne bolesti detektabilne ultrazvukom.

Funkcija kardiovaskularnog sistema u HRS-u je ozbiljno narušena. Uprkos aktivaciji homeostatskih, vazokonstriktornih mehanizama, sistemka vaskularna rezistencija je niska. Ejekciona frakcija može biti i uredna i snižena. Snižena ejekciona frakcija češća je u pacijenata sa alkoholnom genezom ciroze, što se objašnjava pratećom alkoholnom kardiomiopatijom. Arterijski krvni pritisak je uobičajeno nizak ali se te vrednosti održavaju stabilnim i pacijenti sa cirozom nemaju subjektivnih smetnji koje su inače uzrokovane aretrijskom hipotenzijom. Padovi krvnog pritiska ili nestabilnost krvnog pritiska u cirotičnog pacijenta mora da pobudi sumnju na septično stanje. Pojava edema pluća u pacijenata sa HRS-om je retkost i javlja se samo u populaciji pacijenata koji su agresivno tretirani plazma ekspanderima i imaju kardiomiopatiju.

1.5.2. Prognoza hepatorenalnog sindroma

Prognoza hepatorenalnog sindroma je veoma loša. Medijana preživljavanja pacijenata sa HRS-om tipa 1 je manje od 2 nedelje i to u manje od 10% hospitalizovanih pacijenata

[213]. Prosečno preživljavanje pacijenata sa HRS-om tipa 2 je približno 6 meseci [217]. Letalni ishod u ovih pacijenata nastupa kao posledica potpunog otkazivanja bubrežne funkcije, gastrointestinalnog krvarenja i progresije hepatične encefalopatije do hepatične kome. Regresija hepatorenalnog sindroma zabeležena je u oko 3-5% slučajeva ali ima studija koje pokazuju da je ovaj procenat 3-13%. Ona se dešava u pacijenata kod kojih se i jetrina funkcija počne da oporavlja. Transplantacija jetre je lečenje koje dovodi do oporavka bubrežne funkcije i praktično je jedino pouzdano lečenje hepatorenalnog sindroma [221].

1.5.3. Prevencija hepatorenalnog sindroma

Prevencija HRS-a podrazumeva intravensku primenu albumina u dozi od 1,5 g/kg TM odmah nakon postavljanja dijagnoze i potom 1 g/kg TM u narednih 48 sati, uz dodatak antibiotika. Ova terapijska kombinacija smanjuje rizik od nastanka HRS-a i smanjuje mortalitet u poređenju sa pacijentima koji su lečeni samo antibioticima [169].

Podrška primeni albumina leži u činjenici da se povećanjem efektivnog volumena plazme, što se najsigurnije postiže intravenskom primenom albumina, smanjuje aktivacija vazokonstriktornih mehanizama u bubregu. Cena humanih albumina je visoka i to je faktor koji značajno limitira njihovu primenu. Tako, neki autori smatraju da je moguće smanjiti dozu albumina u odnosu na preporučenu a dodati druge plazma ekspandere.

Jedna studija pokazuje da je primena pentoksifilina u dozi od 400 mg *per os* tri puta dnevno, u pacijenata sa teškim akutnim alkoholnim hepatitisom, doprinela smanjenju incidence nastanka HRS-a i takođe, smanjila mortalitet u kratkoročnom praćenju u odnosu na grupu pacijenata koja je dobijala placebo [222].

1.5.4. Terapija hepatorenalnog sindroma

Primena renalnih vazodilatatora kao što su dopamin i prostaglandinski analozi bili bi, patofiziološki gledano, logičan farmakološki odgovor na dešavanja u bubrežnoj cirkulaciji koja uvode u HRS. Međutim, njihovu širu primenu ograničavaju brojni neželjeni efekti. Primena blokatora endotelina i N-acetilcysteina nemaju dovoljnu podršku u studijama [223, 224].

Neke studije ipak pokazuju da je primena vazokonstriktornih agenasa kao što su vazopresin, ornipresin, terlipresin i noradrenalin ili kombinacija oralnog midodrina (α agonist) i oktreotida tokom 1-3 nedelje efektivna terapija HRS-a tipa 1. Dvanaest pilot studija koje su

uključile 176 pacijenata sa HRS-om (od toga 141 pacijent sa HRS-om tipa 1) potkrepljuju ovu tvrdnju [225, 226, 227, 228, 229, 230]. Pozitivan odgovor na terapiju pokazalo je 63,6% (112 pacijenata). U devet studija kao pozitivan odgovor uzet je pad serumskog kreatinina na vrednosti ispod 132,6 $\mu\text{mol/L}$. Retrospektivna studija u Francuskoj na 22 hospitalno lečena pacijenta pokazuje da je primena terlipresina i albumina doprinela oporavku bubrežne funkcije u 58% slučajeva [231].

Dve skoro završene randomizovane studije upoređivale su dve terapijske opcije u lečenju HRS-a; izolovanu primenu albumina i primenu albumina uz terlipresin u pacijenata sa HRS-om tipa 1. Ove studije potvrđuju superiornost kombinovane terapije. Pacijenti koji su dobijali kombinovanu terapiju pokazali su u signifikantno višem procentu slučajeva oporavak bubrežne funkcije a samim tim i signifikantno duže preživljavanje. Dve pilot studije su pokazale da je izolovano davanje samo terlipresina manje efikasno od kombinovanja ovog leka sa i.v. primenom albumina [229]. U odnosu na neželjena dejstva vazokonstriktora, terlipresin se pokazao superiorniji od drugih lekova, te ga i ovaj kvalitet odvaja od drugih lekova iz ove grupe. Ordiniranje terlipresina treba početi manjim dozama, od 0,5-1 mg/ 4-6h. Ako serumski kreatinin ne padne za 30% u okviru 3 dana, dozu treba dvostruko povećati. Maksimalna doza terlipresina nije definisana, ali je uglavnom prihvaćen stav, da ako pacijenti ne pokažu odgovor na 12 mg/dan, dozu ne treba dalje povećavati jer se odgovor ni na veće doze ne očekuje. Doza albumina kombinovana sa pomenutom dozom terlipresina je 1 mg po kilogramu telesne mase.

Tri pilot studije evaluirale su TIPS u HRS-u tipa 1 [232, 233]. U prvoj studiji, 14 pacijenata sa HRS-om tipa 1 i 17 sa refrakternim ascitesom tretirani su TIPS-om. Pacijenti sa bilirubinom većim od 256 $\mu\text{mol/L}$, Child-Pugh skorom većim od 12 ili hepatičnom encefalopatijom bili su isključeni iz studije. Jedanaest od 31 pacijenta dobili su *de novo* hepatičnu encefalopatiju ili pogoršali stanje prethodne. Tromesečno, 6-mesečno i 12-mesečno preživljavanje u pacijenata sa HRS tipa 1 bilo je između 20% i 64%. Slični zaključci pokazani su i u ostale dve studije, a dužina preživljavanja pacijenata sa HRS-om nakon TIPS-a se kretala od 6-30 meseci, pa je TIPS po rezultatima alternativno rešenje u odnosu na lečenje kombinacijom albumina i vazokonstriktora.

U novije vreme, objavljene su studije koje evaluiraju primenu MARS-a (Molecular Adsorbent Recirculating System) u pacijenata sa HRS-om tipa 1. Metoda je pokušaj uklanjanja „toksina“ kao što su tumor necrosis factor α , interleukin-6 i azot-oksida dijalizom. Male randomizovane studije pokazale su napredak u preživljavanju pacijenata sa HRS-om kod kojih je sproveden MARS [234, 235].

Za izvođenje validnijih zaključaka o efektivnosti metode, potrebne su veće studije, tako da će evaluacija ove metode biti tačnija u budućnosti.

Transplantacija jetre je terapija izbora za sve pacijente u terminalnom stadijumu hroničnog oboljenja jetre, uključujući i pacijente sa HRS-om tipa 1 i 2 [236].

Nakon transplantacije jetre u pacijenata sa HRS-om, bubrežna funkcija se oporavlja. Porast azotnih produkata nakon transplantacije pripisuje se nefrotoksičnom delovanju takrolimusa i ciklosporina, koji su obavezna imunosupresivna terapija nakon transplantacije. Pacijenti sa preegzistirajućim HRS-om su na većem riziku od ranog postransplantacionog mortaliteta u jedinici intenzivne nege od pacijenata bez poremećaja bubrežne funkcije. Dugoročno preživljavanje je ipak, i kod ovih pacijenata dobro i iznosi oko 60% u toku tri godine.

Pacijenti bez preegzistirajućeg HRS-a imaju trogodišnje preživljavanje od 70 do 80% [236]. Problem lečenja transplantacijom jetre je mala dostupnost ove složene metode lečenja, pa na žalost, mnogi pacijenti umiru od HRS-a u terminalnoj cirozi jetre, ne dočekavši transplantaciju.

Prema prethodno iznešenom, optimalna terapija HRS-a koja je dostupna u svim, i manjim centrima, je primena kombinovane terapije intravenskih albumina i vazokonstriktora.

1.6. HEPATIČNA ENCEFALOPATIJA

Jetrina insuficijencija se karakteriše ozbiljnim abnormalnostima moždane funkcije, koje se klinički različito manifestuju ali se objedinjuju nazivom hepatična encefalopatija (HE).

Hepatična encefalopatija je patofiziološki gledano poremećaj mentalnog stanja i kognitivnih funkcija u jetrinoj insuficijenciji. Neuropsihičke alteracije mogu se javiti i u akutnoj i u hroničnoj insuficijenciji jetre i mogu se prezentovati kao akutne, hronične ali i kao subkliničke. Nastala u akutnoj insuficijenciji jetre, hepatična encefalopatija je povezana sa visokim mortalitetom i neurološkim komplikacijama.

U pacijenata sa hroničnom insuficijencijom jetre pojava HE može biti precipitirana i ekstrahepatičkim faktorima kao što su: digestivno krvarenje, infekcije, plasiran TIPS, poremećaji ravnoteže elektrolita i opstipacija. Takođe, pridružene bolesti drugih organa i organskih sistema, septična stanja, vaskularna disfunkcija, dokazano pomažu nastanku cerebralne disfunkcije u hroničnoj bolesti jetre [237, 238].

1.6.1. Patogeneza hepatične encefalopatije

Nastanak hepatične encefalopatije je, u patofiziološkom smislu još uvek nedovoljno razjašnjen. Ipak, poznati su neki efekti jetrine insuficijencije na centralni nervni sistem. Prepoznate abnormalnosti CNS-a mogu se podeliti u nekoliko kategorija:

1. Poremećaj neurotransmisije
2. Oštećenje astrocita
3. Energetsko oštećenje mozga
4. Edem mozga
5. Atrofija mozga

Najznačajnije, u histološkom smislu je oštećenje astrocita. Smatra se da se sve promene u HE dešavaju upravo u ovoj ćeliji, i da su kliničke manifestacije encefalopatije posledica morfoloških promena na astrocitima i intereeakcije između astroglije i neurona, kao osnovne funkcionalne jedinice za generaciju fizioloških funkcija.

1.6.1.1. Oštećenje astrocita

Neuropatološke alteracije astrocita su detektovane histološki i manifestuju se pre svega bubrenjem astrocita. Mehanizam bubrenja astrocita povezan je sa metaboličkim promenama u mozgu obolelog od HE. Povećana koncentracija glutamina u mozgu dovodi do porasta intracelularne osmolarnosti u astrocitima ili može indukovati oštećenje mitohondrijalnog aparata, koje povećava ćelijsku permeabilnost [239]. Ove promene astrocita detektovane su u mnogim moždanim strukturama, pre svega u jedrima moždanog stable, kao što su *nucleus dentatus*, *nucleus lenticularis* i u diencefaličnim jedrima. Faktori koji precipitiraju HE, kao što su inflamacija, hiponatrijemija, uzimanje benzodijazepina upravo potenciraju bubrenje astrocita, nastanak edema mozga i posledične neurološke alteracije [240, 241]. Dokazi da je glutamin odgovoran za nastanak edema mozga leže u eksperimentima na animalnim modelima. Inhibicija glutamin-sintetaze kod eksperimentalnih životinja prevenirala je nastanak edema mozga.

Sve ove promene ozbiljno narušavaju integritet funkcionisanja u centralnom nervnom sistemu i doprinose pogoršanju prognoze obolelog. Nekoliko važnih mehanizama koji udruženo deluju uključeno je u nastanak HE a poremećaj neurotransmisije u hepatičnoj encef-

falopatiji dosta je proučavan, kako na animalnim modelima, tako i primenom imidžing metoda [242].

Hepatična encefalopatija je forma metaboličke encefalopaije u kojoj se najverovatnije javljaju smetnje u ekscitatornoj - glutamatergičkoj i inhibitornoj-GABAergičkoj neurotransmisiji [243, 244]. Dugogodišnja istraživanja patogeneze hepatične encefalopatije rezultovala su zaključkom da su za njen nastanak odgovorni toksini, koji nastaju u intestinalnom traktu, i „zaobilaze“ detoksikaciju u oštećenoj jetri. Dospevajući u sistemsku cirkulaciju u povećanoj koncentraciji, u mozgu remete procese neurotransmisije i dovode do encefalopatije.

Najbolje opisani neurotoksin koji precipitira hepatičnu encefalopatiju je amonijak. Fiziološki, on nastaje u intestinalnom traktu iz glutamina enzimskom reakcijom u enterocitima, ali ga proizvode i intestinalne bakterije razgradnjom proteinskih molekula unesenih hranom. Putem portne cirkulacije amonijak dospeva u jetru i neoštećena jetra ga u celini konvertuje u glutamine, pa na taj način sprečava njegov ulazak u sistemsku cirkulaciju [245]. Pored jetre, sposobnost uklanjanja amonijka iz sistemske cirkulacije, konverzijom u glutamine imaju i mišići. Kako je u pacijenata sa cirozom jetre mišićna masa često redukovana, ovaj kapacitet je, takođe, smanjen, što opet doprinosi hiperamonijemiji i potencira nastanak hepatične encefalopatije. Respiratorna alkalozu u pacijenata sa cirozom potencira reapsorpciju amonijum jona u tubulima, što takođe doprinosi hiperamonijemiji. Prisustvo porto-sistemskih kolaterala omogućava šantovanje potnog amonijaka u sistemsku cirkulaciju, a samim tim i u moždanu cirkulaciju. Ulazak amonijaka u cerebralnu cirkulaciju omogućen je postojanjem specifičnih transportnih - NH_4^+ kanala u hematoencefalnoj barijeri pa se nativni amonijak konvertuje u amonijum jon. Na račun ove povećane koncentracije amonijaka raste intracerebralna koncentracija glutamina za šta postoje dokazi izvedeni nakon magnetno rezonantne spektroskopije mozga [242].

Pored amonijaka, ulogu u nastanku HE imaju i druga hemijska jedinjenja, što je dokazano još ranih sedamdesetih godina XX veka na animalnim modelima. Masne kiseline (oktanoična kiselina), fenoli i merkaptani su pored amonijaka takođe potentni induktori HE. Mehanizmi kojima ova jedinjenja izazivaju cerebralnu disfunkciju nisu dovoljno jasni ali se pretpostavlja da merkaptani ometaju energetske procese u mitohondrijama neurona a oktanoična kiselina takođe, inhibira aktivnost Na-K ATP-aze [246]. Ova jedinjenja nastaju, takođe, u intestinalnom traktu delovanjem bakterijskih enzima na proteine.

1.6.1.2. Uloga inflamacije u nastanku hepatične encefalopatije

Novije teorije bazirane su na dokazima da je amonijak odgovoran ne samo za bubrenje astrocita, odnosno za nastanak citotoksičnog moždanog otoka, nego i za indukciju oksidativnog stresa [247, 248]. Analizirajući populaciju pacijenata koji su se hospitalno lečili od HE, nekoliko autora je zaključilo da je u ovoj populaciji pacijenata češće prisutna infekcija ili sepsa. To je pokrenulo i ozbiljnija razmatranja ove povezanosti. Merli i saradnici publikuju istraživanje o prisustvu kognitivnih poremećaja u cirotičnim pacijenata. Nalaze da su ovi poremećaji prisutni u 42% pacijenata bez infekcija, u 79% pacijenata sa infekcijom i u čak 90% pacijenata u sepsi [249].

Indukcija oksidativnog stresa i strvaranje aktivnih kiseoničnih vrsta u mozgu, pokrenuta deponovanjem amonijaka i prisustvom inflamatornih agenasa, pre svega proinflamatornih citokina IL-6 i TNF- α , pokreće kaskadu oštećenja astrocita koja su već opisana.

Kada se na već indukovanu nestabilnost u intraćelijskom metabolizmu i energetske procesima u astrocitima, nadoveže i hiponatremija koja dodatno pogoršava regulaciju osmolarnosti, sve karike u lancu bitne za nastanak ćelijskih oštećenja i ćelijskih funkcija su povezane [250, 251].

Studije na animalnim modelima potkrepljuju ova saznanja eksperimentalnim dokazima o pozitivnom delovanju antiinflamatornih agenasa na HE. U ovom svetlu ispitan je efekat anti TNF agenasa, COX-1 inhibitora i nesteroidnih antiinflamatornih lekova. Osnovni patofiziološki mehanizam koji ovo objašnjava je modulacija neuroinflamacije [252, 253].

1.6.2. Definicija i klasifikacija hepatične encefalopatije

Definiciju i klasifikaciju hepatične encefalopatije, 2002. god. daje radna grupa. Prema ovoj opšteprihvaćenoj definiciji hepatična encefalopatija (HE) se definiše kao „spektar neuropsihičkih abnormalnosti u pacijenata sa jetrinom disfunkcijom u odsustvu drugih poznatih oboljenja mozga“ [254]. Klasifikacija koja je ovom prilikom ustanovljena deli HE u tri grupe:

- Tip A: Encefalopatija udružena sa akutnom jetrinom insuficijencijom
- Tip B: Encefalopatija udružena sa portosistemskim by-pass-om bez hepatocelularne bolesti

- Tip C: Encefalopatija udružena sa cirozom jetre i portnom hipertenzijom ili portosistemskim šantom

1. Epizodna HE	a - precipitirana b - spontana c - rekurentna
2. Perzistentna HE	a - blaga b - teška c - zavisna od lekova
3. Minimalna HE	

HE se manifestuje sniženjem tenaciteta pažnje, poremećajima sna, poremećajem koordinacije pokreta, progresivnom letargijom koja napreduje do sopora i kome. Psihijatrijski simptomi koji se često viđaju su anksioznost i depresija.

Simptomi HE u početku mogu biti veoma diskretni a podatke o progresiji encefalopatije često nam daju ukućani obolelog koji primećuju izmene u ponašanju, slabu koncentraciju i rasuđivanje, zaboravnost, promene rukopisa. Sa napredovanjem jetrine insuficijencije javlja se hepatični fetor, tremor u karpometakarpalnim zglobovima opisan kao „flapping tremor“, psihomotorna agitacija, dezorijentacija, konfuzna stanja, otežan hod, tako da u ovom stanju pacijent ne može sam da se stara o sebi. Okidači nastanka manifestne HE i njene progresije mogu dehidracija, preteran unos proteina ishranom, elektrolitni disbalansi (naročito pad nivoa serumskog kalijuma), krvarenja (na prvom mestu krvarenja iz varikoziteta jednjaka), infekcije, bubrežna bolest, hipoksemija, komplikacije nakon transjugularnog portosistemskog šanta (TIPS), hiruške intervencije i uzimanje lekova koji su depresori cnetralnog nervnog sistema (barbiturati i benzodijazepini) [255]. Važno je takođe, znati da postoje stanja koja mogu „imitirati“ HE pa je neophodno dijagnostičkim procedurama isključiti: alkoholnu intoksikaciju, meningitis, hipoglikemijsku encefalopatiju, predoziranje sedativima, subduralni hematom i Wernicke-Korsakoff sindrom. U praksi, Tip B HE je redak. U tipu C hepatične encefalopatije simptomi napreduju sporo. U tipu A hepatične encefalopatije udružene sa akutnom insuficijencijom jetre, simptomi se pojavljuju brzo, progrediraju unutar par dana do kome, a mortalitet u ovoj grupi je visok. U ovoj grupi pacijenata sa HE smrtni ishod nastupa kao posledica hernijacije mozga uzrokovane edemom mozga i intrakranijalnom hipertenzijom [256].

Važno je, takođe, znati da postoje stanja koja mogu „imitirati“ HE pa je neophodno dijagnostičkim procedurama isključiti :

1. Metaboličke encefalopatije: hipoglikemiju, elektrolitne disbalanse, hipoksiju, azotemiju, ketoacidozu.
2. Toksične encefalopatije: akutnu alkoholnu encefalopatiju, hroničnu alkoholnu encefalopatiju i Wernicke-Korsakoff-ov sindrom, narkomaniju, trovanje teškim metalima.
3. Intrakranijalne lezije: subarahnoidalni, subduralni ili intracerebralni hematom, infarkt mozga, tumor mozga, absces mozga, meningitis, encefalitis, epilepsiju.
4. Neuropsihički poremećaji.

Gradiranje HE u kliničkoj praksi vrši se primenom West Haven kriterijuma koji mentalni status obolelog deli na četiri stepena i baziran je na nivou poremećaja svesti, intelektualnih funkcija i promena ličnosti [257].

- Stadijum 0: ne detektuju se abnormalnosti
- Stadijum I: laki poremećaj svesti, euforija ili anksioznost, pogoršanje tenaciteta pažnje
- Stadijum II: letargija, dezorijentacija u vremenu, očigledne promene ličnosti, neadekvatno ponašanje
- Stadijum III: somnolencija ili presopor ali sa odgovorom na draži, konfuzija, bizarno ponašanje, kompletna dezorijentacija
- Stadijum IV: koma

Za pacijente u stadijumu IV, adekvatnije je koristiti Glasgow coma skalu. Psihometrijsko testiranje pacijenata u terminalnoj insuficijenciji jetre se obavezno sprovodi radi objektivizacije stepena hepatične encefalopatije.

Najčešće korišćen test je test povezivanja brojeva-Number Connection Test (NCT) i merenje reaktivnog vremena na auditivne i vizuelne stimuluse. Postoje brojni drugi testovi kojima se dopunjuje status pacijenta i formira Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) i kojima se ispituje vizuelna percepcija, vizuelno-optička orijentacija i motorna reakcija, pažnja i funkcija pamćenja [258].

Elektroencefalografija (EEG) u pacijenata sa HE pokazuje promene koje se manifestuju bilateralnim sinhronim padom frekvencije i porastom amplitude talasa i gubitkom normalnog alfa ritma [259].

1.6.3. Faktori koji predisponiraju nastanak hepatične encefalopatije

Nastanak HE potpomognut je „okidačima“ koje je neophodno prepoznati i lečiti po prioritetu. Poznati uzroci precipitiranja HE mogu se podeliti u nekoliko grupa [260].

1. Povećana koncentracija protein u crevnom traktu (dijeta bogata proteinima u oko 7-10% pacijenata ili gastrointestinalno krvarenje u 25-30% slučajeva)
2. Povećan katabolizam proteina (deficit albumina, krvarenja, povišena temperatura, infekcija, hiperglukagonemija)
3. Ekscres u unosu alkohola, lekova, toksičnih supstanci i opstipacija u 10-18% slučajeva
4. Vezivanje za GABA receptore - primena benzodijazepina, barbiturata, fenotijazina, sedativa
5. Metabolički disbalansi - acidoza, laktatna acidoza, azotemija u 25-30% i hipoglikemija
6. Elektrolitni disbalansi - disbalansi natrijuma, kalijuma i magnezijuma
7. Cirkulatorni disbalansi - hipovolemija i hipoksija
8. Inhibicija sinteze ureje - diuretici u 25-30%

1.6.4. Prognoza hepatične encefalopatije

Različite forme hepatične encefalopatije imaju različitu prognozu. HE udružena sa akutnom insuficijencijom jetre je veoma loša. Letalni ishod izvestan je u 80-85% pacijenata i povezan sa brzinom progresije jetrine insuficijencije [261].

U endogenoj hepatičnoj komi (nastaloj zbog gubitka velike mase hepatocita) u takozvanoj akutnoj insuficijenciji na terenu hronične prognoza je nešto bolja nego u akutnoj insuficijenciji jetre, ali je i dalje veoma loša. Dostupni relevantni podaci ukazuju da je smrtnost među ovim pacijentima 20% u I stadijumu HE, 40-50% u II stadijumu HE, dok je u stadijumu IV, smrtnost 80-90%.

U egzogenoj hepatičnoj komi (nastalog zbog gubitka funkcije hepatocita) preživljavanje u stadijumu I HE iznosi 60-75%, u stadijumu II 30% i tek nekoliko pacijenata u stadijumu III i IV. Najbolju prognozu imaju pacijenti u stadijumu minimalne HE. Rano prepoznavanje hepatične encefalopatije poboljšava prognozu [262, 263].

1.6.5. Lečenje hepatične encefalopatije

Lečenje hepatične encefalopatije i poremećaja moždane funkcije koja je karakteriše praktično gledano znači lečenje jetrine insuficijencije. Dobra kontrola osnovne bolesti, u granicama mogućeg, prevenira nastanak i produbljivanje HE. Prvi korak u lečenju HE je eliminacija okidača HE i normalizacija jetrine funkcije. Ovo je naročito važno za akutnu insuficijenciju jetre, kada je u jedinici intenzivne nege neophodno kontinuirano praćenje pacijenta i korigovanje svih potencijalnih okidača HE. Veliki značaj ima normalizacija laboratorijskih parametara:

1. Regulisanje elektrolitnih disbalansa i acido-baznog statusa
2. Supstitucija cinka
3. Nadoknada volumena plazme

Sledeći važan korak u lečenju HE je lečenje i prevencija opstipacije, kojom se postiže uklanjanje toksina iz intestinalnog trakta a postiže se ponavljanim rektalnim klizmama. Ova procedura je naročito bitna nakon epizode akutnog digestivnog krvarenja, nakon koje se u crevnom traktu nagomilavaju azotna jedinjenja. Dobri rezultati se postižu klizmama koje su napravljene od 300 ml laktuloze i 1000 ml vode. Redukcija unosa proteina u HE mora biti sprovedena, a preporučen dnevni proteinski unos je 30 g/dan u manifestnoj HE, dok se u minimalnoj HE preporučuje manja restrikcija proteinskog unosa (40 g/dan). U stadijumima najteže HE (III i IV) optimalno je da se pacijenti hrane putem gastrične sonde ili intraven-skim rastvorima [264]. Optimalan kalorijski unos je 1800-2500 kcal, ili 30 kcal/kg TM, jer on obezbeđuje dovoljan unos masti i ugljenih hidrata.

U pravcu snižavanja crevne produkcije i apsorpcije amonijaka primenjuje se nekoliko lekova: laktuloza, antibiotici i probiotici.

Primena laktuloze je važna i u lečenju i u prevenciji hepatične encefalopatije. U kolonu bakterijska flora razgrađuje laktulozu, kojim putem nastaju jedinjenja koja snižavaju pH u kolonu na vrednost oko 5,0. Zakiseljavanje crevnog sadržaja pogoduje stvaranju jonizujućeg amonijaka, koji se ne resorbuje, ostaje u kolonu i na taj način se ne povećava koncentracija amonijaka u plazmi. Doziranje se prilagođava svakom pacijentu ponaosob a preporuka je da se upotrebom laktuloze obezbede ne manje od dva i ne više od tri crevna pražnjenja.

Primena peroralnih antibiotika je takođe način da se inhibira crevna proizvodnja amonijaka. Lekovi izbora su aminoglikozidi, pre svih Neomycin, koji se dozira od 2 do 8 g dnevno i daje se u četiri doze. Ovaj lek se primenjuje kratkoročno zbog ototoksičnosti i nefrotok-

sičnosti. Promena flore kolona primenom probiotika u HE ima za cilj povećavanje broja saharolitičkih bakterija.

Stimulacija metabolizma amonijaka se postiže ordiniranjem ornitin-aspartata. Ornitin i aspartat povećavaju uklanjanje amonijaka podsticanjem sinteze glutamina. U praksi se daju u obliku peroralnog ili intravenskog leka. U jednom kontrolisanom ispitivanju bolesnika sa hepatičnom encefalopatijom, davanje ornitin-aspartata (20 mg dnevno intravenski tokom četiri sata u trajanju od sedam dana) smanjilo je nivoe amonijaka u krvi našte i postprandijalno u poređenju sa pacijentima koji su dobijali placebo.

1.7. KRVARENJE IZ VARIKOZITETA JEDNJAKA

Prognozu u pacijenata sa terminalnim stadijumom hroničnog oboljenja jetre u značajnoj meri određuje i prisustvo varikoziteta jednjaka kao i krvarenje koje biva značajan uzrok smrtnog ishoda. Postavljanje dijagnoze ciroze jetre i portne hipertenzije nezaobilazno uključuje proksimalnu endoskopiju i obaveznu dijagnozu postojanja ezofagealnih varikoziteta, ali i preduzimanje endoskopskih i farmakoloških mera za prevenciju krvarenja ili zaustavljanja krvarenja ukoliko je ono aktuelna manifestacija jetrine bolesti.

Manifestacije portne hipertenzije podrazumevaju nekoliko kategorija ne samo varikoziteta jednjaka, nego i verikozno izmenjenih vena u celom proksimalnom segmentu digestivnog trakta. Varikoziteti jednjaka dele se u sledeće kategorije:

1. F1-mali pravi varikoziteti jednjaka
2. F2-uvećani, tortuozni-zahvataju manje od 1/3 lumena
3. F3-veliki varikoziteti-zahvataju više od 1/3 lumena.

Posebnu grupu čine gastroezofagealni varikoziteti (GEV) koji se dele na:

1. GEV1-duž male krivine zahvataju dužinu od 2-5 cm
2. GEV2-duž velike krivine i fundusa

Izolovani gastrični varikoziteti (IGV) dele se u dve kategorije:

1. IGV1-izolovani u fundusu
2. IGV2-ograničeni na korpus, antrum i pilorus

Posebnu grupu čine ektopični variksi koji se nalaze u duodenumu, tankom crevu i kolorektumu.

Sami varikoziteti jednjaka mogu se podeliti i prema veličini u odnosu na endoskopsku sliku:

1. Stadijum I: dilatirane vene u nivou sluznice-veličine manje od 5mm
2. Dilatirane, ravne vene koje prominiraju u lumen-veličine veće od 5mm
3. Velike, napete, tortuozne vene koje opstruiraju lumen
4. Dilatirani, tortuozni varikoziteti koji potpuno opstruiraju lumen sa znacima pretećeg krvarenja-,,cherry red spots,,.

U trenutku postavljanja dijagnoze ciroze jetre, postojanje varikoziteta jednjaka verifikuje se u oko 30-40% pacijenata sa kompenzovanom bolešću a čak u oko 60% pacijenata sa ascitesom [265].

Oko 65% pacijenata sa cirozom ne krvare unutar dve godine od postavljanja dijagnoze, ali prvu epizodu krvarenja ne preživi skoro 50% [266].

Prisustvo varikoziteta jednjaka u pacijenata sa cirozom jetre korelira sa stepenom težine jetrine bolesti. Tako, poznati epidemiološki podaci pokazuju da pacijenti sa CTP-A stepenom ciroze imaju varikozitete u 40% slučajeva a pacijenti u CTP-B cirozi u 85 % slučajeva. U novije vreme, naročito u poslednje dve decenije, mortalitet u prvoj epizodi varikoznog krvarenja je smanjen u odnosu na prethodno iznešene podatke publikovane 1981. godine, što se može objasniti napretkom u farmakoterapiji i interventnoj endoskopiji. Aktuelni podaci govore da prva epizoda varikoznog krvarenja nosi smrtnost u oko 15-50% slučajeva što je povoljnije od predašnjih 50% smrtnih ishoda.

Jasan prediktor nastanka varikoziteta jednjaka je gradijent venskog pritiska (HVPG). Normalne vrednosti HVPG je 5-6 mmHg, a u cirotičnih pacijenata je ova vrednost često i do 20 mmHg. Povećanje HVPG preko 12 mmHg nosi rizik od varikoznog krvarenja. Nivo povišenja HVPG pozitivno korelira sa preživljavanjem cirotičnog pacijenta ali i sa prognozom u pacijenata koji imaju varikozno krvarenje [267].

Cilj delovanja beta blokatora u prevenciji krvarenja iz varikoziteta jednjaka je upravo održavanje HPVG ispod nivoa od 12 mmHg. Jednom nastali varikoziteti jednjaka kroz vreme mogu da se povećavaju i eventualno da rupturiraju i prokrvare. Studije pokazuju da se prosečno uvećanje dimenzija varikoziteta jednjaka kreće od 5 do 30% po godini [265, 268, 269, 270]. Povećanje CTP skora u svakom sledećem preseku u toku praćenja pacijenta pozitivno korelira sa povećanjem dimenzije varikoziteta jednjaka i sa rizikom od krvarenja [269, 270].

Važni prediktori potencijalnog krvarenja iz varikoziteta jednjaka su veličina varikoziteta, endoskopske stigmatе pretećeg krvarenja „cherry red spots“, etilična etiologija ciroze jetre i progresivni porast CTP skora [271]. Nakon istraživanja incidence krvarenja iz varikoziteta jednjaka zaključeno je da se od momenta postavljanja dijagnoze varikoziteta u jednjaku, u prve dve godine krvarenje javlja u 25% pacijenata [272].

Prema saznanjima North Italian Endoscopic Club (NIEC), veličina varikoziteta se smatra najznačajnijim prediktorom krvarenja [273]. Rizik od krvarenja iz varikoziteta je veoma nizak (1-2%) u pacijenata koji nisu imali varikozitete u trenutku dijagnoze ciroze jetre ali raste po 5% godišnje kod pacijenata sa inicijalno malim varikozitetima a 15% godišnje u pacijenata sa varikozitetima srednje veličine i velikim varikozitetima [265]. Atak varikoznog krvarenja je dramatično, urgentno i po život opasno stanje, naročito ako je masivno. Pokazuje cirkadijalno ponašanje i najčešće se javlja između 8 i 10 h prepodne i u večernjim satima, između 20 i 22 h, što se povezuje sa takođe, cirkadijalnim varijacijama portnog pritiska. Masivno digestivno krvarenje prezentovano hematemezom i/ili melenom u pacijenata sa dijagnostikovanom cirozom je u 70% slučajeva uzrokovano krvarenjem iz varikoziteta jednjaka, ali u 30% slučajeva može biti rezultat i krvarenja iz neke druge lezije. Krvarenje iz varikoziteta jednjaka prezentuje se povraćanjem sveže krvi i krvnih koaguluma u mlazu. Praćeno je padom krvnog pritiska i razvojem hemoragičnog šoka, dramatičnim padom vrednosti hemoglobina i pratećom sinusnom tahikardijom. Nastalo stanje kompromituje bubrežnu funkciju i potencira nastanak hepatične encefalopatije ili postojeću encefalopatiju produbljuje do kome [274].

1.7.1. Ishod varikoznog krvarenja

Trenutna smrtnost od varikoznog krvarenja u prehospitalnim uslovima iznosi oko 4-8% [275, 276]. Rizik od smrtnog ishoda najveći je prvih dana nakon krvarenja i postepeno opada narednih nedelja, da bi šest nedelja nakon krvarenja bio identičan riziku pre epizode krvarenja iz varikoziteta [272]. Smrtni ishod u pacijenata koji su imali epizodu varikoznog krvarenja je u „samo“ u 40% slučajeva direktno povezan sa krvarenjem. Ostalih 60% pacijenata letalno završavaju zbog teškog i naglog pogoršanja jetrine insuficijencije i popuštanja bubrežne funkcije [276]. Najznačajnije je, stoga, u prevenciji smrtnog ishoda sprovesti procedure za najbrže moguće zaustavljanje krvarenja iz varikoziteta, što se postiže hitnim endoskopskim procedurama. U današnje vreme, rutinski se intenzivnijom farmakoterapijom prevenira popuštanje bubrežne funkcije. Bakterijska infekcija udružena za krvarenjem mora

se takođe hitno zbrinuti. Ovo se postiže kratkotrajnom aplikacijom antibiotika, najčešće ciprofloksacina i ove procedure bitno popravljaju preživljavanje [277, 278]. Učestalost smrtnog ishoda u varikoznom krvarenju povećava i epizoda ranog rekrvarenja, pa je neophodno sprovesti pre svega, endoskopske procedure koje bi prevenirale ovu pojavu [279, 280].

1.7.2. Rekrvarenje iz varikoziteta jednjaka

Incidenca ranog rekrvarenja iz varikoziteta jednjaka kreće se od 30-40% u prvih šest nedelja. Pik incidence je u prvih 5 dana, kada se javlja 40% svih rekrvarenja ali postepeno opada svake naredne nedelje da bi nakon 6 nedelja ovaj rizik bio isti kao i pre inicijalnog krvarenja [281].

Istovremeno, rano rekrvarenje iz varikoziteta jednjaka je jasan prediktor mortaliteta u prvih 6 nedelja, pa je od prioritnog značaja sprovesti terapijske procedure zbrinjavanja varikoziteta jednjaka, čime se rizik od rekrvarenja smanjuje za oko 20% [276].

Prognostički indikatori ranog rekrvarenja su bakterijska infekcija [282, 283], aktivno krvarenje na inicijalnoj urgentnoj endoskopiji, visok CTP skor, nivo AST-a, HVPg veći od 20 mmHg na prijemu u bolnicu i tromboza portne vene [284].

Takođe, vrlo važni prediktori mortaliteta jesu i pokazatelji bubrežne funkcije (klirens kreatinina) i prisustvo maligne alteracije na terenu ciroze jetre. Studije mortaliteta u varikoznom krvarenju pokazuju različite rezultate u poslednje tri decenije. Studija Grahama i Smita iz 1981. godine prezentuje mortalitet od oko 42% u pacijenata sa varikoznim krvarenjem, dok je danas taj procenat prepolovljen, zahvaljujući pre svega napretku interventne endoskopije i farmakoterapije [285].

Pacijenti koji su preživeli prvu epizodu varikoznog krvarenja, imaju veliki rizik za ponovnu epizodu krvarenja i smrtni ishod. Incidenca rekrvarenja u okviru 1-2 godine nakon inicijalne epizode iznosi oko 60% dok je stopa mortaliteta oko 33% [272].

Randomizovane kontrolisane studije za prevenciju rekrvarenja i smrtnog ishoda, ukazuju na neosporan značaj veličine varikoziteta, visine CTP-skora, kontinuiranog uzimanja alkohola i hepatocelularnog karcinoma (HCC) a vrednost HVPg veća od 20 mmHg je statistički značajno udružena sa mortalitetom u prvoj godini nakon inicijalnog krvarenja. Pad HVPg za 20% a svakako vrednosti ispod 12 mmHg značajno umanjuje rizik od rekrvarenja i mortaliteta, što se može postići farmakoterapijom a kod etiličara i prekidom uzimanja alkohola [286].

Prekid uzimanja alkohola u etiličara sa cirozom jetre, veoma brzo dovodi do pada HVPG za više od 20% [286]. Faktori koji donose rizik od produženog i rekurentnog krvarenja mogu se podeliti u nekoliko kategorija:

1. Faktori koji utiču na epizodu akutnog krvarenja iz varikoziteta

Napeti varikoziteti
Visok CTP skor
Visok HVPG
Komplikacija u toku endoskopskog tretmana
Popuštanje bubrežne funkcije

2. Faktori koji determinišu rano rekrvaranje

Ozbiljnost inicijalnog krvarenja
Agresivna restitucija cirkulišućeg volumena
Infekcija
HVPG
Komplikacije u inicijalnom endoskopskom tretmanu
Popuštanje bubrežne funkcije

3. Faktori koji determinišu kasno rekrvaranje

Visok CTP skor
Veličina varikoziteta
Kontinuirano konzumiranje alkohola
Hepatocelularni karcinom

1.7.3. Prevencija krvarenja iz varikoziteta jednjaka

Prevencija krvarenja iz varikoziteta jednjaka podrazumeva sve farmakoterapijske i endoskopske procedure sprovedene u cilju preveniranje prve epizode krvarenja i epizode rekrvaranja iz varikoziteta jednjaka. Farmakoterapija u prvom redu podrazumeva primenu nekardioselektivnih blokatora beta adrenergičkih receptora i to u prvom redu propranolola i nadolola. Mehanizam delovanja ovih lekova je usmeren na smanjenje portnog priliva sa jedne strane i smanjenje srčanog output-a sa druge, što sinergistički, dovodi do smanjenja portnog pritiska. Meta analize kliničkih studija pokazuju redukciju rizika od krvarenja u pacijenata na terapiji beta blokatorima za 25% u odnosu na placebo (15%) [272]. Efikasnost beta blokatora u prevenciji krvarenja iz varikoziteta jednjaka dokumentovana je jasnim efektom leka u snižavanju HVPG na vrednosti ispod 12 mmHg, što za pacijenta znači snižavanje rizika od krvarenja na manje od 10% [287].

U kliničkoj praksi efikasnost beta blokatora manifestuje se snižavanjem srčane frekvence za 25% što se postiže u tek oko 25-30% pacijenata. Granična vrednost do koje ima prostora titrirati terapiju beta blokatorima je 55 otkucaja u minuti. Studije potvrđuju i značaj beta blokatora u snižavanju mortaliteta od oko 23-27%. Takođe, dobrobit od terapije beta

blokatorima demonstrirana je i u potvrdama da primena ovih lekova postiže redukciju napredovanja veličine varikoziteta od srednjih ka velikim i istovremeno smanjuje rizik od krvarenja iz malih varikoziteta [268]. Nekoliko kvalitetnih randomizovanih i slepo kontrolisanih studija izводе preporuku da beta blokatore treba davati u prevenciji varikoznog krvarenja u svih pacijenata sa malim varikozitetima jednaka naročito onima koji imaju CTP stadijum B ili C. Treba ih davati dugoročno u cilju terapije održavanja jer je pokazano da je rizik od varikoznog krvarenja manji u tretiranih pacijenata nego u pacijenata koji nisu dobijali beta blokatore [288]. Takođe, studije sugerišu neophodnost kontinuiteta u terapiji beta blokatorima, jer je pokazano da prekid terapije beta blokatorima može povećati rizik od krvarenja [289].

Primena nitrata; jednokratno nitroglicerina i dugoročno izosobid mononitrata, uzrokuje venodilataciju i smanjuje portni prliv. Efekti na intrahepatičnu rezistenciju nisu ubedljivi, a rezultati kliničkih studija koje su proučavale efikasnost ovih lekova veoma različiti, pa njihova šira primena u prevenciji varikoznog krvarenja nije zaživela. Proučavani su i drugi agensi koji mogu smanjiti intrahepatičnu vaskularnu rezistenciju, pre svih alfa adrenergički blokatori i antagonisti receptora angiotenzina II. Prazosin je snažan blokator alfa adrenergičkih receptora ali je u potrnoj hipertenziji pokazao pogoršanje hiperdinamske cirkulacije u cirozi i povećanje količine ascitesa [290].

Antagonist receptora angiotenzina II - Losartan, dovodi do redukcije portnog pritiska ne uzrokujući značajnije efekte na sistemsku cirkulaciju [291]. Randomizovane kontrolisane studije nisu potvrdile da je sniženje portnog pritiska statistički signifikantno i naglasile su štetno delovanje leka na bubrežnu funkciju [292, 293].

Blokatori endotelinskih receptora i za jetru selektivnih donora NO, još uvek su predmet kliničkih studija, ali bi mogli dati dobre i obećavajuće rezultate [294].

Profilaktička endoskopska skleroterapija intenzivno je korišćena osamdesetih godina XX veka. Iako su inicijalno publikovane studije snažno podržavale primenu ove metode i naglašavale njen značajni doprinos ne samo u prevenciji krvarenja nego i u poboljšanju preživljavanja, naknadna istraživanja ovo nisu potvrdila [295]. Kasnije publikovane studije donose zaključak da endoskopska skleroterapija može i provocirati krvarenje koje je teško kontrolisati [296, 297].

Meta analize relevantnih studija, konačno, pokazuju da ova metoda statistički značajno snižava rizik od prve epizode krvarenja ali i povećava mortalitet [298]. Na osnovu svega što su važeća istraživanja donela, endoskopska skleroterapija varikoziteta jednaka nije preporučena kao metoda za profilaksu varikoznog krvarenja.

Endoskopska ligacija varikoziteta jednjaka (ELV) nosi minoran rizik od krvarenja u toku intervencije u odnosu na endoskopsku skleroterapiju. Rizik od prve epizode krvarenja je statistički značajno niži u pacijenata koji su podvrgnuti endoskopskoj ligaciji varikoziteta u odnosu na netretirane pacijente i u odnosu na pacijente koji su uzimali samo propranolol [299, 300].

Stepen sniženja ovog rizika je skoro 40%. U odnosu na preživljavanje, endoskopska ligacija varikoziteta jednjaka nema prednost poređeno sa primenom propranolola u profilaksi krvarenja. Jedna od studija nije pokazala nikakvu prednost endoskopske ligacije varikoziteta i primene propranolola u odnosu na endoskopsku ligaciju varikoziteta bez primene propranolola. Ipak, veći broj istraživača preporučuje ELV i primenu propranolola zajedno, zbog značaja mogućnosti eradikacije varikoziteta promenom ELV sa jedne strane, i ciljnog delovanja beta-blokatora na portni pritisak sa druge. Rezimirano, primena beta-blokatora indicovana je kao prva linije profilakse varikoznog krvarenja, do se ELV u prvoj liniji profilakse koristi kod pacijenata koji ne tolerišu beta blokatore (pacijenti sa niskim krvnim pritiskom ili bronhijalnom astmom) [301, 302, 303].

1.7.4. Sekundarna prevencija krvarenja iz varikoziteta jednjaka

Pod sekundarom prevencijom krvarenja iz varikoziteta jednjaka podrazumevaju se sledeći koraci:

1. Eradikacija ezofagealnih varikoziteta endoskopskom ligacijom varikoziteta (ELV), koja se izvodi svakih 7-14 dana sve dok varikoziteti ne budu sasvim eradikirani sa ordiniranjem prateće terapije beta blokatorima.
2. Endoskopsko praćenje pacijenta i eventualno sprovođenje ponovljenih ligacija svakih 3-6 meseci.
3. Ukoliko se ELV pokaže kao neadekvatna ili nedovoljna, ili iz nekih razloga ne može da bude sprovedena, indicovana je terapija samo beta blokatorima.
4. Ukoliko ni ELV ni terapija beta blokatorima ne daju rezultate i varikoziteti se nanovo formiraju unutar dve nedelje od prethodne seanse ELV-a, ili ih pacijent ne toleriše, preporučuje se TIPS.

Šest studija koje su uključile 612 pacijenata sa visoko rizičnim varikozitetima jednjaka pokazale su da je ELV signifikantno redukuje rizik od prve epizode varikoznog krvarenja i mortaliteta [299, 304].

1.7.5. Lečenje aktuelnog krvarenja iz varikoziteta jednjaka

Epizoda akutnog krvarenja iz varikoziteta jednjaka je urgentno stanje u gastroenterologiji. Manifestuje se najčešće povraćanjem veće količine sveže krvi i/ili krvnih koaguluma, arterijskom hipertenzijom, tahikardijom, teškom anemijom i brzim razvojem hemoragijskog šoka koji se može završiti letalnim ishodom. Pacijenta sa akutnom epizodom varikoznog krvarenja neophodno je što hitnije zbrinuti i prevenirati natanak šoka usled krvarenja i svih komplikacija ciroze jetre koje mogu biti provocirane varikoznim krvarenjem. Nakon sprovođenja opštih mera za zbrinjavanje akutnog krvarenja pacijenta je neophodno smestiti u jedinicu intenzivnog lečenja i odmah započeti praćenje vitalnih parametara. Nakon postavljanja venskih puteva za brzu nadoknadu volumena, pacijente koji imaju poremećaj stanja svesti u akutnom krvarenju treba i intubirati. Nadoknadu izgubljenog volumena plazme treba započeti hitnom primenom kristaloidnih rastvora i plazma ekspandera do pristizanja derivate krvi i plazme. Sistolni pritisak treba održavati na vrednostima od 100 mmHg, srčanu frekvencu na vrednosti ispod 100 otkucaja u minuti. Važno je postići hematokrit između 25 i 30 i održavati ga u ovom opsegu. Ordiniranje velike količine transfuzije eritrocita i plazme, mogu naglo povećati portni pritisak i potencirati epizodu ranog rekrvarenja [305].

Korekcija koagulopatije postiže se ordiniranjem transfuzija sveže smrznute plazme a korekcija trombocitopenije je zadovoljavajuća u inicijalnoj fazi nakon krvarenja ako je broj trombocita veći od 50000/ml. Primena rekombinantnog faktora VII poboljšava koagulacioni status ali ne produžava preživljavanje [306].

Infekcije često prate krvarenje iz varikoziteta jednjaka i pogoršavaju prognozu ishoda. Najčešće su prisutni spontani bakterijski peritonitis, pneumonija i infekcije urinarnog trakta, pa je neophodno ordinirati antibiotsku terapiju. Najprimenjivaniji su cefalosporini III generacije jer je nekoliko studija potvrdilo da lekovi iz ove grupe popravljaju ishod i utiču na preživljavanje [307].

Specifična farmakološka terapija u akutnom varikoznom krvarenju podrazumeva pre svega ordiniranje vazopresina i njegovih sintetskih analoga koji deluju nag glatke mišiće zida splanhničkih aretrija, izazivajući preko V1 receptora njihovu vazokonstrikciju u time i smanjivanje portnog priliva i snižavanje portnog pritiska [308]. Sam endogeni vazopresin ima značajna neželjena dejstva jer na terenu vazokonstrikcije intestinalne vaskulature može izazvati intestinalnu nekrozu. Terlipresin je semisintetski analog vazopresina koji ima manja sistemska neželjena dejstva i povećava preživljavanje u pacijenata sa varikoznim krvarenjem. Dostupan je u SAD [309]. Somatostatin i njegovi sintetski analozi snižavaju portni pritisak i

kolateralne protoke inhibicijom sekrecije glukagona [310]. Takođe, snižavaju portni pritisak postprandijalno, kada on inače, fiziološki raste [311].

Sintetski analog somatostatina-Oktreotid je preprat koji je najčešće u upotrebi u epizodi akutnog varikoznog krvarenja. Mišljenja o njegovoj efikasnosti su podeljena; sa jedne strane ima studija koje su pokazale njegovu efikasnost u kontroli krvarenja, i sa druge strane, ima studija koje nisu našle da je primena Oktreotida korisnija od placeba [312].

Skorašnje studije pokazale su da je primena Oktreotida u ranoj fazi varikoznog krvarenja korisna u kontroli krvarenja ali ne i u snižavanju stope mortaliteta [313].

Endoskopska terapija akutno krvarećih varikoziteta podrazumeva primenu endoskopske skleroterapije (EST) i endoskopske ligacije varikoziteta (ELV). EST je uglavnom potisnuta poslednjih godina u odnosu na ligaciju, sem u slučajevima kada loša vizuelizacija u toku endoskopije aktivno krvarećeg pacijenta onemogućava procedure. ESV. Važeće preporuke ne podržavaju primenu ESV kao prvu liniju terapije u aktuelnom varikoznom krvarenju [314]. Tehnika podrazumeva aplikaciju sklerozantnog sredstva u varikozitet i paravarikozno. Procedura je praćena osećajem bola ili nelagodnosti u grudima u toku i nakon same procedure, pojavom ulceracija i krvarenja iz ulceracija na mestu sklerozacije.

ELV je bolji endoskopski modalitet u kontroli aktuelnog krvarenja iz varikoziteta i prevenciji rekrvarenja. Nakon ELV takođe, mogu se javiti bol i nelagodnost u grudima ali su ove teobe manje izražene nego u pacijenata koji su podvrgnuti ESV [315]. Kao najefikasnija prva linija terapije u aktivnom krvarenju iz varikoziteta jednjaka preporučuje se kombinacija endoskopske procedure (ELV ili ESV) i farmakoterapije, u prvom redu primene Oktreotida [316]. U skoro 80-90% pacijenata ovom terapijom se postiže hemostaza, dok oko 10% pacijenata ispolji epizodu ranog rekrvarenja [317].

Ukoliko se u okviru prvih 6h nakon krvarenja ispolje znaci hemodinamske nestabilnosti pacijenta, treba posumnjati na rano rekrvarenje [318]. Ovo praktično znači da u prvih 6h nakon krvarenja postoji potreba za davanjem više od 4 jedinice transfuzije eritrocita, da je nemoguće postići vrednost sistolnog pritiska od 70 mmHg (ili ga povećati za 20 mmHg) i nemoguće je srčanu frekvencu sniziti ispod 100/min (ili je smanjiti za 20/min).

Nakon 6h od endoskopske procedure rano rekrvarenje će se prezentovati hematemom koja je praćena padom sistolnog pritiska za 20 mmHg u odnosu na nivo u prvih 6h, porastom pulsa za 20 otkucaja u minuti i padom hematokrita za više od 27%, što će iziskivati transfuziju još 2 ili više jedinica krvi.

U pacijenata kod kojih nije moguće kontrolisati krvarenje preporučenim procedurama i u onih koji ispolje epizodu ranog rekrvarjenja preporučuje se hemostaza balon tamponadom [319].

U teškim slučajeva rezistentnog krvarenja balon tamponada je samo privremeno rešenje koje će sprečiti posledice teškog krvarenja-hipotenziju, hipovolemiju i šok. Često je u ovih pacijenata neophodno uraditi transjugularni inhrahepatični portosistemski šant (TIPS), kao procedure koja će obezbediti portnu dekompresiju i obezbediti zaustavljanje krvarenja u 90% pacijenata [320].

1.8. PROGNOŠTIČKI SKOROV I U TERMINALNOJ BOLESTI JETRE

Terminalni stadijum hroničnog oboljenja jetre ima lošu prognozu. Insuficijencija jetri-
nih funkcija postaje teren za nastanak potencijalno po život opasnih komplikacija, njihov
pokretač i faktor koji rizik od smrtnog ishoda održava, a gledano globalno, patofiziološki,
insuficijentna jetra potencira i multisistemsko organsko zatajenje. Spektar potencijalnih
komplikacija koje proističu iz jetrine insuficijencije, povezan sa eventualnim komorbidite-
tima, čini obolelog veoma kompleksnim za sagledavanje i za procenu dužine preživljavanja i
rizika od smrtnog ishoda. Značaj procene preživljavanja svoju punu afirmaciju dobija u eri
transplantacione medicine. Kada je reč o transplantaciji jetre, dobra procena stanja poten-
cijalnog recipijenta donorske jetre je od najvećeg značaja. Pravilno određivanje prioritetnog
recipijenta smanjuje mortalitet na Listi za transplantaciju jetre i daje šansu da se u sklopu
pravilnog tumačenja prognostičkih parametara, jetra transplantira po prioritetu, onom paci-
jentu koji ima najkraće procenjeno preživljavanje.

Primena numerički izraženih prognostičkih skorova u pacijenata sa terminalnom
bolešću jetre omogućila je njihovo lakše sagledavanje i procenu težine bolesti. Kvantifiko-
vanje kompleksnih kliničkih poremećaja koji proističu iz insuficijencije jetri-
nih funkcija dalo je mogućnost da se iskaže težina aktuelnog stanja primenom matematičkog modela. Nume-
ričke i opisne vrednosti dobro su razumljive za kliničare a tumačenje težine jetrine insufici-
jencije je pojednostavljeno.

1.8.1. Child-Turcotte-Pugh skor i klasifikacija ciroze

Najšire primenjivana klasifikacija u cirozi jetre je Child-Turcott-Pugh-ova(CTP), koja
praktično predstavlja Pugh-ovu modifikaciju inicijalno nastale prve verzije klasifikacije,

objavljene 1964. godine po predlogu Childa i Turcotta. Kreirana je kao skor koji predviđa preživljavanje u pacijenata koji su podvrgavani porto-sistemsom šantu [321]. Zbog jednostavnosti ovog skora i njegove validnosti u proceni stanja pacijenata sa terminalnom bolešću jetre United Network for Organ Sharing (UNOS) ga danas koristi u rangiranju pacijenata na Listi za transplantaciju jetre [322]. Inicijalna verzija skora uključivala je pet parametara: nivo albumina i bilirubina u krvi, količinu ascitesa, stepen encefalopatije i nutritivni status pacijenta. Deset godina kasnije, nastaje Pugh-ova modifikacija skora, koja nutritivni status pacijenta zamenjuje protrombinskim vremenom. Tako, skor dobija novi oblik i naziv Child-Turcotte-Pugh skor (CTP skor).

U različitim zemljama odstupanje vrednosti protrombinskog vremena od normalnih vrednosti, izražava se različito; ili kao apsolutna vrednost (broj sekundi) ili se koristi vrednost INR-a (International Normalized Ratio - izmerena vrednost protrombinskog vremena podeljena normalnom vrednošću protrombinskog vremena), pa su rasponi u skorovima prilagođeni ovim različitostima. U skoru, tako, prva kategorija obuhvata produženje protrombinskog vremena za manje od 4 sekunde, druga- produženje u rasponu od 4-6 sekundi a treća produženje protrombinskog vremena u odnosu na normalne vrednosti za više od 6 sekundi. Vrednosti INR-a kategorisane su takođe u tri raspona: prvi INR manji od 1,8, drugi INR je između 1,8 i 2,2, i treći kada je INR veći od 2,2.

U zapadnoj Evropi i SAD se vrednosti serumskog bilirubina izražavaju u mikromolima po litru ili u miligramima po decilitru. Model za konverziju mikromola u miligrame po litru je umanjivanje vrednosti u mikromolima 17,1 put. U aktuelno primenjivanoj skali ponuđeni rasponi kretanja serumskog bilirubina svrstani su u tri kategorije:

- bilirubin < 34 $\mu\text{mol/L}$
- bilirubin 34-51 $\mu\text{mol/L}$
- bilirubin > 51 $\mu\text{mol/L}$

Nivo albumina se izražava u gramima po litru. CTP skor uključuje tri raspona vrednosti serumskih albumina; prvi, kada su vrednosti albumina veće od 35 g/L, drugi kada su vrednosti albumina od 28-35 g/L i treći kada su vrednosti serumskih albumina niže od 28 g/L.

Količina slobodne tečnosti u abdomenu izražava se opisno, s obzirom da se o njoj orijentišemo kliničkim i ultrazvučnim pregledom. CTP skor nudi tri kategorije ove vrednosti: Prva - minimalna količina ascitesa-količina koja je detektabilna samo ultrazvučnim pregledom abdomena ali klinički nije uočljiva, druga-srednja količina ascitesa koju je moguće

kontrolisati diuretskom terapijom i treća-velika količina ascitesa, koji je refrakteran na maksimalne doze diuretika i moguće ga je kontrolisati samo kombinovanom primenom ponavljanih abdominalnih paracenteza i diuretika.

Hepatična encefalopatija opisuje se u tri nivoa: Prvi-odsustvo hepatične encefalopatije, drugi objedinjuje hepatičnu encefalopatiju gradusa I i II a treći hepatičnu encefalopatiju najtežeg stepena gradusa III i IV [321]. Vrednostima ponuđenih raspona dodeljuju se numerička obeležja od 1 do 3, prateći kategorije od 1 do 3, a na kraju se dobijene numeričke vrednosti sabiraju i tako se dobija vrednost CTP skora koja se kreće u rasponu od 5 do 15.

Dalje se pojedinim kategorijama dodeljuje opisno obeležje prema sledećem kriterijumu: CTP skor "A" podrazumeva numeričku vrednost od 5 do 7 poena, CTP skor "B" numeričku vrednost od 7-9 poena, a CTP skor "C" numeričku vrednost od 10 do 15 poena. Kroz godine, CTP-skor je zbog svoje jednostavnosti i dostupnosti postao široko primenjivan u hepatologiji i hepatobilijarnoj hirurgiji.

Proučavanjem ovog skora, u poslednje tri decenije bavile su se mnoge studije, i njihovi rezultati upućuju da je CTP skor veoma senzitivna prognostički skor ne samo za kvantifikovanje težine jetrine insuficijencije nego i za predikciju rupture ezofagealnih varikoziteta [323], predikciju hepatične encefalopatije [263], predikciju maligne alteracije u cirozi jetre [324], predikciju ishoda u hirurgiji jetre [325]. Prognostičku vrednost CTP skora za određene kategorije ciroze takođe su pokazale studije rađene poslednjih decenija pa je pokazano da je CTP skor dobar prognostički pokazatelj u alkoholnoj cirozi [330], dekompenzovanoj HCV cirozi [326], primarnoj bilijarnoj cirozi [327] ali i u primarnom sklerozirajućem holangitisu [329] i Budd-Chiari-evom sindromu [330].

Teorijski gledano, parametri CTP skora su pokazatelji ključnih patofizioloških poremećaja u cirozi jetre: insuficijencije sintetske funkcije jetre-albumin i protrombinsko vreme i ekskretorne funkcije jetre-bilirubin u serumu. Sve tri vrednosti su merljive, što njihovoj validnosti dodaje na značaju. Ipak, u toku evaluacije stanja pacijenta sa terminalnom jetrinom bolešću i iskazivanja tog stanja CTP skorom, mora se uzeti u obzir i svako drugo moguće pridruženo stanje koje može narušiti dodatno nivoe ovih merljivih vrednosti u serumu. Tako, vrednosti albumina u serumu mogu biti smanjene u svim patofiziološkim zbivanjima koje omogućavaju njihovo ubrzano transvazalno filtriranje [331, 332].

Porast serumskog bilirubina javlja se u hemolizi, bubrežnoj insuficijenciji i sepsi a sva ova stanja neretko prate terminalni stadijum hroničnog oboljenja jetre [333].

Takođe, pridružena metabolička encefalopatija javlja se u sepsi i bubrežnoj insuficijenciji [334]. Uzevši sve navedeno u obzir, CTP skor se može shvatiti kao pokazatelj multi-

organskih promena u pacijenata sa terminalnom jetrinom bolešću a ne samo kao pokazatelj poremećaja uzrokovanih isključivo jetrinom slabošću. Nepreciznost CTP skora potiče od dva semikvantitativna, opisna, parametra u skoru, a to su ascites i hepatična encefalopatija, koje u određenoj meri zavise od iskustva i lične procene ispitivača.

Kritičari CTP skora, potencirajući nepreciznost semikvantitativnih parametara skora, pokušavaju da „dodaju“ CTP skoru još nekoliko pokazatelja jetrine funkcije i da na taj način povećaju njegovu objektivnost. U tom smislu, analizirani su aminopirinski izdisajni test, poluživot indocijanin-zelenog i MEGX test (monoetilglicinzilidid test). Villeneuve i saradnici nalaze, analizirajući 187 cirotičnih pacijenata i primenjujući Cox model regresione analize, da su elementi CTP skora, ali ne i aminopirinski izdisajni test, nezavisni pokazatelji preživljavanja u pacijenata sa terminalnom cirozom jetre [335].

Oellerich i saradnici u prospektivnoj studiji analiziraju prognostički kvalitet CTP skora, poluživota indocijanin-zelenog i MEGX testa i zaključuju da sva tri upoređivana elementa imaju dobru prognostičku vrednost ali da se tačnost prognoze povećava upotrebom sva tri modela zajedno [336]. Takođe, kritičari CTP skora, naglašavaju da je slabost ovog skora i u nedovoljnoj preciznosti u razlikovanju pravog kliničkog značenja pojedinih kategorija C stadijuma CTP-a. Neuključivanje parametara renalne funkcije u evaluaciju stanja pacijenta, takođe, je važan nedostatak, jer je hepatorenalni sindrom u pacijenata sa terminalnom bolešću jetre važan uzrok letalnog ishoda [337, 338, 339].

U svetlu ovih kritika, pažnju naučne javnosti pobuđuje teorijska i praktična mogućnost remodelovanja CTP skora uključivanjem nivoa serumskog kreatinina, i ovakav skor je predložen od strane Angermayr-a i saradnika [340].

Prema ovom remodelovanom skoru, bazičnom CTP skoru dodaju se numeričke vrednosti poena, koje zavise od nivoa serumskog kreatinina i to: 0 poena za vrednost kreatinina manju od 1,3 mg/dL, 2 poena za vrednost kreatinina između 1,3-1,8 mg/dL i 4 poena za vrednost kreatinina nivo serumskog kreatinina veći od 1,8 mg/dL.

Analizom značaja kreatininom remodelovanom CTP-skora došlo se do zaključka da je ovaj skor bolji od bazičnog CTP-skora u predikciji hepatične encefalopatije ali ima istu prediktivnu vrednost u predikciji svih ostalih komplikacija terminalne bolesti jetre, kao i bazični CTP-skor [341].

Ipak i do danas, nije ustanovljen nijedan prognostički skor koji bi iz svakodnevne primene „izbacio“ CTP-ov, iako su klinička i teorijska istraživanja svakodnevno aktivna.

Značaj CTP skora u odnosu na preživljavanje dobro je proučen. Na osnovu mnogih prospektivnih dosadašnjih studija ustanovljena je veza između vrednosti skora i dužine preživljavanja pacijenata u terminalnom stadijumu hroničnog oboljenja jetre:

- A - vrednost CTP skora iznosi 5-7 poena, sa medijanom godišnjeg preživljavanja 95%.
- B - vrednost CTP skora iznosi 7-9 poena, sa medijanom godišnjeg preživljavanja 80%.
- C - vrednost CTP skora iznosi 10-15 poena, sa medijanom godišnjeg preživljavanja 45%.

Zahvaljujući ovako dobro definisanoj vezi i prognostičkoj korelaciji između CTP skora i dužine preživljavanja, do 1998. godine, CTP skor je bio nezamenjiv za postavljanje minimalnog kritijeruma za ulazak pacijenata na Listu potencijalnih recipijenata za transplantaciju jetre. Inicijalno, prioritetni recipijenti bili su svi koji su imali CTP skor veći od 7 i odsustvo kontraindikacija za transplantaciju jetre.

1998. godine u SAD, primećeni su propusti u ovakvom selektovanju pacijenata koji su se prezentovali pojavom „glomazne“ liste i ne sasvim jasnom slikom prioritetnih recipijenata. Tada UNOS pravi reviziju minimalnih kriterijuma za ulazak na Listu potencijalnih recipijenata, a kritičari CTP-skora postavljaju pitanje: Koju količinu ascitesa nazivamo „moderate ascites“? Kako definišemo hepatičnu encefalopatiju gradusa I-II? Ovim kritikama se potenciraju slabosti semikvantitativnih elemenata CTP-skora a državnim aktima u SAD se zahteva usvajanje jedinstvenog, uniformnog i preciznog sistema koji će omogućiti tačniju listu prioritetnih recipijenata [342].

Prema UNOS-ovoj kategorizaciji nastaloj potom, potencijalni recipijenti su kategorisani u 3 statusa u odnosu na ozbiljnost bolesti u terminalnom stadijumu hroničnog oboljenja jetre: Status 3 ($CTP \geq 7$), Status 2B ($CTP \geq 10$) i Status 2A ($CTP \geq 10$, i pacijent je u jedinici Intenzivne nege, sa prognozom preživljavanja do 7 dana) [343]. Unutar označenih statusa, možda je najproblematičnije interpretirati Status 2B, obzirom da se u ovoj kategoriji može naći heterogena grupa pacijenata. Naime, pojedini pacijenti sa CTP skorom 10 mogu biti u dobrom opštem stanju, pratiti se ambulantno i biti sособni da obavljaju svoje radne obaveze, ali ipak ne mogu zadovoljiti kriterijum za 2A status. Sa druge strane u ovoj grupi se mogu naći pacijenti koji zahtevaju kontinuirano bolničko lečenje. Težinu izbora povećava i činjenica da je ova grupa potencijalnih recipijenata i najveća i obuhvata prosečno 56% pacijenta na Listi za transplantaciju jetre [344].

Shodno pomenutim analizama, jasno je da postoji još otvorenih pitanja vezanih za preciznost i prediktivnost CTP skora i nije iznenađujuće što su svi prognostički skorovi uključeni u kvantifikovanje terminalnog stadijuma hroničnog oboljenja jetre, još uvek predmet brojnih debata. Za sva otvorena pitanja odgovori se sigurno ne mogu naći brzo, jer je za kliničku implementaciju prognostičkih skorova, njihovo testiranje u praksi i izradu kvalitetno dizajniranih studija potrebno nekoliko godina.

1.8.2. Model for End Stage Liver Disease - MELD score

MELD skor se prvi put kao prognostički skor pojavljuje 1999. godine i to inicijalno kao skor koji je korišćen za procenu preživljavanja u pacijenata nakon što su podvrgnuti transjugularnom portosistemskom šantu (TIPS) [345].

Narednih godina MELD skor je u nekoliko kliničkih studija testiran kao prediktivni prognostički skor u preživljavanju pacijenata sa terminalnim stadijumom jetrine bolesti, nezavisno od etiologije. Pokazalo se da je MELD dobar prediktor kratkoročnog preživljavanja, kako u pacijenata u hospitalnim uslovima, tako i u pacijenata koji se ambulantno prate [346].

U svetlu ovih rezultata, februara 2000. godine MELD skor biva zvanično prihvaćen u Sjedinjenim Američkim Državama, od strane United Network for Organ Sharing kao validan za procenu pacijenata koji bi bili kandidovani za potencijalne recipijente na listi za kadaveričnu transplantaciju jetre [347].

Ovaj prognostički skor je od tada nezaobilazni prediktor mortaliteta u potencijalnih recipijenata na listi za transplantaciju jetre u Sjedinjenim Američkim Državama [348]. U nastavku, tačnije od 2002. godine, MELD skor je postao i glavno oruđe za prepoznavanje prioriternog recipijenta na Listi za transplantaciju jetre [349]. Konačno, 16. decembra 2006. godine, MELD skor biva implementiran u postupak determinisanja prioriternog recipijenta u zemljama Eurotransplant područja. Ovaj model je već tada prihvaćen kao dobar prediktor tromesečnog preživljavanja u pacijenata na Listi za transplantaciju jetre i u SAD i u Evropi.

Osnovna postavka MELD skora nastaje nakon nekoliko multivarijantnih analiza Cox-modelom, koje su prepoznale determinišuće i nezavisne faktore koji su u stanju da najpreciznije odrede prognozu u pacijenata sa terminalnim stadijumom hroničnog oboljenja jetre. Tako su se odvojila tri nezavisna parametra uključena u matematičku formulu koja izračunava MELD skor. To su: serumski bilirubin, serumski kreatinin i INR. Logaritamska transformacija korišćenih vrednosti upotrebljena je da bi se umanjio značaj ekstremnih vrednosti u matematičkoj formuli. Originalna formula MELD skora je:

$$\text{MELD} = 9,57 \times \ln(\text{kreatinin(mg/dl)}) + 3,78 \times \ln(\text{bilirubin mg/dl}) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) + 6,43$$

Vrednosti serumskog kreatinina u originalnoj formuli izražene su u miligramima po decilitru. U našoj zemlji nivo serumskog kreatinina izražava se u milimolima po litru. Konverzija vrednosti postiže se deljenjem vrednosti izražene u mmol/L sa koeficijentom 88,4 i tako se dobija vrednost u mg/dL koja je predviđena originalnom postavkom formule. Takođe, vrednosti serumskog bilirubina se iz mikromola po litru (a to je jedinica opšte prihvaćena u našoj zemlji) moraju konvertovati u mg/dL, što se postiže deljenjem vrednosti $\mu\text{mol/L}$ sa koeficijentom 17,1. Vrednosti INR su standardne i već prilagođene tako da njihova konverzija nije potrebna. Vrednosti MELD skora od 15 i više u pacijenata u terminalnom stadijumu hroničnog oboljenja jetre, koje se održavaju u ponavljanim presecima i praćenju, ukazuju da je pacijent kandidat za transplantaciju jetre.

Uvođenje MELD skora u određivanju pacijenata koji bi bili kandidati ta transplantaciju jetre dovelo je do bolje selekcije kandidata i smanjilo je ukupni broj potencijalnih recipijenata na listi za 12%. Takođe, uvođenje MELD skora smanjilo je, na račun boljeg selektovanja pacijenata i mortalitet na listi čekanja za 3,5% u odnosu na period pre upotrebe MELD skora [350].

Nakon implementacije MELD u evropske transplantacione centre, saopštena je značajna redukcija mortaliteta na Listi za transplantaciju jetre sa 18% u periodu pre implementacije MELD skora (period od 2002-2005), na 10% već u narednoj godini nakon uvođenja MELD skora (2007 godina) [351, 352].

I pored dobre senzitivnosti za odabir pacijenata-kandidata za transplantaciju jetre, MELD skor se nije pokazao kao dobar prediktor posttransplantacionog preživljavanja, sem za ekstremne vrednosti MELD-a (preko 35). Preživljavanje u posttransplantacionom periodu zavisi sigurno od mnogih faktora, od nekih koji su nam poznati, kao što su stanje potencijalnog recipijenta i tehnika hiruške intervencije, ali i od nekih koji nam još uvek nisu dovoljno poznati [353, 354, 355].

Primena MELD skora proučavana je i u akutnoj insuficijenciji jetre. Studije pokazuju da je MELD skor dobar prediktor mortaliteta u pacijenata sa akutnom jetrinom insuficijencijom, sem u slučaju akutnog popuštanja jetre izazvanog trovanjem paracetamolom i u slučaju ranog odbacivanja grafta u transplantiranih [356].

Nemačka studija upoređuje MELD skor, CTP skor i Emori skor u predikciji prognoze 162 pacijenta u terminalnom stadijumu hroničnog oboljenja jetre podvrgnutih transjugularnom portosistemskom šantu (TIPS) [357].

Studija pokazuje da su u odnosu na validnost u predikciji tromesečnog mortaliteta sva tri skora ravnopravna. da je u predikciji 12-mesečnog mortaliteta MELD precizniji od ostala dva koja su poređena. Studija takođe pokazuje da u MELD i CTP precizniji od Emori-skora u predikciji mortaliteta u okviru 36 meseci.

Razlog zbog koga je MELD skor dobar prognostički marker u pacijenata sa cirozom koji su kandidati za transplantaciju jetre verovatno je povezan sa činjenicom da ovaj skor matematički povezuje bilirubin i INR koji su pokazatelji jetrine funkcije i kombinuje ih sa serumskim kreatininom koji pokazuje bubrežnu funkciju [358].

Ozbiljnost poremećaja jetrine i bubrežne funkcije imaju dobru korelaciju sa preživljavanjem svih pacijenata sa terminalnim stadijumom ciroze jetre. Hepatorenalni sindrom značajno pogoršava prognozu u pacijenata sa terminalnim stadijumom hroničnog oboljenja jetre. Većina pacijenata sa HRS tipa 1 umire u okviru 8-10 nedelja nakon postavljanja dijagnoze i pored kompletno primenjene terapije u hospitalnim uslovima. Medijana preživljavanja u pacijenata sa HRS tipa 2 je oko 6 meseci. Prognozu u oba slučaja pogoršavaju maligna alteracija u cirotičnoj jetri i starost pacijenta [339, 359].

Nekoliko studija pokazuje i nezavisnost MELD skora kao posebnog kvaliteta u predikciji prognoze pacijenata u terminalnom stadijumu hroničnog oboljenja jetre.

Značaj MELD skora kao prediktora ishoda proučavan je i u traumama pacijenata sa cirozom jetre. Studija Corneille-ija i saradnika pokazuje dobru prediktivnu vrednost MELD skora u proceni preživljavanja traumatizovanih pacijenata sa cirozom jetre, kao i prednost MELD skora u odnosu na CTP-skor u odnosu na mortalitet [360]. Prateći važeće preporuke koje su rezlutat proučavanja prognostičke vrednosti MELD skora, u praksi se možemo vezati za odrednice prikazane u tabeli [346, 361, 362, 363, 364, 365].

MELD skor	Predikcija preživljavanja		
	6 meseci	12 meseci	24 meseca
0-9	98%	93%	90%
10-19	92%	86%	80%
20-29	78%	71%	66%
30-39	40%	37%	33%

U svakodnevnoj praksi, svakako, mogu postojati i odstupanja od navedenih prognoza i ona su vezana za svakog pacijenta pojedinačno. Prisustvo komorbiditeta, traume, hiruških intervencija, nekontrolisano i samoinicijativno uzimanje lekova u neadekvatnim dozama, izbegavanje uzimanja lekova ili uzimanje hepatotoksičnih supstanci može značajno uticati na preživljavanje. Ipak, značaj ovakve precizino postavljene predikcije preživljavanja je veliki,

pre svega za pacijente koji su potencijalni recipijenti na Listi za transplantaciju jetre i treba ih koristiti u formiranju redosleda recipijenata i određivanja prioritetnog recipijenta. Nakon detaljne analize prognoze pacijenata u posttransplantacionom periodu u odnosu na vrednosti MELD skora pre transplantacije, došlo se do zaključka da primena selekcije bazirane na MELD skorom ipak nije statistički značajno poremetila dotadašnji očekivani ishod. Analize preživljavanja pokazuju da je jednogodišnje preživljavanje pacijenata sa MELD skorom u rasponu od 6-19 iznosilo 84%, za MELD 20-29, 81% a najniži procenat je zabeležen u grupi pacijenata kod kojih je MELD skor bio veći od 30 i za ovu grupu je jednogodišnje preživljavanje 74% [351].

Stabilnost ove procene preživljavanja u posttransplantacionom periodu potvrđuje i UNOS-ova retrospektivna analiza učinjena za period od 1997-2006 godine, poređena sa periodom posle implementacije MELD skora, 2002. godine [366].

1.8.3. Uključivanje serumskog natrijuma u prognostičke skorove

Prognozu u pacijenata sa terminalnim stadijumom hroničnog oboljenja jetre sigurno definiše više parametara u kliničko-biohumoralnom sindromu. Podaci o nezavisnoj ulozi serumskog natrijuma u predikciji mortaliteta podstakli su remodelovanje bazičnog MELD skora i ukazali na potrebu da se ovaj važan parametar integriše sa njim.

Tako nastaju skorovi koji u matematičku formulu uključuju nivo serumskog natrijuma. Nivo serumskog natrijuma niži od 126 mmol/L je snažan i nezavisan prediktor mortaliteta u pacijenata sa terminalnim stadijumom hroničnog oboljenja jetre, koji su potencijalni recipijenti na Listi za transplantaciju [367].

U nekoliko skorašnjih studija, nivo serumskog natrijuma pokazao se kao dobar prognostički marker preživljavanja i u transplantiranih pacijenata [368]. Nekoliko skorašnjih, kvalitetno dizajniranih studija, dolazi do zaključka da je nivo serumskog natrijuma u pacijenata sa terminalnim stadijumom hroničnog oboljenja jetre, nezavisan i od MELD skora, kada je u pitanju kratkoročno preživljavanje [369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378].

Uključivanje serumskog natrijuma u parametre značajne za analizu mortaliteta na Listi za transplantaciju jetre doprinelo je, prema podacima OPTN (Organ Procurement and Transplant Network) iz SAD, smanjenju mortaliteta u okviru tri meseca, za 7%. Angažovanje remodelovanih MELD skorova koji uključuju serumski natrijum u određivanje prioritetnih

recipijenata, prema saopštenju OPTN-a preveniralo je smrtni ishod u 32 pacijenta od ukupno 477 u periodu od 2005-2006. god. [379].

Neke studije zaključuju da remodelovani MELD skorovi (MELD-Na i MESO) nemaju prednost u predikciji kratkoročnog preživljavanja u odnosu na nivo serumskog natrijuma i bazični MELD [378].

Aktuelno se primenjuju dve matematičke formule koje uključuju serumski natrijum integrisan u MELD skor. To su MELD-Na skor i MESO index. Ova dva skora mogu se izračunati prema sledećim matematičkim formulama:

$$\text{MELD-Na} = \text{MELD} - \text{Na (mmol/l)} - (0,025 \times \text{MELD} \times (140 - \text{Na (mmol/l)})) + 140$$

$$\text{MESO} = \text{MELD} / \text{Na (mmol/l)} \times 100$$

Preživljavanje pacijenata u terminalnom stadijumu hroničnog oboljenja jetre determinisano je i starošću. Uključivanje starosti pacijenta u prognostičke skorove popravljala prediktivnu vrednost bazičnog MELD skora, pa se zahvaljujući ovom saznanju definisao iMELD skor. Izračunava se prema sledećoj matematičkoj formuli:

$$\text{iMELD} = \text{MELD} + (\text{starost (u godinama)} \times 0,3 - 0,7 \times \text{Na (u milimolima po litru)}) + 100$$

Aplikovanje svih ponuđenih skorova u kliničku praksu može doprineti jednostavnijem razumevanju stepena težine jetrine bolesti. Remodelovani MELD skorovi su novijeg datuma i njihovo ispitivanje u pravcu prediktivne vrednosti za komplikacije terminalnog stadijuma hroničnog oboljenja jetre i predikcije mortaliteta je još uvek aktuelno. Donošenje novih zaključaka pomoći će pre svega u rangiranju pacijenata na Listi za transplantaciju jetre, što direktno može uticati na smanjenje mortaliteta potencijalnih recipijenata. Sa druge strane, testiranje skorova u kliničkoj praksi i statistička analiza njihove primenjivosti kroz vreme doprinosi i potrebi da se traga za što boljim prediktorima mortaliteta u ovoj osetljivoj populaciji pacijenata.

2. NAUČNA HIPOTEZA

Na osnovu analize saznanja iz dostupne literature pretpostavljamo da će istraživanje utvrditi:

1. Značaj MELD skora, CTP skora, MELD-Na skora, i-MELD skora, MESO-indeksa i CTPcrea I skora, CPT crea II skora, UKELD skora i updated MELD skora u proceni prognoze pacijenata sa komplikacijama u terminalnom stadijumu hroničnog oboljenja jetre.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Na osnovu iznetih činjenica postavljeni su sledeći ciljevi u istraživanju:

1. Uporediti prognostičke skorove u odnosu na broj i dužinu hospitalizacija pacijenata sa terminalnim stadijumom hroničnog oboljenja jetre.
2. Uporediti prognostičke skorove u odnosu na predikciju komplikacija u pacijenata sa terminalnim stadijumom hroničnog oboljenja i to:
 - a) krvarenje iz varikoziteta jednjaka
 - b) hepatorenalni sindrom
 - c) hepatičnu encefalopatiju
 - d) spontani bakterijski peritonitis
3. Uporediti CTP i MELD skorove u odnosu na dužinu preživljavanja pacijenata sa terminalnim stadijumom hroničnog oboljenja jetre.
4. Uporediti biohemijske i morfološke parametre jetre u različitim stadijumima terminalne bolesti jetre, izražene CTP i MELD skorovima.

4. PACIJENTI I METODE

4.1. PACIJENTI

U istraživanje su uključeni hospitalno lečeni pacijenti Klinike za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog centra u Nišu sa dijagnostikovanim terminalnim stadijumom hroničnog oboljenja jetre. Dijagnoza bolesti postavljena je kliničkim pregledom, dodatnim laboratorijskim (biohemijskim i hematološkim) analizama, ehosonografskim pregledom abdomena i proksimalnom digestivnom endoskopijom. U pacijenata koji nisu imali kontraindikaciju, dijagnoza je potvrđivana biopsijom jetre i patohistološkim pregledom biopsata.

Studija je modelovana kao prospektivna i delom retrospektivna i uključila je 126 pacijenata. Svi pacijenti su kompletno klinički, biohemijski, ehosonografski i endoskopski obrađeni i klasifikovani u grupe u odnosu na etiologiju ciroze jetre i u odnosu na prisustvo ili odsustvo komplikacija u terminalnom stadijumu hroničnog oboljenja jetre. Kriterijumi za isključivanje iz studije bili su:

1. Dijagnoza akutne insuficijencije jetre
2. Dijagnoza malignog tumora jetre
3. Dijagnoza malignog tumora bilo koje lokalizacije
4. Preegzistirajuća hronična bubrežna bolest
5. Preegzistirajuća srčana insuficijencija.

4.1.1. Podela pacijenata po grupama

Prema etiologiji ciroze jetre, pacijenti su podeljeni u 8 podgrupa:

1. Pacijenti sa alkoholnom cirozom jetre
2. Pacijenti sa cirozom jetre na terenu hroničnog virusnog hepatitisa B
3. Pacijenti sa cirozom jetre na terenu hroničnog virusnog hepatitisa C
4. Pacijenti sa primarnom bilijarnom cirozom
5. Pacijenti sa cirozom jetre na terenu autoimmune bolesti jetre
6. Pacijenti sa cirozom jetre nastalom na terenu Wilsonove bolesti

7. Pacijenti sa kriptogenom cirozom jetre
8. Pacijenti sa cirozom neispitane etiologije

U odnosu na prisustvo komplikacija pacijenti su klasifikovani u sledeće grupe:

1. Pacijenti koji nisu imali komplikacije ciroze jetre
2. Pacijenti koji su imali komplikacije ciroze jetre

U grupi pacijenata sa komplikacijama analizirali smo dve podgrupe pacijenata:

1. Pacijenti koji su imali dve ili više komplikacija ciroze jetre
2. Pacijente koji su imali samo jednu komplikaciju ciroze jetre

4.1.2. Parametri koji determinišu cilj istraživanja

4.1.2.1. Definisani ishodi u pacijenata sa terminalnim stadijumom hroničnog oboljenja jetre

Kao ishode u pacijenata sa terminalnim stadijumom hroničnog oboljenja jetre definisali smo sledeće komplikacije terminalne ciroze:

- a) hepatorenalni sindrom (HRS)
- b) krvarenje iz varikoziteta jednjaka (VK)
- c) hepatičnu komu (COMA)
- d) spontanoi bakterijskoi peritonitis (SPB)
- e) smrtni ishod (EL)

4.1.2.2. Prognostički skorovi u pacijenata sa terminalnom stadijumu hroničnog oboljenja jetre

Testirani prognostički skorovi u odnosu na pojavu navedenih komplikacija bili su sledeći:

- a) Child-Turcotte- Pugh skor - CTP skor
- b) CTP crea I skor
- c) CT crea II skor
- d) MELD skor
- e) integrated MELD skor
- f) UKELD skor
- g) MELD Na skor

- h) Updated MELD skor
- i) MESO index

4.1.3. Indikacije za bolničko lečenje

Po prijemu na bolničko lečenje svaki pacijent je pregledan nakon uzetih ananestičkih podataka i notirana je aktuelna indikacija za bolničko lečenje. U indikacije za bolničko lečenje uključene su forme dekompenzacije jetrine bolesti, i to, kao najčešće, sledeće: pogoršanje ošteć stanja, ascites i edemi, promene pojava simptoma hepatične encefalopatije, manifestno digestivno krvarenje (hematemezu, melenu, rektoragiju), pancitopeniju i izražen ikterus.

4.2. BIOHEMIJSKI PARAMETRI I BIOHEMIJSKA METODOLOGIJA

Biohemijska obrada podrazumevala je analizu krvne slike (broj eritrocita, leukocita, trombocita i vrednost hematokrita), određivanje nivoa jetrinih enzima u krvi (AST, ALT, GGT, ALP, LDH), vrednosti serumskog bilirubina-ukupnog i direktnog, vrednosti kreatinina u krvi, nivoa serumskog natrijuma i kalijuma, ukupnih proteina albumina. Sve analize rađene su u Centru za medicinsku biohemiju Kliničkog centra u Nišu.

4.2.1. Nivo ukupnog bilirubila (TBIL)

Određivan je fotometrijskim testom za kvantitativno određivanje ukupnog bilirubina u humanom serumu i plazmi na Olympus analizatorima samo za *in vitro* dijagnostičku primenu. Princip testa - stabilizovana diazonijum so, 3,5 dihlorfenil diazonijum tetrafluoroborat (DPD) reaguje sa konjugovanim bilirubinom direktno is a nekonjugovanim bilirubinom u prisustvu akceleratora pri čemu se stvara azobilirubin. Izmerena apsorbancija na 540 nm direktno je proporcionalna koncentraciji ukupnog bilirubina. Slepa proba uzorka se meri odvojeno kako bi se smanjila endogena interferencija koja potiče iz seruma. Referentne vrednosti ukupnog bilirubina u laboratoriji KC Niš su: 5-21 $\mu\text{mol/l}$

4.2.2. Nivo direktnog bilirubina (DBIL)

Direktni bilirubin je određivan fotometrijskim kolor testom na Olympus analizatoru samo za *in vitro* dijagnostičku primenu. Princip testa - stabilizovana diazonijum so 3,5-

dihlorfenil diazonijum tetrafluoroborat (DPD) direktno vezuje direktni (konjugovani) bilirubin u kiseloj sredini pri čemu se stvara azobilirubin. Izmerena apsorbancija na 570 nm direktno je proporcionalna koncentraciji direktnog bilirubina. Referentne vrednosti direktnog bilirubina u laboratoriji KC Niš su: 0,0-3,4 $\mu\text{mol/l}$.

4.2.3. Nivo ukupnih serumskih proteina (TP)

Određivan je fotometrijskim kolor testom na Olympus analizatoru samo za *in vitro* dijagnostičku primenu. Princip testa - joni bakra reaguju u alkalnoj sredini sa proteinima i polipeptidima koji sadrže najmanje dve peptidne veze pri čemu nastaje ljubičasto obojeni kompleks. Apsorbancija kompleksa merena na 540/660 nm je direktno proporcionalna koncentraciji protein u uzorku. Referentne vrednosti ukupnih serumskih proteina u laboratoriji KC Niš su: 62-81 g/l.

4.2.4. Aspartat aminotransferaza u serumu (AST)

Kinetički UV test za određivanje aspartat aminotransferaze u humanom serumu na Olympus analizatoru. Princip testa - aspartat aminotransferaza katalizuje transformaciju aspartat i 2-iksoglutarata, formirajući L-glutamate i oksalacetate. Dodatak piridoksal fosfata reakciji obezbeđuje maksimum katalitičke aktivnosti AST. Oksalacetat se redukuje do L-maleata uz pomoć maleat dehidrogenaze (MDH), dok se simultano NADH konvertuje do NAD^+ . Smanjenje absorbovanja u iskorišćenju NADH se meri na 340 nm i proporcionalna je aktivnosti AST u uzorku. Endogeni piruvati su uklonjeni LDH aktivnošću tokom inkubacionog perioda. Referentne vrednosti AST-a u laboratoriji KC Niš su: 10-37 U/l za muškarce i 10-31 U/l za žene.

4.2.5. Alanin aminotransferaza u serumu (ALT)

Kinetički UV kolor test za kvantitativno određivanje ALT u serumu i plazmi sa Olympus analizatorom. Princip testa - zasniva se na transferu amino grupe sa alanina na 2-oksoglutarat koju vrši ALT, pri čemu nastaju piruvat i glutamate. Dodatkom piridoksal fosfata u reakcionu smešu omogućava se maksimalna katalitička aktivnost ALT. Piruvat uvodi reakciju koja katalizuje laktat dehidrogenaza (LDH) u prisustvu NADH pri čemu nastaje laktat NAD^+ . Smanjenje apsorpcije koja nastaje zbog potrošnje NADH se meri na 340 nm i propor-

cionalno je aktivnosti ALT u uzorku. Endogeni piruvat se uklanja u toku inkubacionog perioda. Referentne vrednosti ALT-a u laboratoriji KC Niš su: 30-120 U/l.

4.2.6. Gama glutamil transferaza u serumu (GGT)

Kinetički kolor test za kvantitativno određivanje gama glutamil transferaze u serumu i plazmi upotrebom Olympus analizatora. GGT katalizuje transfer gama glutamil grupe sa supstrata 3-karboksi-4-nitroanilida na glicil glicin pri čemu nastaje 5-amino-2-nitrobenzoat. Promena apsorpcije zbog formiranja 5-amino-2-nitrobenzoata je direktno proporcionalno aktivnosti GGT u uzorku. Referentne vrednosti GGT-a u laboratoriji KC Niš su: $GGT \leq 55$ U/l za muškarce i $GGT \leq 38$ U/l za žene.

4.2.7. Alkalna fosfataza u serumu (ALP)

Kinetički kolor test za određivanje ALP u serumu upotrebom Olympus analizatora. Određivanje aktivnosti alkalne fosfataze se zasniva na merenju brzine konverzije p-nitrofenilfosfata do p-nitrofenola u prisustvu magnezijuma, cinka i amino-2-metil-propanola kao fosfatnog akceptora pri pH-10,4. Promena apsorpcije zbog formiranja p-nitrofenola se meri bihromatski 410/480 nm i direktno je proporcionalna aktivnosti ALP u serumu. Referentne vrednosti ALP-e u laboratoriji KC Niš su: 30-120 U/l.

4.2.8. Urea u serumu

Kinetički UV test za određivanje nivoa ureje u serumu i plazmi upotrebom Olympus analizatora. Princip testa - urea se hidrolizuje u prisustvu vode i ureaze do amonijaka i ugljen dioksida. Stvoreni amonijak u prvoj reakciji reaguje sa 2-ketoglutaratom i NADH u prisustvu glutamat dehidrogenaze (GLDH) pri čemu nastaje glutamat NAD^+ . Smanjenje apsorpcije NADH u jedinici vremena je proporcionalna koncentraciji ureje u uzorku. Referentne vrednosti ureje u serumu u laboratoriji KC Niš su: 2,5-7,5 mmol/l.

4.2.9. Kreatinin u serumu

Kinetički kolor test za kvantitativno određivanje kreatinina u humanom serumu i urinu upotrebom Olympus analizatora. Princip testa - kreatinin formira žuto-narandžasto

obojeni kompleks sa pikrinskom kiselinom u alkalnoj sredini. Brzina promene u apsorpciji na 520/800 nm je proporcionalna koncentraciji kreatinina u uzorku. Referentne vrednosti kreatinina u serumu u laboratoriji KC Niš su: 53-115 $\mu\text{mol/l}$.

4.2.10. Koagulacioni status pacijenta

Izražavan je nivoom protrombinskog vremena (PT) izraženog procentima, INR-om, i aktiviranim parcijalnom tromboplastinskim vremenom izraženim u sekundama (APTT). Protrombinsko vreme i INR su određivani iz venske krvi, sa Na citratom kao antikoagulansom, na automatskom analajzeru ACL Elite Pro (Beckman Coulter). Princip testa - nefelometrijska detekcija koaguluma na talasnoj dužini od 405 nm. Uzorak plazme se inkubira sa fosfolipidom pri čemu negativno naelektrisani kontakt aktivator i pufer iniciraju aktivaciju puta koagulacije. Nakon inkubacije na 37°C dodaje se kalcijum, koji pokreće proces koagulacije, i meri vreme neophodno za stvaranje koaguluma.

4.3. KVANTIFIKOVANJE ASCITESA

Prisustvo ascitesa verifikovano je kliničkim i ultrazvučnim pregledom abdomena a količina ascitesa izražena je opisnim kvalifikacijama nakon ultrazvučnog pregleda abdomena kao:

1. Nema ascitesa
2. Minimalna količina
3. Srednja količina
4. Velika količina ascitesa.

4.4. KVANTIFIKOVANJE STEPENA HEPATIČNE ENCEFALOPATIJE (HE)

Za kvantifikovanje stepena hepatične encefalopatije korišćen je West Haven klasifikacioni sistem:

1. Nulti stepen - Minimalna hepatična encefalopatija; bez detektabilnih promena ličnosti i ponašanja, minimalni defekt pamćenja, koncentracije, intelektualnih funkcija i koordinacije. Asterixis je odsutan. Mogu se primetiti promene rukopisa.

2. Prvi stepen - Kraći period održavanja pažnje, pormećaj sna (hipersomnija, insomnija i inverzija sna). Prisutne su promene afekta u vidu euforije ili depresije i iritabilnosti. Prisutna je umerena konfuzija i sporije izvršavanje zadatah naloga.
3. Drugi stepen - Pojava letargije i apatije, dezorijentacije u vremenu, neadekvatnog ponašanja, vidljiv asteriks, očigledne promene ličnosti.
4. Treći stepen - Somnolencija koja se može produbljivati, nemogućnost izvršavanja naloga, dezorijentacija i u vremenu i u prostoru, amnezija, nepovezan govor i konfuzija težeg stepena
5. Četvrti stepen- Stanje kome bez ikakvog odgovora na sve stimuluse.

4.5. KRITERIJUMI ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZE HEPATORENALNOG SINDROMA (HRS)

Za postavljanje dijagnoze HRS-a korišćen je dijagnostički kriterijum International Ascites Club-a. Veliki Kriterijumi za postavljanje dijagnoze su:

1. Prisustvo hronične ili akutne jetrine bolesti sa uznapredovalom insuficijencijom jetre i portnom hipertenzijom.
2. Niska glomerularna filtracija, koja se manifestuje porastom serumskog kreatinina za više od $132,6 \mu\text{mol/L}$ za 24 h
3. Odsustvo šoka, sepse ili skorašnjeg lečenja nefrotoksičnim lekovima, odsustvo gastrointestinalnog gubitka tečnosti (povraćanjem ili dijarejom) ili renalnog gubitka tečnosti (više od 500 g/dan, za pacijente bez edema ili 1000 g/dan za pacijente sa edemima)
4. Odsustvo oporavka bubrežne funkcije (pad serumskog kreatinina za $132,6 \mu\text{mol/L}$) uz primenu plazma ekspandera od 1,5 L dnevno i prateću diuretsku terapiju.
5. Proteinurija manja od 500 mg/dan i odsustvo ultrazvučnih dokaza za opstruktivnu uropatiju i parenhimsku bubrežnu bolest.

4.6. KRITERIJUMI ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZE SPONTANOG BAKTERIJSKOG PERITONITISA (SPB)

Kao kriterijum za postavljanje dijagnoze SPB uzimali smo kliničku sliku, prisustvo povišene temperature i povišenje CRP-a. SPB smo potvrđivali prisustvom povećanog broja leukocita u ascitesnoj tečnosti. Dijagnostički kriterijum korišćen u SPB-u bio je 250 leukocita u 1ml ascitesa.

4.7. KRVARENJE IZ VARIKOZITETA JEDNJAKA (VK)

Dijagnoza krvarenja iz varikoziteta jednjaka postavljena je na osnovu kliničkog pregleda i potom obaveznog endoskopskog pregleda proksimalnog segmenta digestivnog traka, kojim je potvrđeno krvarenje iz varikoziteta jednjaka. Endoskopski pregledi obavljani su Kabinetu za digestivnu endoskopiju Klinike za gastroenterologiju i hepatologiju KC Niš, fleksibilnim endoskopima marke Olympus i Pentax.

4.8. PROGNOŠTIČKI SKOROVİ

Prognostički skorovi u sprovedenom istraživanju izračunavani su u svakoj hospitalizaciji u periodu praćenja a vrednosti parametara uključivanih u izračunavanje skorova uzimane su u trenutku prijema na lečenje.

4.8.1. Child Turcotte Pugh skor (CTP skor)

Izračunavan je primenom važeće formule a vrednosti skora izražavane su opisno CTP-A, CTP-B i CTP-C i numerčki prema pravilima dodeljivanja opisne numeričkoj vrednosti.

Parametar	1 poen	2 poena	3 poena
Totaln bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	<34 (<2)	34-50 (2-3)	>50 (>3)
Serumski albumin, g/dL	>3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<1.7	1.71-2.30	> 2.30
Ascites	Bez ascitesa	Srednja količina	Srednja do velika količina
Hepatična encefalopatija	Stepen 0	Stepen I-II	Stepen III-IV

Za izračunavanje vrednosti CTP skora potrebne vrednosti totalnog bilirubina u našoj laboratoriji izražavaju se u $\mu\text{mol/L}$ a vrednosti serumskih proteina i albumina u gr/L. Nakon unošenja podataka za svakog isitanika i dodeljivanja odgovarajuće numeričke vrednosti od 1, 2 ili 3 poena, prema gore prikazanoj tabeli, sabiranjem broja poena dobija se numerička vrednost koja znači i odgovarajuću opisnu prema pravilu:

1. CTP-A skor podrazumeva numeričku vrednost od 5-6 poena

2. CTP-B skor podrazumeva numeričku vrednost od 7-9 poena
3. CTP-C skor podrazumeva numeričku vrednost od 10-15 poena

Poeni	Klasa	Preživljavanje (%)	
		1 godina	2 godine
5-6	A	100	85
7-9	B	81	57
10-15	C	45	35

Pored klasifikacije koja nam omogućava lakšu orijentaciju u praksi, CTP skor pokazuje i predviđa preživljavanje pojedinih kategorija pacijenata, kao što je prikazano u tabeli. Ove postavljene kriterijume za dužinu preživljavanja izraženu CTP skorom koristili smo za kompariranje sa rezultatima naše studije.

4.8.2. MELD skor (Model for End stage Liver Disease)

Numeričke vrednosti MELD skora kreću se u rasponu od 6-40 a vrednosti MELD skora izračunavale su se prema važećoj formuli [358, 369, 375, 379, 380, 381, 382]:

$$\text{MELD} = 9,57 \times \ln(\text{kreatinin(mg/dl)}) + 3,78 \times \ln(\text{bilirubin(mg/dl)}) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) + 6,43$$

4.8.3. MELD Na skor

$$\text{MELD Na} = \text{MELD-Na (mmol/l)} - (0,025 \times \text{MELD} \times (140 - \text{Na (mmol/l)})) + 140$$

4.8.4. MESO indeks

$$\text{MESO} = \text{MELD/Na(mmol/l)} \times 100$$

4.8.5. i MELD skor

$$i \text{ MELD} = \text{MELD} + (\text{starost (u godinama)} \times 0,3) - (0,7 \times \text{Na (mmol/L)}) + 100$$

4.8.6. UKELD skor

$$\text{UKELD skor} = 5 \times \{1,5 \times \ln(\text{INR}) + 0,3 \times \ln(\text{kreatinin}(\mu\text{mol/L})) + 0,6 \times \ln$$

$$(\text{bilirubin}(\mu\text{mol/L})) - 13 \times \ln (\text{Na}(\text{mmol/L}) + 70\}$$

4.8.7. Updated MELD skor

$$\text{Updated MELD} = 1,27 \times \ln (1 + \text{kreatinin}(\text{mg/dL})) + 0,94 \times \ln (1 + \text{bilirubin}(\text{mg/dL})) + 1,66 \times \ln (1 + \text{INR})$$

4.8.8. CTP skor remodelovan kreatininom (CTP-crea)

Remodelovanje bazičnog CTP skora serumskim kreatininom predložili su Angermayr i saradnici 2003. godine [340]:

- a) CTP-Crea I skor (numeričke vrednosti 5-19) izračunavane su dodavanjem poena određenih nivoom serumskog kreatinina. Bez dodatih poena bili su pacijenti čiji je nivo serumskog kreatinina bio manji od 1,3 mg/dL, a 4 poena dodati su numeričkoj vrednosti CTP skora pacijentima čija je vrednost serumskog kreatinina prelazila 1,3 mg/dL.
- b) CTP-Crea II skor (numeričke vrednosti 5-19) obuhvata tri kategorije i to:
 - 1. 0 poena dodaje se pacijentima čija vrednost serumskog kreatinina ne prelazi 1,3 mg/dL (114,92 $\mu\text{mol/L}$)
 - 2. 2 poena dodaje se pacijentima čija se vrednost serumskog kreatinina kreće 1,3-1,8 mg/dL (114,92-159,12 $\mu\text{mol/L}$)
 - 3. 4 poena dodaje se pacijentima čija vrednost serumskog kreatinina prelazi 1,8 mg/dL (159,12 $\mu\text{mol/L}$)

4.8.8.1. Konverzija vrednosti serumskog kreatinina iz mg/dL

U originalnim formulama za izračunavanje prognostičkih skorova, koji su nastali u SAD, vrednost serumskog kreatinina izražava se miligramom po decilitru (mg/dL). U našoj laboratoriji, ova vrednost se izražava u $\mu\text{mol/L}$, pa su izmerene vrednosti serumskog kreatinina, pre izračunavanja prognostičkih skorova, konvertovane u mg/dL deljenjem vrednosti koeficijentom 88,4 jer je 1 mg/dL=88,4 $\mu\text{mol/L}$.

4.8.8.2. Konverzija vrednosti serumskog bilirubina iz mg/dL

Vrednosti serumskog bilirubina su u originalnim formulama za izračunavanje prognostičkih skorova izražene takođe u mg/dL. U našoj laboratoriji serumski bilirubin se izražava

$\mu\text{mol/L}$, pa su izmerene vrednosti konvertovane u mg/dl deljenjem koeficijentom 17,1 jer je $1 \text{ mg/dL} = 17,1 \mu\text{mol/L}$.

4.9. STATISTIČKA ANALIZA

Dobijeni podaci su unešeni u bazu podataka, sređeni tabelarno i prikazani grafički. U sklopu deskriptivne statistike podaci su predstavljeni u vidu aritmetičke sredine i standardne devijacije, medijane i interkvartilne razlike, ili u vidu apsolutnih ili relativnih brojeva. Testiranje normalnosti podataka je vrešeno Kolmogorov-Smirnov testom. Za upoređivanje dve grupe podataka, ukoliko je zadovoljena normalna distribucija korišćen je t-test, ukoliko distribucija podataka nije normalna korišćen je Mann-Whitney-jev U test. Za poređenje tri ili više grupa podataka, ukoliko je zadovoljena normalna distribucija korišćena je ANOVA, a kao post hoc analiza korišćen je Tukey-ev test. Ukoliko nije zadovoljena normalna distribucija pri poređenju tri i više grupa podataka korišćen je Kruskal-Wallis-ov test, u tom slučaju kao post hoc analiza korišćen je Mann-Whitney-jev U test. Radi utvrđivanja međupovezanosti između ispitivanih varijabli određivan je Pirsonov koeficijent proste linearne korelacije, odnosno Spirmanov koeficijent rang korelacije u zavisnosti od distribucije podataka.

Analiza preživljavanja (*engl. survival analysis*) je analiza određenog događaja (npr. smrti) tokom vremena uz evidenciju trenutka kada je došlo do određenog događaja, a da je pri tome dobro definisano početno vreme praćenja. Da bi se analiza preživljavanja mogla primeniti, podaci moraju sadržati vreme nekog događaja koji se prati. Svrha analize preživljavanja sastoji se u mogućnosti predviđanja, tj. uspostavljanja prediktivnog modela u kojem rizik posmatranog događaja zavisi od ispitivanih varijabli. Za ovu vrstu analiza je potrebno da se evidentira tačan datum kada su pojedinci ušli u studiju i tačan datum kada je došlo do određenog događaja.

U analizi preživljavanja primenjivane su životne tablice kako bi se izračunalo jednogodišnje preživljavanje kako u odnosu na opštu smrtnost, tako i u odnosu na pojavu različitih komplikacija. Nakon toga je formirana Kaplan-Mejerova kriva preživljavanja u odnosu na ispitivane varijable. Log rank testom je upoređivano prosečno preživljavanje u odnosu na ispitivane parametre. Cox-ova regresiona analiza je korišćena radi određivanja rizik količnika (*engl. Hazard Ratio - HR*) za svaki od ispitivanih biohemijskih parametara.

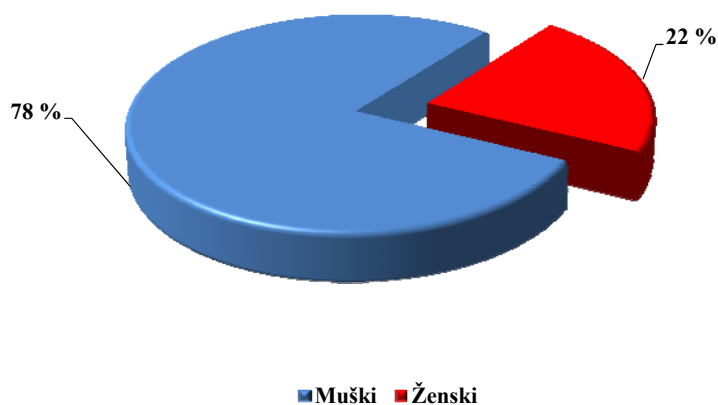
Radi procene kalibracije modela korišćen je Hosmer-Lemeshow test. Diskriminaciona sposobnost procenjivana je korišćenjem analize ROC krive. Za konstruisanje ROC krive za više varijabli logističkom regresionom analizom je formirana jednistvena varijabla na osnovu

verovatnoća više pojedinačnih varijabli. Statistička obrada podataka koja obuhvata metode deskriptivne statistike, Kaplan-Mejerove krive, Koksovu regresionu analizu i ROC analizu je sprovedena u programskom paketu SPSS 16.0 (SPSS Inc, Chicago IL, USA).

5. REZULTATI

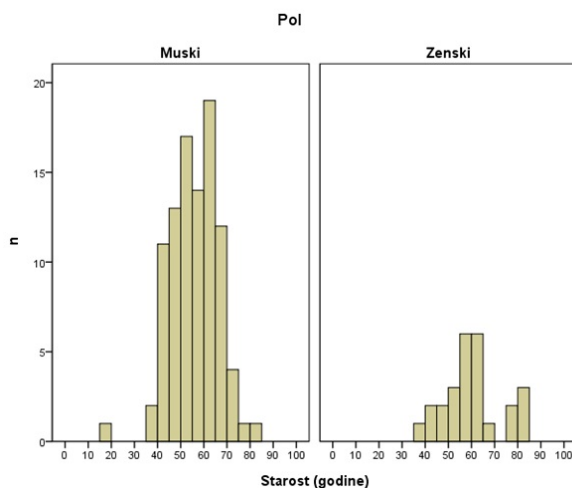
5.1. OSNOVNE DEMOGRAFSKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE ISPITIVANE POPULACIJE

U istraživanje je uključeno 126 pacijenata sa cirozom jetre (98 muških i 28 pacijenata ženskog pola). Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika prema polu ($\chi^2=38,89$; $p<0,001$)(Grafikon 1).



Grafikon 1. Struktura ispitanika prema polu

Prosečna starost svih pacijenata bila je $56,11 \pm 10,95$ godina (Min - 18 godina, Max - 83 godine). Pacijenti muškog pola bili su starosti $55,14 \pm 10,45$, a pacijentkinje su bile starosti $59,65 \pm 12,11$. Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u starosti u odnosu na pol ($t=1,73$; $p=0,092$)(Grafikon 2).



Grafikon 2. Starosna struktura prema polu u ispitivanoj populaciji

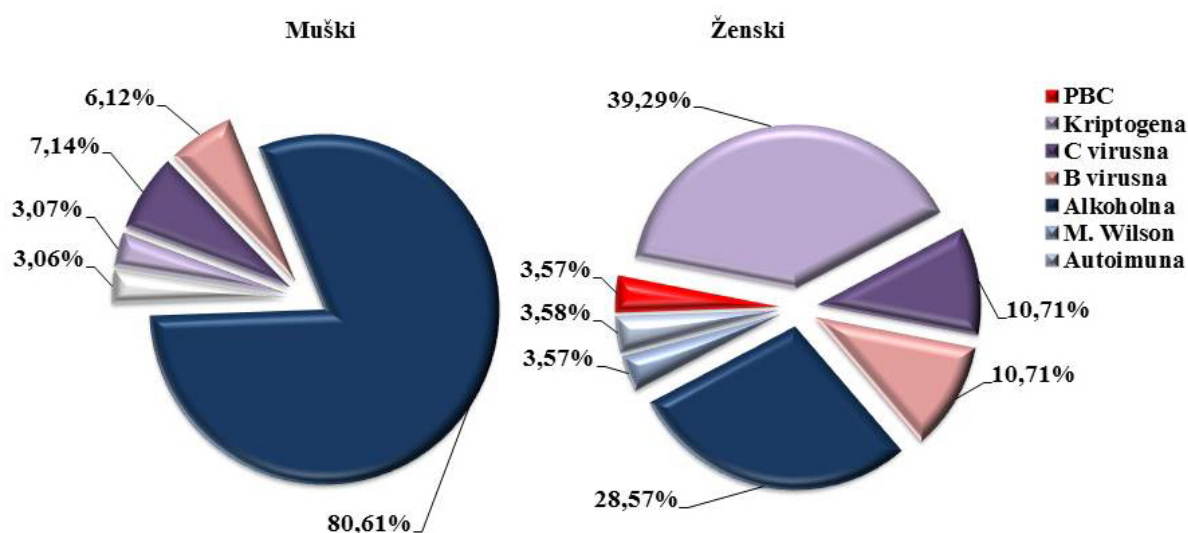
Tabela 1. Etiologija ciroze jetre u odnosu na pol

Etiologija ciroze	Ukupno (n)(%)	Pol		p
		Muški (n)(%)	Ženski (n)(%)	
Alkoholna	87 (69,0%)	79 (80,6%)	8 (28,6%)	<0,001*
B virusna	9 (7,1%)	6 (6,1%)	3 (10,7%)	0,677**
C virusna	10 (7,9%)	7 (7,1%)	3 (10,7%)	0,691**
Kriptogena	14 (11,1%)	3 (3,1%)	11 (39,3%)	<0,001**
PBC	1 (0,8%)	0	1 (3,6%)	N.S.
Autoimuna	1 (0,8%)	0	1 (3,6%)	N.S.
M. Wilson	1 (0,8%)	0	1 (3,6%)	N.S.
Nepoznat	3 (2,4%)	3 (3,1%)	0	N.S.
Ukupno	126 (100,0%)	98 (77,8%)	28 (22,8%)	

* - χ^2 -test, ** - Fisher-ov test egzaktne verovatnoće

U ispitivanoj populaciji distribucija etiologije ciroze jetre bila je sledeća: 87 pacijenata - alkoholna, 9 pacijenata - B virusna, 10 pacijenata - C virusna, 14 pacijenata - kriptogena, 1 pacijent - PBC, 1 pacijent - M. Wilson i 3 pacijenta - nepoznat uzrok. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u distribuciji različitih etiologija ciroze jetre u ispitivanoj populaciji ($\chi^2=329,38$; $p<0,001$).

Kod pacijenata muškog pola alkoholna ciroza je bila najčešće zastupljena (69,0%), a kod pacijentkinja kriptogena ciroza (39,0%). Utvrđeno je da je alkoholna ciroza statistički značajno češća kod muškaraca u odnosu na žene ($X^2=25,22$; $p<0,001$). Kriptogena ciroza je statistički značajno češća kod pacijenata ženskog pola u odnosu na muški (Fisher-ov test: $p<0,001$)(Grafikon 3).

**Grafikon 3.** Etiologija ciroze jetre u odnosu na pol

Prosečna dužina bolesti u ispitivanoj populaciji bila je $2,77 \pm 1,87$ godina (Min - 0,5 god., Max - 9 god.). Prosečan broj hospitalizacija u ispitivanoj populaciji iznosi $1,64 \pm 1,00$ (Min - 1 hospitalizacija, Max - 5 hospitalizacija) (Tabela 2).

Tabela 2. Broj hospitalizacija		
Broj hospitalizacija	Broj pacijenata	%
1	79	62,7
2	22	17,5
3	15	11,9
4	9	7,1
5	1	0,1
Ukupno	126	100,0

Većina pacijenata je imala jednu hospitalizaciju (62,7%). Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u broju hospitalizacija u ispitivanoj populaciji ($\chi^2=153,04$; $p<0,001$).

Tabela 3. Indikacije za prijem		
Indikacije za prijem	n	%
Ascites i edemi	57	27,4
Encefalopatija	46	22,1
Krvarenje iz varikoziteta jednjaka	33	15,9
Pancitopenija	8	3,8
Žutica	2	0,1
Pogoršanje opšteg stanja	52	25,0
Kontrola	10	4,8
Ukupno	208	100,0

Najčešće indikacije za prijem su bile: ascites i edemi (27,4%), pogoršanje opšteg stanja (25,0%) i encefalopatija (22,1%). Ove tri indikacije su bile statički značajno najzastupljenije u ispitivanoj populaciji ($\chi^2=83,84$; $p<0,001$)(Tabela 3).

Tabela 4. Step encefalopatije u ispitivanoj populaciji		
Step encefalopatije	n	%
I-II	57	27,4
III-IV	33	15,9
Odsutvo	118	56,7
Ukupno hospitalizacija	208	100,0

Većina pacijenata sa encefalopatijom imala je blaži oblik, stepen I-II ukupno 63,3%, a ostalih 36,6% pacijenata sa encefalopatijom je imalo stepen III-IV.

Tabela 5. Step en ascitesa u ispitivanoj populaciji

Step en ascitesa	n	%
Nema	79	38,0
Umeren	61	29,3
Izražen	68	32,7
Ukupno	208	100,0

U ispitivanoj populaciji bio je ujednačen broj pacijenata sa umerenim (29,3%) i izraženim (32,7%) ascitesom (Tabela 5).

Tabela 6. Komplikacije u ispitivanoj populaciji

Komplikacije	n	%
HRS	15	11,9
VK	26	20,6
SBP	8	6,3
KOMA	24	19,0

Ukupno je 54 pacijenata (42,9%) imalo neku od komplikacije koje su prikazane u tabeli 6. Najveći broj pacijenata je imao krvarenje iz varikoziteta jednjaka (20,6%), komu (19,0%), HRS (11,9%) i SBP (6,3%).

Tabela 7. Dužina hospitalizacije u odnosu na različite komplikacije

Komplikacije	AS $\pm$ SD (dani)	Me (Min-Max)	CV
HRS	7,65 $\pm$ 4,95	7,50 (1,00-20,00)	64,71%
VK	8,78 $\pm$ 5,84	7,50 (1,00-22,0)	66,51%
SBP	13,27 $\pm$ 7,59	11,00 (2,00-28,00)	57,19%
KOMA	8,05 $\pm$ 9,25	5,00 (1,00-50,00)	114,90%
Smrtni ishod	8,08 $\pm$ 9,39	5,00 (1-50,00)	116,21%

AS-aritmetička sredina, SD-standardna devijacija, Me-medijana, CV-koeficijent varijacije

U tabeli 7 je prikazana dužina hospitalizacije u odnosu na prisustvo različitih komplikacija. Pacijenti su najduže bili hospitalizovani zbog SBP, a najkraće zbog HRS. Dužina hospitalizacije u odnosu na vrstu komplikacije pokazuje veliku interpersonalnu varijabilnost.

Tabela 8. Broj dana provedenih u IN u odnosu na različite komplikacije

Komplikacije	AS±SD	Me (Min-Max)	CV
HRS	6,69±4,88	6,50 (0-20,00)	72,94%
Krvarenje iz varikoziteta	7,09±4,69	6,00 (1,00-20,00)	66,15%
SBP	10,70±7,59	9,00 (2,00-28,00)	70,93%
KOMA	7,95±9,56	4,00 (1,00-50,00)	120,25%
Smrtni ishod	8,00±9,76	4,00 (1,00-50,00)	122,00%

AS - aritmetička sredina, SD - standardna devijacija, Me - medijana, CV - koeficijent varijacije

U tabeli 8 je prikazan broj dana provedenih u intenzivnoj nezi (IN) u odnosu na prisustvo različitih komplikacija. Pacijenti su najduže bili hospitalizovani zbog SBP, a najkraće zbog HRS. Broj dana provedenih u intenzivnoj nezi u odnosu na vrstu komplikacija pokazuje veliku interpersonalnu varijabilnost.

Tabela 9. Vrednosti osnovnih biohemijskih parametara u ispitivanoj populaciji

	Xsr±SD	Me (Min-Max)
AST (U/l)	125,60±222,96	70,20 (10,00-1566,00)
ALT (U/l)	58,67±123,92	30,50 (9,00-1107,00)
GGT (U/l)	286,62±482,71	121,00 (17,00-2909,00)
ALP (U/l)	136,03±85,04	111,00 (20,00-506,00)
TBIL (μmol/l)	93,41±120,62	50,00 (7,00-579,00)
DBIL(μmol/l)	46,27±74,01	15,50 (2,00-330,00)
TP (g/l)	65,77±8,85	66,00 (37,00-88,00)
ALB(g/l)	27,78±6,59	28,00 (13,00-44,00)
Urea (mmol/l)	8,61±7,88	6,00 (1,00-45,00)
Kreatinin (μmol/l)	125,92±104,26	90,35 (48,00-697,00)
LDH (U/l)	624,92±358,62	481,00 (221,00-1497,00)
K (mmol/l)	6,64±9,85	4,00 (3,00-45,00)
Na (mmol/l)	135,48±3,68	136,00 (123,00-148,00)
Glukoza (mmol/l)	6,15±1,29	5,45 (5,00-9,00)
PT (%)	49,08±11,92	48,60 (22,00-70,00)
APTT (s)	34,75±6,61	32,70 (26,00-49,00)
INR	1,73±0,49	1,60 (1,00-4,00)
Er (T/l)	3,61±2,53	3,26 (2,00-29,00)
Hgb (g/l)	103,30±21,14	102,00 (53,00-151,00)
HCT	30,61±6,84	30,00 (3,00-47,00)
PLT (G/l)	126,95±67,65	110,00 (25,00-321,00)

U tabeli su prikazane vrednosti osnovnih biohemijskih parametara u ispitivanoj populaciji (n=126). Većinu parametara karakteriše velika individualna varijabilnost.

Tabela 10. Distribucija opisnog CTP skora u ispitivanoj populaciji

CTP skor	n	%
A	20	15,9
B	45	35,7
C	61	48,4
Ukupno	126	100,0

U ispitivanoj populaciji najveći broj pacijenata je imao C skor (48, 4%), zatim B skor (35,7%), a najmanji A skor (15,9%). Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u distribuciji skorova u ispitivanoj populaciji ($\chi^2=20,83$; $p<0,001$).

Tabela 11. Vrednosti skorova u ispitivanoj populaciji

	Xsr $\pm$ SD	Me (Min-Max)	CV (%)
CTP	9,50 $\pm$ 2,62	9,00 (5,00-15,00)	27,6
CTP - Crea I	10,54 $\pm$ 3,61	10,00(5,00-19,00)	34,2
CTP - Crea II	10,36 $\pm$ 3,45	10,00(5,00-19,00)	33,3
MELD skor	19,35 $\pm$ 7,82	17,50 (6,00-44,00)	40,4
MESO index	14,10 $\pm$ 6,22	12,60 (0,00-36,00)	44,1
MELDNa	20,40 $\pm$ 8,10	19,50 (0,00-42,00)	39,7
iMELD	39,84 $\pm$ 11,29	39,00 (0,00-73,00)	28,3
UKELD	53,85 $\pm$ 5,29	52,85 (44,00-69,00)	9,9
Updated MELD	4,12 $\pm$ 1,06	3,85 (2,00-7,00)	25,7

U tabeli 11 su prikazane vrednosti skorova u ispitivanoj populaciji.

5.2. REZULTATI U ODNOSU NA SMRTNI ISHOD

U praćenom periodu umrlo je 37 pacijenata (29,4%). Struktura preminulih prema polu bila je sledeća: 25 muških pacijenata (25,3%) i 12 ženskih pacijenata (42,9%). Ne postoji statistički značajna povezanost između smrtnog ishoda i pola ($p=0,115$).

Preminuli pacijenti su bili mlađi od preživelih pacijenata, ali je utvrđeno da ne postoji statistički značajna razlika u starosti u odnosu na smrtni ishod (55,2 $\pm$ 12,5 vs 56,4 $\pm$ 10,2; $p=0,476$).

U tabeli 12 je prikazana etiologija ciroze jetre u odnosu na ishod praćenja. Najveći procenat preminulih je u etiologiji imao alkoholnu cirozu jetre (64,9%). Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u etiologiji ciroze jetre u odnosu na ishod praćenja ($p=0,473$).

Tabela 12. Etiologija ciroze jetre u odnosu na ishod praćenja

Etiologija ciroze	Ishod praćenja		p
	Premинуli (n%)	Preživeli (n%)	
Alkoholna	24 (64,9%)	64 (71,1%)	0,473
B virusna	3 (8,1%)	6 (6,7%)	
C virusna	2 (5,4%)	8 (8,9%)	
Kriptogena	5 (13,5%)	9 (10,0%)	
PBC	1 (2,7%)	0	
Autoimuna	0	1 (1,1%)	
M. Wilson	0	1 (1,1%)	
Nepoznat	2 (5,4%)	0	
Ukupno	37 (100,0%)	89 (100,0%)	

Kod preminulih pacijenata HRS je bio statistički značajno zastupljeniji ($\chi^2=9,47$; $p=0,002$). Krvarenje iz varikoziteta je bilo prisutno kod 24,3% preminulih i 19,1% preživelih pacijenata. SBP je bio prisutan kod 10,8% preminulih i 4,5% preživelih pacijenata. Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u pojavi krvarenja iz varikoziteta jednaka i SBP u odnosu na smrtni ishod ($p=0,629$ odnosno $p=0,232$). Koma se statistički značajno češće javljala kod preminulih pacijenata (59,5% vs 2,2%; Fisherov test: $p<0,001$) (Tabela 13).

Tabela 13. Komplikacije u odnosu na ishod praćenja

Komplikacije	Ishod praćenja		p
	Premинуli (n=37)	Preživeli (n=89)	
HRS	10 (27,0)	5 (5,6)	0,002
Krvarenje iz varikoziteta	9 (24,3)	17 (19,1)	N.S.
SBP	4 (10,8)	4 (4,5)	N.S.
Koma	22 (59,5)	2 (2,2)	<0,001

U tabeli 14 su prikazani osnovni biohemijski parametri u odnosu na smrtni ishod. Utvrđeno je da preminuli pacijenti imaju statistički značajno veće koncentracije AST ($z=2,383$; $p=0,017$), ALP ($z=3,160$; $p=0,002$), TBIL ($z=3,780$; $p<0,001$), DBIL ($z=3,637$; $p<0,001$), uree ($z=2,481$; $p=0,013$), kreatinina ($z=3,903$; $p<0,001$), INR ($z=3,455$; $p=0,001$).

Kod preminulih pacijenata utvrđene su statistički značajno niže vrednosti sledećih parametara: TP ($z=2,564$; $p=0,010$), albumin ($z=3,577$; $p<0,001$). Na ($z=2,011$; $p=0,044$), broj eritrocita ($z=2,222$; $p=0,026$), broj trombocita ($z=2,175$; $p=0,030$).

Kod preminulih pacijenata najčešći opisni CTP skor bio je C (78,4%), a kod preživelih pacijenata najčešći je bio B skor (43,0%). Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti CTP skorova u odnosu na smrtni ishod ($\chi^2=20,94$; $p<0,001$).

Tabela 14. Vrednosti osnovnih biohemijskih parametara u odnosu na ishod praćenja

Biohemijski parametar	Ishod praćenja		p
	Premинуli (n=37)	Preživeli (n=89)	
AST (U/l)	209,04±338,63	92,55±146,21	0,017
ALT (U/l)	79,57±127,24	50,24±123,15	N.S.
GGT (U/l)	287,66±481,85	286,00±491,09	N.S.
ALP (U/l)	171,79±102,04	117,94±67,84	0,002
TBIL (μmol/l)	170,50±174,64	60,79±67,72	<0,001
DBIL (μmol/l)	96,87±107,39	26,74±43,87	<0,001
TP (g/l)	61,96±9,33	67,35±8,20	0,010
ALB (g/l)	24,55±4,96	29,22±6,73	<0,001
Urea (mmol/l)	10,68±8,54	7,47±7,17	0,013
Kreatinin (μmol/l)	192,20±163,42	98,56±43,63	<0,001
LDH (U/l)	777,50±320,32	594,40±373,60	N.S.
K (mmol/l)	9,91±14,26	5,32±7,25	N.S.
Na (mmol/l)	134,22±4,32	135,95±3,25	0,044
PT (%)	45,80±17,62	50,43±9,00	N.S.
APTT(s)	40,04±10,13	32,72±3,39	N.S.
INR	2,04±0,69	1,60±0,29	0,001
Er (T/l)	3,14±0,68	3,80±2,96	0,026
Hgb(g/l)	97,28±18,68	105,81±21,70	N.S.
HCT	29,05±5,71	31,26±7,20	N.S.
PLT(G/l)	108,22±69,93	134,63±65,61	0,030

Tabela 15. Vrednosti skorova u odnosu na smrtni ishod

Skorovi	Ishod praćenja		p
	Premинуli (n=37)	Preživeli (n=89)	
CTP	11,41±2,36	8,66±2,26	<0,001
CTP-Crea I	13,24±3,22	9,38±3,13	<0,001
CTP-Crea II	13,08±3,24	9,21±2,84	<0,001
MESO index	11,96±4,00	19,32±7,55	<0,001
MELDNa	24,51±10,92	18,65±5,79	<0,001
iMELD	47,94±11,03	36,53±9,69	<0,001
MELD	25,81±9,65	16,59±4,80	<0,001
UKELD	57,77±5,92	52,19±4,01	<0,001
Updated MELD	5,00±1,31	3,75±0,65	<0,001

U tabeli 15 su prikazani ispitivani skorovi u odnosu na ishod praćenja. Premинуli pacijenti su imali statistički značajno veće vrednosti CTP skora ($z=5,214$; $p<0,001$), MESO indeksa ($z=5,271$; $p<0,001$), MELDNa ($z=3,637$; $p<0,001$), iMELD ($z=5,143$; $p<0,001$), MELD ($z=5,156$; $p<0,001$), UKELD ($z=4,619$; $p<0,001$) i Updated MELD ($z=5,087$; $p<0,001$).

Tabela 16. Promene vrednosti skorova prvoj i drugoj hospitalizaciji u odnosu na smrtni ishod

Skorovi	Preminuli (n=13)		Preživeli (n=32)		p
	Prva	Druga	Prva	Druga	
CTP	9,69±2,18	10,77±2,86	9,00±5,47	8,88±2,46	0,049
CTP-Crea I	11,23±2,68	13,23±3,94	9,62±3,17	10,03±3,46	N.S.
CTP-Crea II	10,92±2,50	12,92±3,95	9,41±2,82	9,83±3,28	N.S.
MESO index	15,85±4,48	20,45±7,21	12,11±3,66	12,80±5,29	0,020
MELDNa	23,34±9,86	26,77±8,29	18,98±5,32	19,94±6,80	N.S.
iMELD	43,32±5,41	50,68±10,82	36,15±10,41	38,99±9,83	N.S.
MELD	21,62±6,04	26,92±8,86	16,52±4,99	16,87±6,75	0,022
UKELD	54,56±4,27	57,68±7,26	51,83±4,12	52,54±4,97	N.S.
Updated MELD	4,29±0,72	4,95±1,22	3,73±0,64	3,72±0,85	0,020

Zbog malog broja pacijenata sa dve i više hospitalizacija, za praćenje vrednosti skorova uzete su vrednosti određene pri prvoj i drugoj hospitalizaciji. Utvrđeno je da kod preminulih pacijenata vrednost CTP skora statistički značajno raste u odnosu na preživjele pacijente (Greenhouse-Geisser $F=4,089$; $p=0,049$)(Tabela 16). Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima CTP-Crea I i CTP-Crea II skora kroz vreme u odnosu na ishod praćenja ($p=0,086$ odnosno $p=0,059$). Vrednost MESO indeksa kod preminulih pacijenata statistički značajno raste kroz vreme u odnosu na vrednosti kod preživelih pacijenata (Greenhouse-Geisser $F=5,807$; $p=0,020$). Vrednost MELD skora kod preminulih pacijenata statistički značajno raste kroz vreme u odnosu na vrednosti kod preživelih pacijenata (Greenhouse-Geisser $F=5,651$; $p=0,022$). Updated MELD skor statistički značajno raste kroz vreme kod preminulih pacijenata u odnosu na preživjele (Greenhouse-Geisser $F=5,889$; $p=0,020$). Vrednosti MELDNa, iMELD i UKELD skora se ne razlikuju statistički značajno u vremenu u odnosu na ishod praćenja.

Tabela 17. Prosečna procentualna promena vrednosti skorova kroz vreme u odnosu na ishod praćenja

Skorovi	Preminuli					Preživeli				
	Hospitalizacije				Δ	Hospitalizacije				Δ
	I	II	III	IV		I	II	III	IV	
CTP	1,00	1,11	1,09	1,21	0,21	1,00	1,04	1,09	1,06	0,09
CTP-Crea I	1,00	1,18	1,14	1,19	0,19	1,00	1,08	1,23	1,16	0,23
CTP-Crea II	1,00	1,18	1,15	1,19	0,19	1,00	1,06	1,17	1,11	0,17
MESO indeks	1,00	1,33	1,51	1,03	0,51	1,00	1,08	1,20	0,99	0,21
MELDNa	1,00	1,20	1,28	1,09	0,28	1,00	1,08	0,99	0,59	0,49
iMELD	1,00	1,18	1,33	1,07	0,33	1,00	1,07	1,15	1,08	0,15
MELD	1,00	1,29	1,33	0,98	0,33	1,00	1,04	1,13	0,95	0,18
UKELD	1,00	1,06	1,13	1,04	0,13	1,00	1,02	1,05	0,99	0,06
Updated MELD	1,00	1,16	1,26	1,02	0,26	1,00	1,01	1,06	0,94	0,12

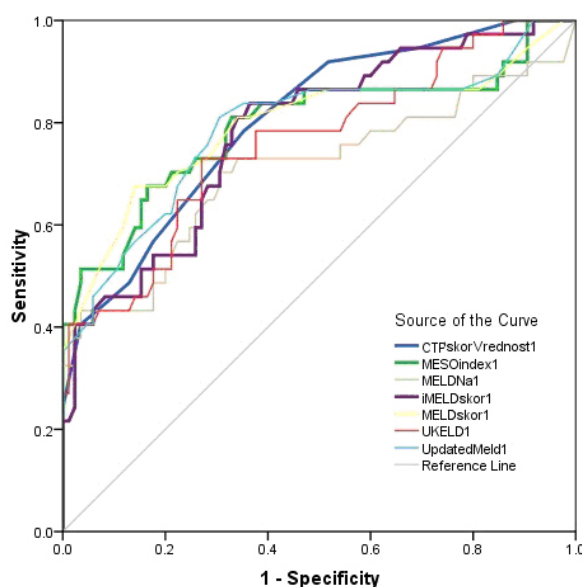
Najveća prosečna procentualna promena vrednosti je kod preminulih pacijenata je kod MESO indeksa ($\Delta 0,51$), a najmanja kod UKELD skora ($\Delta 0,13$). Kod preživelih pacijenata najveća procentualna promena vrednosti bila je kod MELDNa skora ($\Delta 0,49$), a najmanja kod UKELD skora ($\Delta 0,06$)(Tabela 17).

Upoređujući skorove u ROC analizi pokazano je da CTP-Crea II skor ima najbolju diskriminativnu sposobnost među ispitivanim skorovima (AUC=0,815, $p < 0,001$)(Grafikon 5), koja je praćena ujednačenom senzitivnošću i specifičnošću (granična vrednost testa: 11,50, senzitivnost 74,40% i specifičnost 74,10%)(Tabela 18).

Tabela 18. ROC kriva ispitivanih skorova u odnosu na smrtni ishod

Skorovi	Granična vrednost	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	AUC	95%CI	p
CTP	10,50	71,80	74,10	0,805	0,724-0,886	<0,001
CTP-Crea I	10,50	84,60	65,40	0,815	0,738-0,892	<0,001
CTP-Crea II	11,50	74,40	74,10	0,831	0,757-0,906	<0,001
MESO index	18,50	64,10	88,10	0,818	0,726-0,910	<0,001
MELDNa	27,50	53,80	90,10	0,724	0,610-0,837	<0,001
iMELD	40,50	87,20	64,30	0,819	0,738-0,900	<0,001
MELD	23,50	69,20	82,70	0,813	0,718-0,909	<0,001
UKELD	55,50	74,40	70,40	0,781	0,688-0,871	<0,001
Updated MELD	4,50	69,20	74,10	0,792	0,698-0,885	<0,001

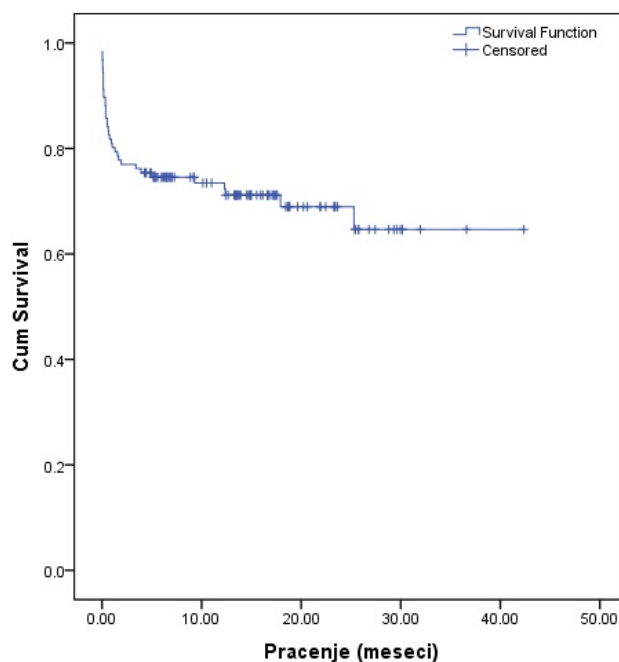
AUC - površina ispod krive



Grafikon 5. ROC kriva ispitivanih skorova u odnosu na ishod praćenja

5.2.1. Preživljavanje pacijenata

Na osnovu životnih tabela utvrđeno je da je u ispitivanoj populaciji šestomesečno preživljavanje bilo 70,0%, 12-meseno preživljavanje 69,0%, 18-mesečno 67,0%, 24-mesečno 65,0% i 30-mesečno 63,0%.



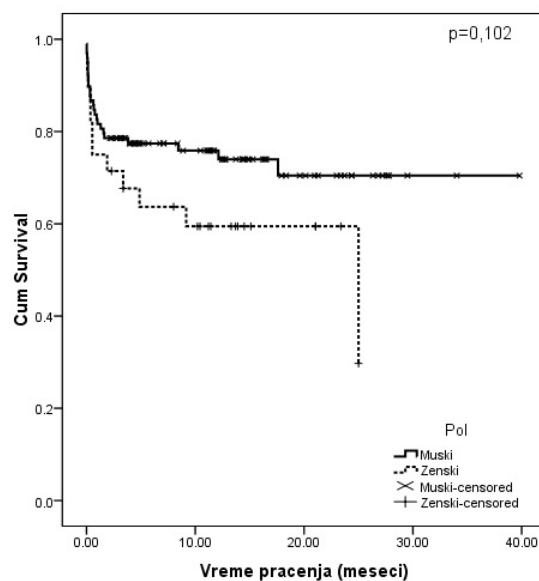
Grafikon 6. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja svih pacijenata

Prosečno preživljavanje u ispitivanoj populaciji je iznosilo 29,5 (95%CI 25-91-33,04) meseci.

Tabela 19. Prosečno preživljavanje u odnosu na ispitivani pol

Pol	Xsr±SD (meseci)	95%CI	p
Muški	29,2±1,8	25,52-32,84	N.S.
Ženski	15,7±2,3	11,23-20,19	

Utvrdeno je da ne postoji statistički značajna razlika u dužini preživljavanja u odnosu na pol.



Grafikon 7. Kaplan-Meier-ove krive u odnosu na pol

U tabeli 20 su prikazane vrednosti rizik količnika u Cox-ovom univarijantnom regresionom modelu. Utvrđeno je da je INR najbolji prediktor smrtnosti u ispitivanoj populaciji (HR=4,189).

Tabela 20. Univarijantna COX-ova regresiona analiza

	HR	95%CI	p
Starost	0,989	0,958-1,020	0,475
Pol	1,778	0,893-3,540	0,102
APTT (s)	1,216	1,030-1,435	0,021
INR	4,189	2,533-6,927	<0,001
Na (mmol/l)	0,882	0,807-0,963	0,005
Albumin (g/l)	0,941	0,903-0,982	0,005
TBIL (μmol/l)	1,005	1,004-1,007	<0,001
CTP skor A	Referentna grupa	-	-
CTP skor B	3,365	0,414-27,376	0,252
CTP skor C	13,109	1,783-96,400	0,011
CTP skor vrednost	1,575	1,347-1,841	<0,001
CTP-Crea I	1,326	1,204-1,461	<0,001
CTP-Crea II	1,396	1,256-1,551	<0,001
MESO index	1,193	1,136-1,253	<0,001
MELDNa	1,105	1,058-1,154	<0,001
iMELD skor	1,108	1,073-1,143	<0,001
MELD skor	1,147	1,103-1,193	<0,001
UKELD	1,237	1,155-1,324	<0,001
Updated MELD	2,697	2,036-3,572	<0,001
ΔMESO indeks	1,161	1,051-1,283	0,003

HR - rizik količnik

Analizirajući ispitivane skorove kao najbolji prediktor izdvojio se CTP skor vrednosti (HR=1,575). Promena MESO indeksa za jednu jedinicu između dve hospitalizacije povećava rizik za fatalni ishod za 16,0%.

Tabela 21. Multivarijantna Cox-ova logistička regresija

	HR	95%CI	p
APTT (s)	1,062	0,456-2,470	0,890
INR	15,084	0,023-168,52	0,932
Na (mmol/l)	0,243	0,001-84,431	0,791
Albumin (g/l)	0,518	0,058-4,612	0,555
TBIL (μ mol/l)	1,050	0,969-1,138	0,236
CTP skor vrednost	1,057	0,007-26,24	0,990
CTP-Crea I	0,621	0,342-1,129	0,118
CTP-Crea II	2,271	1,227-4,202	0,009
MESO index	0,051	0,006-1,293	0,639
MELDNa	1,105	1,058-1,154	0,858
iMELD skor	1,095	0,355-3,370	0,875
MELD skor	29,385	0,003-88,33	0,700
UKELD	0,343	0,052-23,172	0,876
Updated MELD	27,285	0,103-8,075	0,950

HR - rizik količnik

U multivarijantni model su uključeni parametri koji su se pokazali da su statistički značajni prediktori u univarijantnom modelu. U multivarijantnom modelu nijedan ispitivani parametar se nije pokazao kao statistički značajan prediktor (Tabela 21).

5.2.2. ROC analiza prognostičkih skorova u odnosu na preživljavanje pacijenata

U ispitivanoj populaciji u prvih mesec dana umrlo je 33 pacijenata (84,61%), u prvih tri meseca umrla su još 4 pacijenta, odnosno 37 pacijenata (94,87%) i u prvih šest meseci umrla su još dva pacijenta, odnosno svi pacijenti (100,0%).

U odnosu na jednomesečno preživljavanje pokazano je da je najbolji dijagnostički marker CTP-Crea II skor. Granična vrednost ovog skora je 11,50 (Tabela 22).

Tabela 22. ROC analiza ispitivanih skorova u odnosu na preživljavanje do mesec dana

Skorovi	Granična vrednost	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	AUC	95%CI	p
CTP	10,50	75,80	72,40	0,809	0,722-0,896	<0,001
CTP-Crea I	13,50	66,70	83,90	0,823	0,742-0,904	<0,001
CTP-Crea II	11,50	78,80	72,40	0,841	0,761-0,920	<0,001
MESO index	20,50	63,60	96,70	0,822	0,719-0,926	<0,001
MELDNa	27,50	57,60	88,50	0,717	0,590-0,845	0,001
iMELD	49,50	63,60	87,80	0,829	0,745-0,913	<0,001
MELD	23,50	75,80	81,60	0,819	0,711-0,926	<0,001
UKELD	59,50	60,60	92,00	0,791	0,691-0,892	<0,001
Updated MELD	4,50	75,80	73,60	0,803	0,702-0,905	<0,001

Tabela 23. ROC analiza ispitivanih skorova u odnosu na preživljavanje do tri meseca

Skorovi	Granična vrednost	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	AUC	95%CI	p
CTP skor	10,50	73,00	73,50	0,813	0,732-0,895	<0,001
CTP-Crea I	11,50	78,40	69,60	0,817	0,740-0,895	<0,001
CTP-Crea II	11,50	78,40	74,70	0,838	0,762-0,913	<0,001
MESO index	18,50	67,60	88,40	0,821	0,725-0,916	<0,001
MELDNa	23,50	67,60	72,30	0,724	0,605-0,842	0,001
iMELD	40,50	86,50	62,80	0,821	0,738-0,905	<0,001
MELD	23,50	73,00	83,10	0,816	0,716-0,915	<0,001
UKELD	59,50	56,80	92,80	0,788	0,693-0,884	<0,001
Updated MELD	4,50	73,00	74,70	0,805	0,710-0,899	<0,001

U odnosu na tromesečno preživljavanje pokazano je da je najbolji dijagnostički marker CTP-Crea II skor. Granična vrednost ovog skora je 11,50 (Tabela 23).

Tabela 24. ROC analiza ispitivanih skorova u odnosu na preživljavanje do šest meseci

Skorovi	Granična vrednost	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	AUC	95%CI	p
CTP skor	9,50	83,30	60,50	0,736	0,595-0,876	0,055
CTP - Crea I	10,50	83,30	65,40	0,743	0,633-0,852	0,048
CTP - Crea II	10,50	83,30	66,70	0,747	0,636-0,858	0,044
MESO indeks	13,50	83,30	60,50	0,745	0,592-0,898	0,046
MELDNa	21,50	83,30	66,70	0,720	0,529-0,911	0,073
iMELD	41,50	83,30	66,70	0,703	0,496-0,910	0,099
MELD	18,50	83,30	61,70	0,748	0,593-0,903	0,044
UKELD	55,50	66,70	70,40	0,671	0,495-0,846	0,090
Updated MELD	4,50	33,30	74,10	0,677	0,495-0,858	0,093

U odnosu na šestomesečno preživljavanje pokazano je da najbolju diskriminativnu sposobnost za 6 mesečno preživljavanje ima MELD (AUC 0,748), CTP- crea II (AUC 0,747), MESO (AUC 0,745) i CTP-crea I (AUC 0,743)(Tabela 24).

5.3. REZULTATI KOD PACIJENATA SA KOMPLIKACIJAMA

U ispitivanoj populaciji 42,9% pacijenata je imalo neku od komplikacija. Komplikacije su se javile kod 40 pacijenata muškog pola (40,8%) i kod 14 pacijenata ženskog pola (50,0%), Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna povezanost pola i pojave komplikacija ($p=0,516$), Pacijenti sa komplikacijama su gotovo iste starosti kao i pacijenti bez komplikacija ($56,13 \pm 12,65$ vs $56,09 \pm 9,51$; $p=0,983$).

Tabela 25. Etiologija ciroze jetre u odnosu pojavu komplikacija			
Etiologija ciroze	Pojava komplikacija		p
	Da (n)(%)	Ne (n)(%)	
Alkoholna	37 (68,5%)	50 (69,4%)	0,473
B virusna	0	9 (12,5%)	
C virusna	6 (11,1%)	4 (5,6%)	
Kriptogena	9 (16,7%)	5 (6,9%)	
PBC	0	1 (1,4%)	
Autoimuna	0	1 (1,4%)	
M. Wilson	0	1 (1,4%)	
Nepoznat	2 (3,7%)	1 (1,4%)	
Ukupno	54 (100,0%)	72 (100,0%)	

Komplikacije su se javile najčešće kod alkoholne ciroze jetre (68,5%). Utvrđeno je da ne postoji povezanost pojave komplikacija sa etiologijom ciroze jetre ($p=0,060$). Od ukupnog broja preminulih pacijenata 30 pacijenata (81,1%) je imao komplikacije. Utvrđeno je da postoji statistički značajna povezanost između smrtnog ishoda i prisustva komplikacija ($\chi^2=29,08$; $p<0,001$).

U tabeli 26 su prikazani osnovni biohemijski parametri u odnosu na pojavu komplikacija. Utvrđeno je da pacijenti sa komplikacijama imaju statistički značajno veće koncentracije: TBIL ($z=2,824$; $p=0,005$), DBIL ($z=3,219$; $p<0,001$), uree ($z=5,106$; $p<0,001$), kreatinina ($z=3,689$; $p<0,001$).

Tabela 26. Vrednosti osnovnih biohemijskih parametara u odnosu na pojavu komplikacija

Biohemijski parametar	Pojava komplikacija		p
	Da (n=54)	Ne (n=72)	
AST (U/l)	165,58±283,22	96,02±161,88	N.S.
ALT (U/l)	66,74±107,17	52,57±136,74	N.S.
GGT (U/l)	259,02±399,05	315,29±565,15	N.S.
ALP (U/l)	151,15±102,79	120,37±60,40	N.S.
TP (g/l)	61,56±8,61	69,08±7,55	<0,001
Na (mmol/l)	134,41±3,86	136,23±3,34	0,010
Er (T/l)	3,08±0,66	4,00±3,25	<0,001
Hgb (g/l)	94,09±18,37	110,03±20,36	<0,001
HCT	28,00±5,38	32,55±7,20	<0,001
PLT (G/l)	120,06±62,75	132,08±71,14	N.S.

Kod pacijenata sa komplikacijama su utvrđene statistički značajno manje vrednosti sledećih parametara: TP ($z=4,208$; $p<0,001$), albumin ($z=3,900$; $p<0,001$), Na ($z=2,582$, $p=0,010$), broj eritrocita ($z=3,702$; $p<0,001$), hemoglobina ($z=3,692$; $p<0,001$), hematokrita ($z=3,813$, $p<0,001$).

Kod pacijenata sa komplikacijama najčešći CTP skor je C (68,5%), a kod pacijenata bez komplikacija najčešći skor je B (44,9%). Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u CTP skoru u odnosu na prisustvo komplikacija ($\chi^2=15,83$; $p<0,001$)(Tabela 27).

Tabela 27. Distribucija CTP skora u odnosu na prisustvo komplikacije

Broj hospitalizacija	Pojava komplikacija		p
	Da (n=54)	Ne (n=72)	
A	4 (7,4%)	15 (21,7%)	<0,001
B	13 (24,1%)	31 (44,9%)	
C	37 (68,5%)	23 (33,3%)	
Ukupno	54 (43,9%)	69 (56,1%)	

Tabela 28. Vrednosti skorova u odnosu na prisustvo komplikacija

Skorovi	Pojava komplikacija		p
	Da (n=54)	Ne (n=72)	
CTP	10,65±2,64	8,57±2,21	<0,001
CTP-Crea I	12,42±3,61	9,05±2,88	<0,001
CTP-Crea II	12,20±3,55	8,94±2,61	<0,001
MESO index	17,21±7,34	11,80±3,97	<0,001
MELDNa	23,08±9,89	18,40±5,75	<0,001
iMELD	44,80±12,16	36,20±9,13	<0,001
MELD	23,09±9,50	16,54±4,68	<0,001
UKELD	56,16±6,10	52,14±3,83	<0,001
Updated MELD	4,63±1,30	3,73±0,62	<0,001

U tabeli 28 su prikazani ispitivani skorovi u odnosu na pojavu komplikacija. Pacijenti sa komplikacijama su imali statistički značajno veće vrednosti CTP skora ($z=4,263$; $p<0,001$), CTP-I ($t=5,571$; $p<0,001$), CTP-II ($t=5,668$; $p<0,001$), MESO indeksa ($z=4,191$; $p<0,001$), MELDNa ($z=3,055$, $p<0,001$), iMELD ($z=4,472$; $p<0,001$), MELD ($z=3,962$; $p<0,001$), UKELD ($z=3,499$; $p<0,001$) i Updated MELD ($z=3,845$; $p<0,001$).

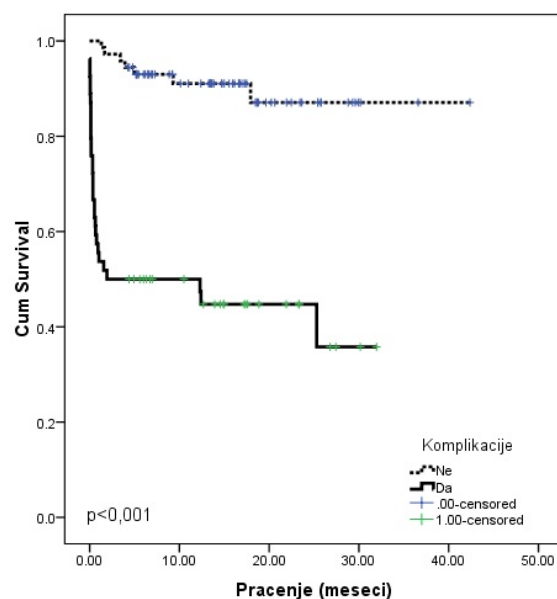
Upoređivanje vrednosti skorova određenih u dve uzastopne hospitalizacije u odnosu na prisustvo komplikacija je pokazalo da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostim nijednog skora (Tabela 29).

Tabela 29. Vrednosti skorova u dve hospitalizacije u odnosu na prisustvo komplikacija					
Skorovi	Sa komplikacijama (n=14)		Bez komplikacija (n=31)		p
	Prva	Druga	Prva	Druga	
CTP	9,64±3,13	9,86±3,57	9,00±2,00	9,23±2,23	N.S.
MESO index	15,29±5,07	18,45±8,74	12,24±3,47	13,46±5,16	N.S.
MELDNa	23,02±10,59	24,09±9,96	19,12±4,81	21,14±6,74	N.S.
iMELD	40,06±13,57	46,73±14,32	37,39±7,58	40,40±9,33	N.S.
MELD	20,92±6,95	24,38±11,08	16,81±4,78	17,94±6,78	N.S.
UKELD	53,88±5,28	55,83±8,65	52,12±3,79	53,32±4,68	N.S.
Updated MELD	4,22±0,82	4,58±1,47	3,76±0,62	3,87±0,62	N.S.

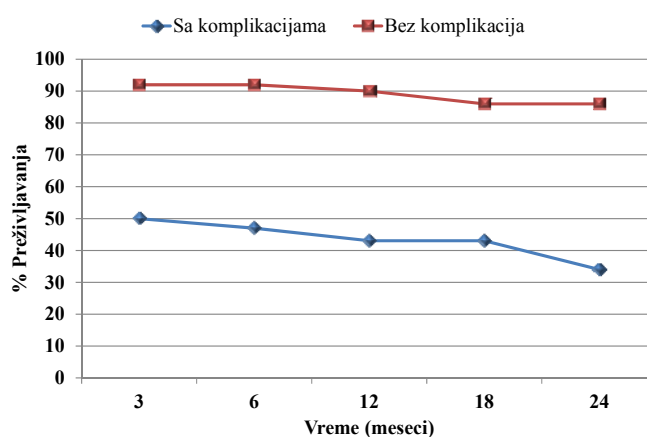
5.3.1. Preživljavanje pacijenata u odnosu na prisustvo komplikacija

Tabela 30. Prosečno preživljavanje u odnosu na prisustvo komplikacija			
Prisustvo komplikacija	Xsr±SD	95%CI	p
Da	14,6±2,1	10,46-18,68	<0,001
Ne	38,0±1,6	34,87-41,14	

Pacijenti sa komplikacijama imaju statistički značajno kraće preživljavanje u odnosu na ostale pacijente (logrank test=36,862; $p<0,001$) (Tabela 30, Grafikon 8).



Grafikon 8. Kaplan-Meier-ove krive u odnosu na pojavu komplikacija

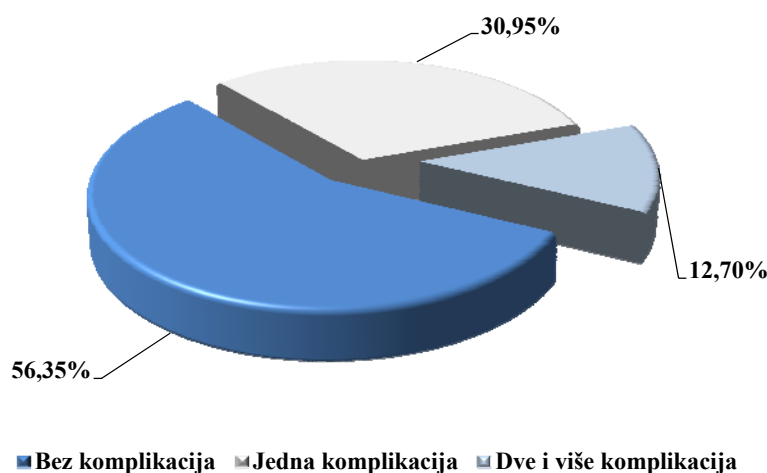


Grafikon 9. Preživljavanje u odnosu broj komplikacija

Od ukupno 55 pacijenata sa komplikacijama 25 pacijenata je preminulo u prvih mesec dana, 2 pacijenta su preminula u prva tri meseca, a 1 pacijent je preminuo u prvih 12 meseci i 1 pacijent je preminuo u prvih 18 meseci i jedan pacijent je preminuo nakon dvogodišnjeg praćenja. Tromesečno preživljavanje pacijenata sa komplikacijama bilo je 50,0%, a dvogodišnje preživljavanje 34,0%.

5.4. REZULTATI U ODNOSU NA BROJ PRISUTNIH KOMPLIKACIJA

Pacijenti su podeljeni u tri grupe u odnosu na prisustvo i broj komplikacija: bez komplikacija, sa jednom komplikacijom i sa dve i više komplikacija. U ispitivanoj populaciji 55 pacijenata su imala ukupno 85 komplikacija. Sa jednom komplikacijom bilo je 39 pacijenata (31,0%), a sa dve i više komplikacije bilo je 16 pacijenata (12,7%)(Grafikon 10).



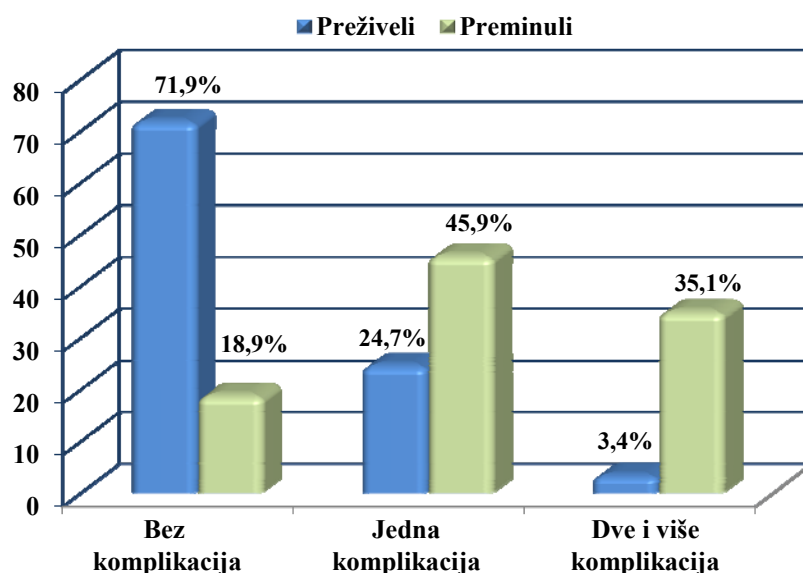
Grafikon 10. Broj komplikacija u ispitivanoj populaciji

Tabela 31. Etiologija ciroze jetre u odnosu pojavu komplikacija

Etiologija ciroze	Broj komplikacija		p
	Jedna (n)(%)	Dve i više (n)(%)	
Alkoholna	37 (63,8%)	18 (66,7%)	0,988
B virusna	2 (3,4%)	1 (3,7%)	0,687
C virusna	6 (10,3%)	2 (7,4%)	0,503
Kriptogena	11 (19,0%)	4 (14,8%)	0,765
PBC	2 (3,4%)	0	0,463
Autoimuna	0	0	-
M. Wilson	0	0	-
Nepoznat	0	2 (7,4%)	0,463
Ukupno	58 (100,0%)	27 (100,0%)	

Jedna komplikacija i dve i više komplikacija su se najčešće javljale kod alkoholne ciroze jetre. Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna povezanost između različitih etiologija ciroze i broja prisutnih komplikacija kod ispitivanih pacijenata (Tabela 31).

Preminulo je 17 pacijenata (43,6%) sa jednom komplikacijom i 13 pacijenata (81,2%) sa dve i više komplikacija. Utvrđeno je da postoji statistički značajna povezanost između smrtnog ishoda i broja komplikacija ($\chi^2=5,06$; $p=0,024$) (Grafikon 11).



Grafikon 11. Broj komplikacija u odnosu na smrtni ishod

Tabela 32. Distribucija CTP skora u odnosu na prisustvo komplikacije

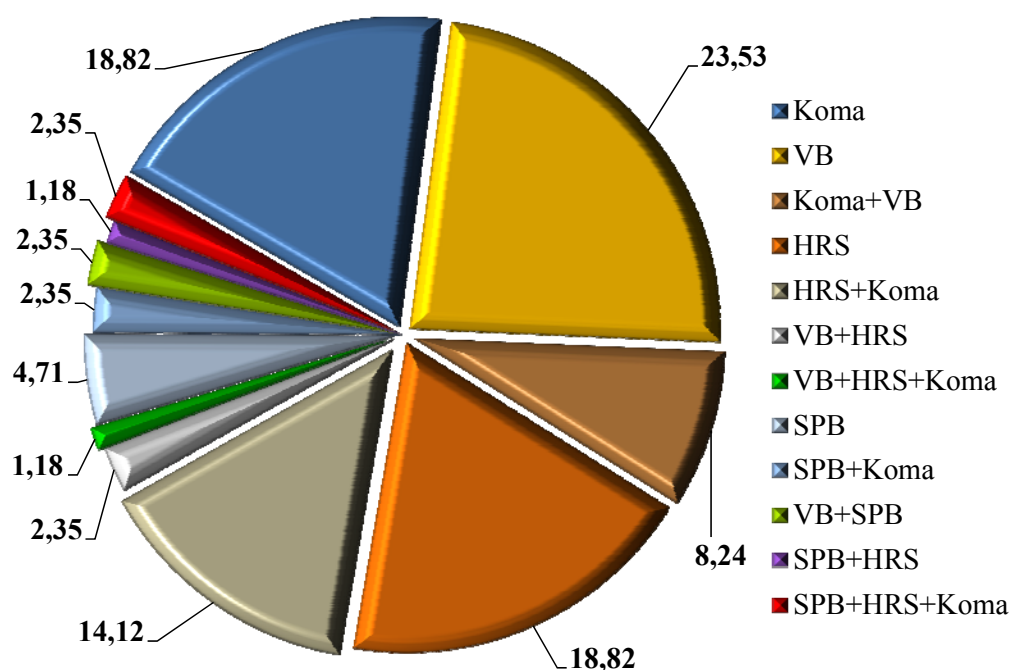
Broj hospitalizacija	Broj komplikacija		p
	Jedna (n=39)	Dve i više (n=16)	
A	7 (12,1%)	0	N.S.
B	19 (32,8%)	3 (11,1%)	N.S.
C	32 (55,2%)	24 (88,9%)	0,005
Ukupno	58 (100,0%)	27 (100,0%)	

CTP skor C je najčešći i kod pod pacijenata sa jednom komplikacijom (55,2%) i kod pacijenata sa dve i više komplikacija (88,9%)(Tabela 32). CTP skor C se statistički značajno češće javlja kod pacijenata sa dve i više komplikacije u odnosu na pacijente sa jednom komplikacijom ($\chi^2=7,88$, $p=0,005$).

U tabeli 33 su prikazani ispitivani skorovi u odnosu na broj komplikacija. Pacijenti sa dve i više komplikacija su imali statistički značajno veće vrednosti CTP crea I ($z=2,067$; $p=0,039$), CTP crea II ($z=2,216$; $p=0,027$), MESO indeksa ($z=2,076$; $p=0,038$), iMELD ($z=2,715$; $p=0,007$), UKELD ($z=2,103$; $p=0,035$) i Updated MELD ($z=2,038$; $p=0,042$).

Tabela 33. Vrednosti skorova u odnosu na ishod praćenja

Skorovi	Broj komplikacija		p
	Jedna (n=58)	Dve i više (n=27)	
CTP	10,32±2,75	11,69±1,96	N.S.
CTP-Crea I	11,77±3,69	13,94±2,82	0,039
CTP-Crea II	11,51±3,58	13,81±2,86	0,027
MESO index	15,69±6,32	20,82±8,31	0,038
MELDNa	22,13±7,77	25,32±13,52	N.S.
iMELD	41,67±10,97	51,98±11,87	0,007
MELD	21,16±8,19	27,62±10,79	0,050
UKELD	55,11±5,88	58,67±5,86	0,035
Updated MELD	4,37±1,09	5,28±1,53	0,042



Grafikon 12. Zastupljenost različitih komplikacija

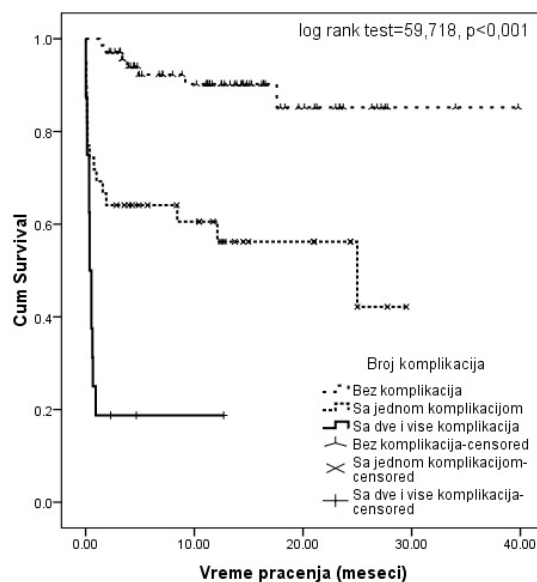
U 208 ponovljenih hospitalizacija od 126 pacijenata, 55 pacijenata je imalo 85 komplikacija. U komi je bilo 16 pacijenata (18,8%), krvarenje iz varikoziteta je imalo 20 pacijenata (23,5%), HRS kod 16 pacijenata (18,8%), SBP kod 4 pacijenta (4,7%), VK i koma se javila kod 7 pacijenata (8,2%), HRS i koma se javila kod 12 pacijenata (14,1%), SBP i koma se javila kod 2 pacijenta (2,4%), VK i HRS se javila kod 2 pacijenta (2,4%), VK i SBP se javila kod 2 pacijenta (2,4%), HRS i SBP se javila kod 1 pacijenta (1,2%), VK, HRS i koma se javila kod 1 pacijenta (1,2%), HRS, SBP i koma se javila kod 1 pacijenta (Grafikon 12).

5.4.1. Preživljavanje u odnosu na broj komplikacija

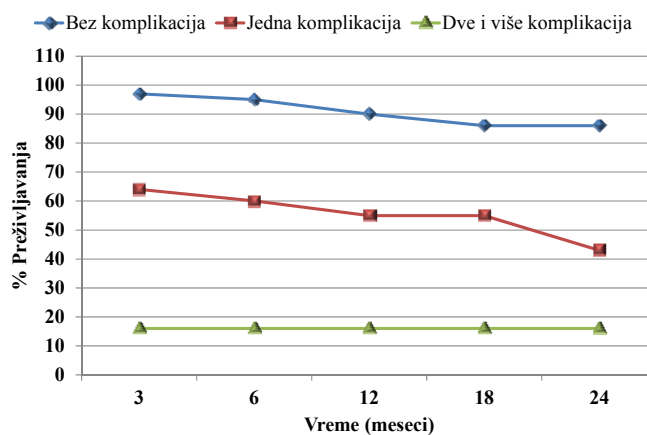
Tabela 34. Prosečno preživljavanje u odnosu na broj komplikacija

Broj komplikacija	Xsr±SD	95%CI	p
Bez komplikacija	35,22±1,69	31,90-38,54	<0,001
Jedna komplikacija	16,94±2,26	12,52-21,36	
Dve komplikacije	2,69±1,20	0,34-5,05	

Analiza Kaplan-Meier-ove krive je pokazala da pacijenti sa dve i više komplikacije imaju statistički značajno kraće preživljavanje u odnosu na ostale pacijente (log rank test: $\chi^2=59,72$; $p<0,001$)(Tabela 34, Grafikon 13).



Grafikon 13. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na broj komplikacija



Grafikon 14. Preživljavanje u odnosu broj komplikacija

Od ukupno 39 pacijenata sa jednom komplikacijom, 12 pacijenata je preminulo u prvih mesec dana, 2 pacijenta su preminula u prva tri meseca, a 1 pacijent je preminuo u prvih 18 meseci i dva pacijenta su umrla posle dve godine praćenja. Od ukupno 16 pacijenata sa dve i više komplikacije, 13 pacijenata je umrlo u prvih mesec dana. Ovu grupu karakteriše izuzetno nisko tromesečno preživljavanje (16, 0%)(Grafikon 14).

5.5. REZULTATI KOD PACIJENATA KOJI SU IMALI KRVARENJE IZ VARIKOZITETA JEDNJAKA (VK)

U ispitivanoj populaciji 26 pacijenata (20,6%) je imalo 32 epizode krvarenja iz varikoziteta. Krvarenje iz varikoziteta se javilo kod 19 pacijenata muškog pola (73,1%) i kod 7 pacijenata ženskog pola (26,9%). Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna povezanost pola i pojave komplikacija ($p=0,702$). Pacijenti sa krvarenjem iz varikoziteta jednjaka su iste starosti kao i ostali pacijenti ($57,27 \pm 12,58$ vs $55,79 \pm 10,51$; $p=0,586$).

Tabela 35. Etiologija ciroze jetre u odnosu na krvarenje iz varikoziteta

Etiologija ciroze	Krvarenje iz varikoziteta jednjaka		p
	Da (n)	Ne (n)	
Alkoholna	16 (61,5%)	71 (71,0%)	0,473
B virusna	0	9 (9,0%)	
C virusna	3 (11,5%)	7 (7,0%)	
Kriptogena	6 (23,1%)	8 (8,0%)	
PBC	0	1 (1,0%)	
Autoimuna	0	1 (1,0%)	
M. Wilson	0	1 (1,0%)	
Nepoznat	1 (3,8%)	2 (2,0%)	
Ukupno	26 (100,0%)	100 (100,0%)	

Krvarenja su se javila najčešće kod alkoholne ciroze jetre (61,5%). Utvrđeno je da ne postoji povezanost pojave krvarenja sa etiologijom ciroze jetre ($p=0,184$).

Tabela 36. Dužina hospitalizacije i broj dana provedenih u IN u odnosu na pojavu krvarenja iz varikoziteta jednjaka

Vreme (dani)	Krvarenje iz varikoziteta jednjaka		p
	Da (n=32)	Ne (n=175)	
Dužina hospitalizacije	9,73 $\pm$ 5,91 8,50 (1,00-22,00)	7,04 $\pm$ 5,72* 6,00 (0,00-36,00)**	0,016
Broj dana provedenih u ICU	7,77 $\pm$ 4,82 7,00 (1,00-20,00)	5,05 $\pm$ 5,33 4,00 (0,00-30,00)	0,001

* - AS $\pm$ SD; ** - Me (Min-Max)

Analiza podataka je pokazala da su pacijenti sa krvarenjem iz varikoziteta jednjaka statistički značajno duže bili hospitalizovani ($z=2,407$; $p=0,009$) i da su proveli statistički značajno više vremena u intenzivnoj nezi ($z=3,242$; $p=0,001$).

Tabela 37. Vrednosti osnovnih biohemijskih parametara u odnosu na krvarenje iz varikoziteta

Biohemijski parametar	Krvarenje iz varikoziteta jednjaka		p
	Da (n=32)	Ne (n=175)	
AST (U/l)	141,43±232,12	121,35±222,38	0,645
ALT (U/l)	68,02±130,65	55,99±123,29	0,751
GGT (U/l)	309,60±522,24	278,61±476,00	0,300
ALP (U/l)	133,59±88,61	133,96±81,45	0,580
TBIL (μmol/l)	82,52±99,61	96,45±126,52	0,568
DBIL (μmol/l)	40,43±55,56	47,96±78,94	0,926
TP (g/l)	61,07±7,64	67,19±8,69	0,003
ALB (g/l)	26,70±5,67	28,13±6,81	0,402
Urea (mmol/l)	10,12±5,49	7,85±8,20	0,006
Kreatinin (μmol/l)	112,55±69,64	129,88±111,94	0,796
LDH (U/l)	586,50±516,89	632,60±356,52	0,667
K (mmol/l)	4,06±0,64	7,20±10,80	0,881
Na (mmol/l)	135,35±3,25	135,46±3,79	0,908
PT (%)	44,00±10,52	49,54±12,36	0,403
APTT (s)	34,00±5,66	34,84±6,88	0,888
INR	1,75±0,57	1,72±0,47	0,993

U tabeli 37 su prikazani osnovni biohemijski parametri u odnosu na pojavu krvarenja iz varikoziteta jednjaka. Utvrđeno je da pacijenti sa krvarenjem imaju statistički značajno veće koncentracije ureje ($z=2,752$; $p=0,006$). Kod pacijenata sa krvarenjem su utvrđene statistički značajno manje vrednosti sledećih parametara: TP ($z=2,928$; $p=0,003$), broj eritrocita ($z=2,957$; $p=0,003$), hemoglobina ($z=3,727$; $p<0,001$), hematokrita ($z=3,952$; $p<0,001$).

CTP skor C bio je najčešći i kod pacijenata sa krvarenjima iz varikoziteta jednjaka (46,9%) i kod ostalih pacijenata (52,3%). Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u CTP skoru u odnosu na pojavu krvarenja ($p=0,832$)(Tabela 38).

Tabela 38. Distribucija CTP skora u odnosu na krvarenje iz varikoziteta

Broj hospitalizacija	Krvarenje iz varikoziteta jednjaka		p
	Da (n)	Ne (n)	
A	5 (15,6%)	27 (15,4%)	0,832
B	12 (37,5%)	57 (32,3%)	
C	15 (46,9%)	92 (52,3%)	
Ukupno	32 (100,0%)	176(100,0%)	

Tabela 39. Vrednosti skorova u odnosu na pojavu krvarenja iz varikoziteta jednjaka

Skorovi	Krvarenje iz varikoziteta jednjaka		p
	Da (n=32)	Ne (n=176)	
CTP	9,31±2,48	9,53±2,71	0,381
CTP-Crea I	10,35±3,27	10,59±3,71	0,875
CTP-Crea II	10,04±2,96	10,45±3,58	0,741
MESO index	13,65±5,36	14,24±6,48	0,686
MELDNa	20,67±6,54	20,37±8,54	0,923
iMELD	40,83±7,38	39,64±12,16	0,706
MELD	18,31±6,86	19,65±8,09	0,539
UKELD	53,55±4,86	53,96±5,44	0,747
Updated MELD	4,02±0,91	4,15±1,11	0,687

U tabeli 39 su prikazani ispitivani skorovi u odnosu na pojavu krvarenja iz varikoziteta jednjaka. Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima skorova u odnosu na pojavu krvarenja iz varikoziteta jednjaka.

Tabela 40. Vrednosti skorova u dve hospitalizacije u odnosu na pojavu krvarenja iz varikoziteta

Skorovi	Sa krvarenjem (n=5)		Bez krvarenja (n=36)		p
	Prva	Druga	Prva	Druga	
CTP	7,40±2,41	7,80±2,95	9,30±2,33	9,73±2,68	0,967
MESO index	10,56±3,03	14,54±9,59	13,51±4,30	15,32±6,69	0,379
MELDNa	17,30±3,68	22,85±12,65	21,30±6,78	22,49±7,62	0,314
iMELD	37,60±5,79	42,00±14,66	38,11±10,52	42,70±11,38	0,967
MELD	14,20±4,21	19,80±12,22	18,50±5,86	20,14±8,55	0,212
UKELD	50,76±2,31	52,04±8,17	52,89±4,54	54,53±6,07	0,870
Updated MELD	3,54±0,50	4,10±1,64	3,95±0,73	4,11±1,09	0,355

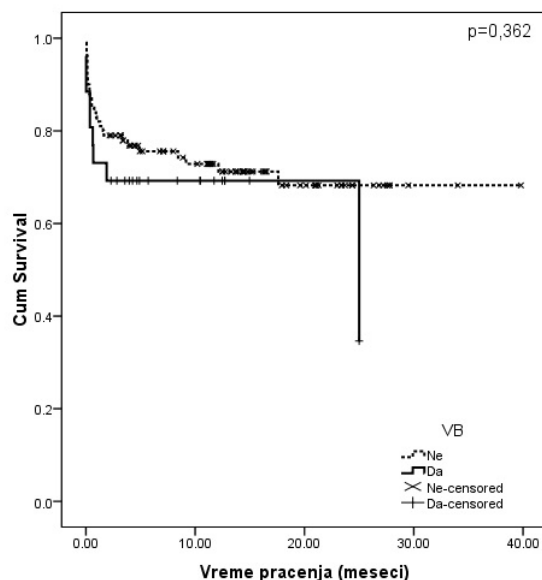
Upoređivanje vrednosti skorova određenih u dve uzastopne hospitalizacije u odnosu na pojavu krvarenja je pokazalo da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima nijednog skora (Tabela 40).

5.5.1. Prosečno preživljavanje u odnosu na pojavu krvarenja iz varikoziteta

Tabela 41. Prosečno preživljavanje u odnosu na pojavu krvarenja iz varikoziteta

Pojava krvarenja iz varikoziteta	Xsr±SD (meseci)	95%CI	p
Da	17,4±2,3	12,85-22,07	0,362
Ne	28,3±1,8	24,75-31,97	

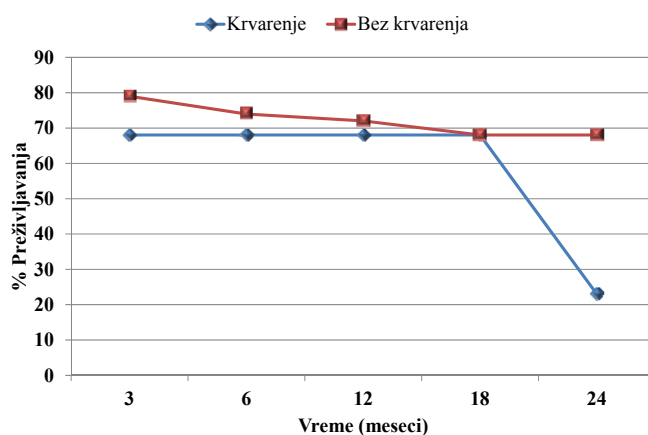
Pacijenti sa krvarenjem iz varikoziteta su imali kraće preživljavanje u odnosu na ostalu populaciju, ali nije utvrđena statistički značajna razlika ($p=0,362$)(Tabela 41, Grafikon 15).



Grafikon 15. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na pojavu krvarenja iz varikoziteta jednjaka

Od ukupno 26 pacijenata sa VK, 7 pacijenata je preminulo u prvih mesec dana, 1 pacijent je preminuo u prva tri meseca, a 1 pacijent je preminuo u prve dve godine.

Tromesečno preživljavanje je bilo 68,0%, a dvogodišnje preživljavanje je nisko i iznosi 23,0% u grupi pacijenata sa krvarenjem iz varikoziteta jednjaka (Grafikon 16).



Grafikon 16. Preživljavanje u odnosu na pojavu krvarenja iz varikoziteta jednjaka

Tabela 42. Analiza ROC krive ispitivanih skorova u odnosu na pojavu krvarenja iz varikoziteta

Skorovi	Granična vrednost	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	AUC	95%CI	p
CTP	9,50	45,30	54,70	0,448	0,343-0,553	0,354
CTP-Crea I	12,50	40,00	60,00	0,439	0,330-0,547	0,273
CTP-Crea II	9,50	60,00	38,90	0,435	0,328-0,542	0,245
MESO indeks	16,50	40,00	61,20	0,411	0,298-0,524	0,112
MELDNa	24,50	44,00	66,30	0,453	0,345-0,562	0,405
iMELD	37,50	34,70	65,30	0,458	0,362-0,554	0,454
MELD	23,50	40,00	67,40	0,418	0,304-0,531	0,142
UKELD	57,50	40,00	68,40	0,407	0,295-0,518	0,096
Updated MELD	4,50	36,00	58,90	0,420	0,305-0,536	0,155

Analiza ROC kriva ispitivanih skorova je pokazala da nijedan skor nije dobar dijagnostički marker krvarenja iz varikoziteta ($p>0,05$).

Tabela 43. Cox-ova regresiona analiza - preživljavanje do mesec dana

Skor	Komplikacija	HR	95%CI	p
CTP>10,50 +	VK	3,215	1,140-9,063	<0,001
CTP-Crea I>10,50 +	VK	3,093	1,294-7,393	<0,001
CTP-Crea II>11,50 +	VK	3,749	1,567-8,971	<0,001
MELDNa>27,50 +	VK	3,900	1,383-10,997	0,010
iMELD>40,50 +	VK	2,838	1,303-6,183	0,009
MELD>23,50 +	VK	3,063	1,281-7,321	0,012
UKELD>55,50 +	VK	2,151	0,841-5,503	0,110
Updated MELD >4,50 +	VK	2,542	0,993-6,507	0,052
MESO >18,50+	VK	3,863	1,370-10,893	0,011

Pacijenti koji imaju vrednosti CTP skora veće od 10,50 i krvarenje iz jednjaka imaju 3,2 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti CTP-Crea I skora veće od 10,50 i krvarenje iz jednjaka imaju 3,1 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti CTP-Crea II skora veće od 11,50 i krvarenje iz jednjaka imaju 3,7 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MELDNa skora veće od 27,50 i krvarenje iz jednjaka imaju 3,9 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti iMELD skora veće od 40,50 i krvarenje iz jednjaka imaju 2,8 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MELD skora veće od 23,50 i krvarenje iz jednjaka imaju 3,1 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti UKELD skora veće od 55,50 i SBP imaju 2,6 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti Updated MELD skora veće od 4,50 i SBP imaju 2,9

puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MESO skora veće od 18,50 i krvarenje iz jednjaka imaju 3,8 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata.

Tabela 44. Cox-ova regresiona analiza - preživljavanje do tri meseca

Skor	Komplikacija	HR	95%CI	p
CTP>10,50 +	VK	3,342	1,182-9,448	0,023
CTP - Crea I>10,50 +	VK	3,254	1,355-7,812	0,008
CTP - Crea II>11,50 +	VK	3,927	1,634-9,436	0,002
MELDNa>27,50 +	VK	4,085	1,444-11,557	0,008
iMELD>40,50 +	VK	2,999	1,369-6,568	0,006
MELD>23,50 +	VK	3,223	1,342-7,737	0,009
UKELD>55,50 +	VK	2,269	0,883-5,826	0,089
Updated MELD >4,50 +	VK	2,673	1,041-6,867	0,041
MESO >18,50+	VK	4,047	1,431-11,449	0,008

Pacijenti koji imaju vrednosti CTP skora veće od 10,50 i krvarenje iz varikoziteta jednjaka imaju 3,3 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti CTP-Crea II skora veće od 11,50 i krvarenje iz varikoziteta jednjaka imaju 3,9 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti CTP-Crea I skora veće od 10,50 i krvarenje iz varikoziteta jednjaka imaju 3,2 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MELDNa skora veće od 27,50 i krvarenje iz varikoziteta jednjaka imaju 4,1 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti iMELD skora veće od 40,50 i krvarenje iz varikoziteta jednjaka imaju 3,0 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MELD skora veće od 23,50 i krvarenje iz varikoziteta jednjaka imaju 3,2 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti UKELD skora veće od 55,50 i krvarenje iz varikoziteta jednjaka imaju 2,7 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti Updated MELD skora veće od 4,50 i krvarenje iz varikoziteta jednjaka imaju 2,7 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MESO skora veće od 18,50 i krvarenje iz varikoziteta jednjaka imaju 4,0 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata.

Tabela 45. Cox-ova regresiona analiza - preživljavanje do šest meseci

Skor	Komplikacija	HR	95%CI	p
CTP>10,50 +	VK	3,215	1,140-9,063	0,027
CTP - Crea I>10,50 +	VK	3,093	1,294-7,393	0,011
CTP - Crea II>11,50 +	VK	3,749	1,567-8,971	0,003
MELDNa>27,50 +	VK	3,900	1,383-10,997	0,010
iMELD>40,50 +	VK	2,838	1,303-6,183	0,009
MELD>23,50 +	VK	3,063	1,281-7,321	0,012
UKELD>55,50 +	VK	2,151	0,841-5,503	0,110
Updated MELD >4,50 +	VK	2,542	0,993-6,507	0,052
MESO >18,50+	VK	3,863	1,370-10,893	0,011

Pacijenti koji imaju vrednosti CTP skora veće od 10,50 i krvarenje iz jednjaka imaju 3,2 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti CTP-Crea I skora veće od 10,50 i krvarenje iz jednjaka imaju 3,1 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti CTP-Crea II skora veće od 11,50 i krvarenje iz jednjaka imaju 3,7 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MELDNa skora veće od 27,50 i krvarenje iz jednjaka imaju 3,9 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti iMELD skora veće od 40,50 i krvarenje iz jednjaka imaju 2,8 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MELD skora veće od 23,50 i krvarenje iz jednjaka imaju 3,1 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti UKELD skora veće od 55,50 i VK imaju 2,2 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti Updated MELD skora veće od 4,50 i krvarenje iz jednjaka imaju 2,5 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MESO skora veće od 18,50 i krvarenje iz jednjaka imaju 3,9 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata.

5.6. REZULTATI KOD PACIJENATA SA HRS

U ispitivanoj populaciji bilo je 15 pacijenata (11,9%) sa HRS u 34 epizode. Struktura prema polu bila je sledeća: 12 ispitanika (80,0%) je bilo muškog i 3 ispitanika (20,0%) ženskog pola. Pacijenti sa HRS su bili stariji ($57,80 \pm 11,28$) u odnosu na ostale pacijente ($55,87 \pm 10,94$). Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u starosti u odnosu na pojavu HRS ($p=0,541$).

HRS se javlja najčešće kod alkoholne ciroze jetre (86,7). Utvrđeno je da ne postoji povezanost pojave krvarenja sa etiologijom ciroze jetre ($p=0,144$)(Tabela 46).

Tabela 46. Etiologija ciroze jetre u odnosu na pojavu HRS

Etiologija ciroze	HRS		p
	Da (n=15)	Ne (n=111)	
Alkoholna	13 (86,7%)	74 (66,7%)	0,144
B virusna	0	9 (8,1%)	
C virusna	0	7 (7,0%)	
Kriptogena	1 (6,7%)	13 (11,7%)	
PBC	0	1 (0,9%)	
Autoimuna	0	1 (0,9%)	
M, Wilson	0	1 (0,9%)	
Nepoznat	1 (6,7%)	2 (1,8%)	

Tabela 47. Dužina hospitalizacije i broj dana provedenih u ICU u odnosu na HRS

Vreme (dani)	HRS		p
	Da (n=34)	Ne (n=174)	
Dužina hospitalizacije	7,65±4,95 7,50 (1,00-20,00)	6,97±6,39* 5,50 (0,00-50,00)**	0,179
Broj dana provedenih u IN	6,69±4,48 6,50 (0,00-20,00)	4,99±5,96 4,00 (0,00-50,00)	0,010

* - AS±SD, ** - Me(Min-Max)

Analiza podataka je pokazala da su pacijenti sa HRS statistički značajno duže bili u intenzivnoj nezi ($z=2,58$; $p=0,033$).

Tabela 48. Vrednosti osnovnih biohemijskih parametara u odnosu na HRS

Biohemijski parametar	HRS		p
	Da (n=34)	Ne (n=174)	
AST (U/l)	142,36±183,41	123,47±229,57	0,406
ALT (U/l)	60,29±75,16	58,47±130,35	0,511
GGT (U/l)	294,71±397,27	285,02±502,24	0,270
ALP (U/l)	210,08±134,61	122,22±65,40	0,006
TBIL (μmol/l)	223,73±206,93	75,61±92,10	0,021
DBIL (μmol/l)	124,96±119,93	34,98±57,90	0,025
TP (g/l)	60,92±13,02	66,54±7,97	0,089
ALB (g/l)	22,97±5,62	28,50±6,46	0,004
Urea (mmol/l)	14,21±10,05	7,47±6,88	0,002
K (mmol/l)	9,01±12,94	6,13±9,19	0,035
Na (mmol/l)	133,73±4,96	135,67±3,42	0,175
PT (%)	54,70±10,89	47,60±12,00	0,265
APTT (s)	40,04±10,13	32,72±3,39	0,173
INR	1,68±0,34	1,73±0,51	0,979
Er (T/l)	3,19±0,59	3,66±2,68	0,223
HGB (g/l)	102,92±15,58	103,35±21,85	0,940
HCT	30,31±4,85	30,65±7,09	0,850
PLT (G/l)	117,77±58,15	128,18±68,99	0,857

U tabeli 48 su prikazani osnovni biokemijski parametri u odnosu na pojavu HRS u ispitivanoj populaciji. Utvrđeno je da pacijenti sa HRS imaju statistički značajno veće: koncentracije ALP ($z=2,734$; $p=0,006$), TBIL ($z=2,307$; $p=0,021$), DBIL ($z=2,240$; $p=0,025$), ALB ($z=2,918$; $p=0,004$), ureje ($z=3,121$; $p=0,002$), kreatinina ($z=5,349$; $p<0,001$), K ($z=2,108$; $p=0,035$).

Tabela 49. Distribucija CTP skora u odnosu na HRS

Broj hospitalizacija	HRS		p
	Da (n)	Ne (n)	
A	2 (5,9%)	30 (17,2%)	0,017
B	7 (20,6%)	62 (35,6%)	
C	25 (73,5%)	82 (47,2%)	
Ukupno	34 (100,0%)	174 (100,0%)	

Zastupljenost CTP skora C je bila statistički značajno veća kod pacijenata sa HRS (73,5%) u odnosu na ostale pacijente (47,2%) ($\chi^2=8,18$; $p=0,017$) (Tabela 49).

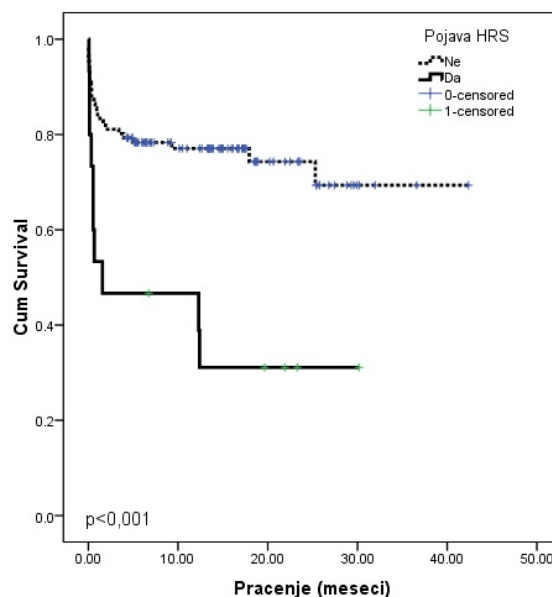
Tabela 50. Vrednosti skorova u odnosu na pojavu HRS

Skorovi	HRS		p
	Da (n=34)	Ne (n=174)	
CTP	10,93 $\pm$ 2,52	9,28 $\pm$ 2,57	0,028
CTP-Crea I	14,67 $\pm$ 2,72	9,97 $\pm$ 3,34	<0,001
CTP-Crea II	14,53 $\pm$ 2,90	9,79 $\pm$ 3,12	<0,001
MESO index	23,32 $\pm$ 8,08	12,88 $\pm$ 4,78	<0,001
MELDNa	26,50 $\pm$ 13,73	19,58 $\pm$ 6,68	0,006
iMELD	46,47 $\pm$ 10,61	42,21 $\pm$ 11,77	<0,001
MELD	31,00 $\pm$ 10,01	17,75 $\pm$ 5,95	<0,001
UKELD	58,27 $\pm$ 7,10	53,26 $\pm$ 4,74	<0,001
Updated MELD	5,54 $\pm$ 1,50	3,93 $\pm$ 0,83	<0,001

Svi praćeni skorovi su bili statistički značajno veći kod pacijenata sa HRS u odnosu na ostale pacijente (CTP: $z=2,383$, $p=0,028$, CTP-I: $z=4,525$; $p<0,001$, CTP-II: $z=4,623$; $p<0,001$, MESO index: $z=4,573$; $p<0,001$, MELDNa: $z=2,768$; $p=0,006$, iMELD: $z=4,445$, $p<0,001$, MELD: $z=4,568$; $p<0,001$, UKELD: $t=3,585$; $p=0,009$, Updated MELD: $T=6,305$; $p<0,001$) (Tabela 50).

U praćenom periodu od 15 pacijenata sa HRS umrlo je 10 (66,7%). Utvrđeno je da postoji statistički značajna povezanost između smrtnog ishoda i pojave HRS (Fisher-ov test: $p=0,004$).

5.6.1. Preživljavanje u odnosu na pojavu HRS



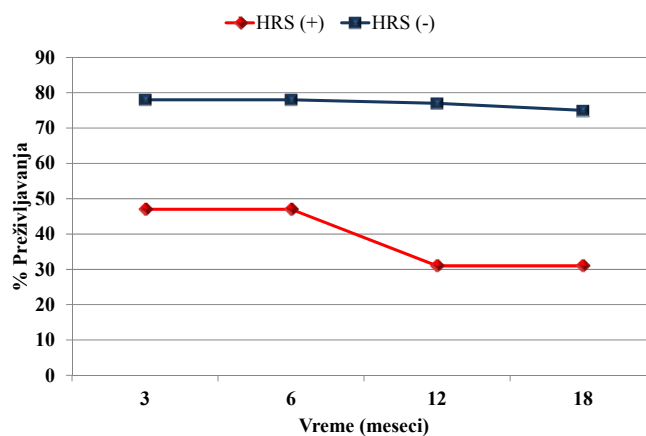
Grafikon 17. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na pojavu HRS

Kaplan-Meier-ova kriva je pokazala da pacijenti sa HRS imaju statistički značajno kraće preživljavanje u odnosu na ostalu populaciju.

Tabela 51. Prosečno preživljavanje u odnosu na pojavu HRS

Pojava HRS	Xsr±SD	95%CI	p
Da	11,6±3,4	4,81-18,34	<0,001
Ne	31,4±1,9	27,77-35,14	

U prva tri meseca praćenja umrlo je 8 pacijenta sa HRS. Ostala 2 pacijenta su preminula u prvih 18 meseci. Utvrđeno je da pacijente sa HRS karakteriše vrlo nisko preživljavanje.



Grafikon 18. Preživljavanje u odnosu na pojavu HRS

Tabela 52. Analiza ROC krive ispitivanih skorova u odnosu na pojavu HRS

Skorovi	Granična vrednost	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	AUC	95%CI	p
CTP	9,5	80,0%	61,7%	0,693	0,551-0,836	0,015
CTP-Crea I	10,5	93,3%	67,3%	0,864	0,788-0,940	<0,001
CTP-Crea II	13,50	73,3%	86,9%	0,870	0,788-0,951	<0,001
MESO indeks	15,45	80,0%	69,2%	0,861	0,766-0,956	<0,001
MELDNa	21,80	73,3%	64,5%	0,721	0,549-0,893	0,006
iMELD	45,65	80,0%	80,4%	0,849	0,728-0,971	<0,001
MELD	24,50	66,7%	86,0%	0,864	0,769-0,959	<0,001
UKELD	55,60	73,3%	70,1%	0,708	0,538-0,877	0,009
Updated MELD	4,75	66,7%	83,2%	0,813	0,686-0,940	<0,001

Analiza ROC krive u odnosu na pojavu HRS je pokazala da svi ispitivani skorovi imaju dobru diskriminacionu sposobnost ($AUC > 0,8$), izuzev CTP skora, MELDNa i UKELD. Najbolji dijagnostički markeri sa približno jednakim vrednostima površine ispod krive su CTP - Crea I, CTP - Crea II, MELD skor, MESO Indeks, iMELD (Grafikon).

Na osnovu kombinacije maksimalne senzitivnosti i specifičnosti može se zaključiti da je najbolji dijagnostički marker ovih stanja iMELD (senzitivnost 80,0% i specifičnost 80,4%).

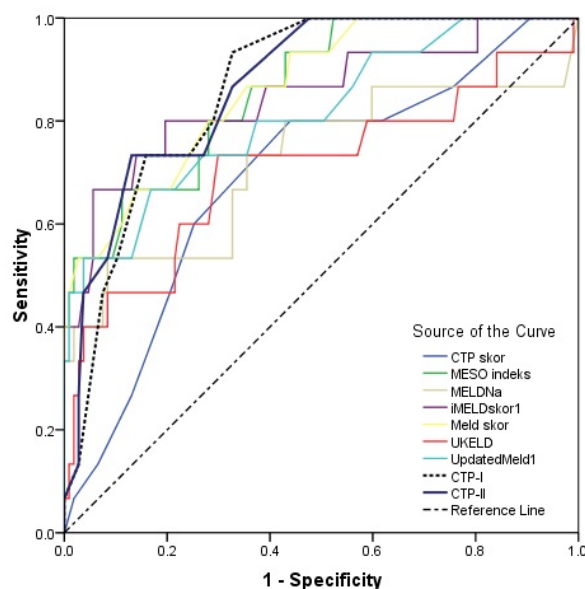
**Grafikon 19.** ROC kriva ispitivanih skorova u odnosu na pojavu HRS

Tabela 53. Cox-ova regresiona analiza - preživljavanje do mesec dana

Skor	Komplikacija	HR	95%CI	p
CTP>10,50 +	HRS	4,407	2,274-8,542	<0,001
CTP-Crea I>10,50 +	HRS	4,073	2,102-7,892	<0,001
CTP-Crea II>11,50 +	HRS	4,475	2,305-8,686	<0,001
MELDNa>27,50 +	HRS	4,326	2,133-8,772	<0,001
iMELD>40,50 +	HRS	4,175	2,177-8,006	<0,001
MELD>23,50 +	HRS	5,556	2,845-10,851	<0,001
UKELD>55,50 +	HRS	4,557	2,373-8,751	<0,001
Updated MELD >4,50 +	HRS	4,475	2,305-8,686	<0,001
MESO >18,50+	HRS	5,556	2,845-10,851	<0,001

Pacijenti koji imaju vrednosti CTP-Crea I skora veće od 10,50 i HRS 4 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti CTP-Crea II skora veće od 11,50 i HRS 4,5 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti CTP skora veće od 10,50 i HRS 4,4 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MELDNa skora veće od 27,50 i HRS 4,3 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti iMELD skora veće od 40,50 i HRS 4,2 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MELD skora veće od 23,50 i HRS 5,5 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti UKELD skora veće od 55,50 i HRS 4,6 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti Updated MELD skora veće od 4,50 i HRS 4,5 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MESO skora veće od 18,50 i HRS 5,5 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata.

Tabela 54. Cox-ova regresiona analiza - preživljavanje do 3 meseca

Skor	Komplikacija	HR	95%CI	p
CTP>10,50 +	HRS	4,139	2,093-8,184	<0,001
CTP-Crea I>10,50 +	HRS	4,294	2,196-8,397	<0,001
CTP-Crea II>11,50 +	HRS	4,700	2,400-9,204	<0,001
MELDNa>27,50 +	HRS	4,477	2,195-9,131	<0,001
iMELD>40,50 +	HRS	3,948	2,021-7,711	<0,001
MELD>23,50 +	HRS	5,774	2,934-11,363	<0,001
UKELD>55,50 +	HRS	4,294	2,196-8,397	<0,001
Updated MELD>4,50 +	HRS	4,700	2,400-9,204	<0,001
MESO>18,50+	HRS	5,774	2,934-11,363	<0,001

Pacijenti koji imaju vrednosti CTP skora veće od 10,50 i HRS 4,2 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti

CTP-Crea I skora veće od 10,50 i HRS 4,3 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti CTP-Crea II skora veće od 11,50 i HRS 4,7 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MELDNa skora veće od 27,50 i HRS 4,5 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti iMELD skora veće od 40,50 i HRS 3,9 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MELD skora veće od 23,50 i HRS 5,8 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti UKELD skora veće od 55,50 i HRS 4,3 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti Updated MELD skora veće od 4,50 i HRS 4,7 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MESO skora veće od 18,50 i HRS 5,8 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata.

Tabela 55. Cox-ova regresiona analiza - preživljavanje do 6 meseci

Skor	Komplikacija	HR	95%CI	p
CTP>10,50 +	HRS	4,407	2,274-8,542	<0,001
CTP-Crea I>10,50 +	HRS	4,073	2,102-7,892	<0,001
CTP-Crea II>11,50 +	HRS	4,475	2,305-8,685	<0,001
MELDNa>27,50 +	HRS	4,326	2,133-8,772	<0,001
iMELD>40,50 +	HRS	4,175	2,177-8,006	<0,001
MELD>23,50 +	HRS	5,556	2,845-10,851	<0,001
UKELD>55,50 +	HRS	4,557	2,373-8,571	<0,001
Updated MELD>4,50 +	HRS	4,475	2,305-8,686	<0,001
MESO>18,50+	HRS	5,556	2,845-10,851	<0,001

Pacijenti koji imaju vrednosti CTP skora veće od 10,50 i HRS 4,4 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti CTP-Crea I skora veće od 10,50 i HRS 4,1 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti CTP-Crea II skora veće od 11,50 i HRS 4,5 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MELDNa skora veće od 27,50 i HRS 4,3 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti iMELD skora veće od 40,50 i HRS 4,2 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MELD skora veće od 23,50 i HRS 5,6 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti UKELD skora veće od 55,50 i HRS 4,6 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti Updated MELD skora veće od 4,50 i HRS 4,8 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom

periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MESO skora veće od 18,50 i HRS 5,6 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata.

5.7. REZULTATI KOD PACIJENATA SA SBP

U ispitivanoj populaciji bilo je 8 pacijenata (6,3%) sa SBP. Struktura prema polu bila je sledeća: 4 ispitanika (50,0%) je bilo muškog i 4 ispitanika (50,0%) ženskog pola. Pacijenti sa SBP su bili stariji ($56,50 \pm 12,50$) u odnosu na ostale pacijente ($56,08 \pm 10,89$). Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u starosti u odnosu na pojavu SBP ($p=0,929$).

SBP se javlja najčešće kod alkoholne ciroze jetre (50,0). Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti alkoholne ciroze jetre u odnosu na pojavu SBP ($p=0,251$). Najveći broj pacijenata sa SBP je imao jednu hospitalizaciju (75,0%). Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u broju hospitalizacija u odnosu na pojavu SBP (Tabela 46).

Tabela 56. Etiologija ciroze jetre u odnosu na pojavu SBP

Etiologija ciroze	SBP		p
	Da (n)	Ne (n)	
Alkoholna	4 (50,0%)	83 (70,3%)	0,251
B virusna	0	9 (7,6%)	
C virusna	3 (37,5%)	7 (5,9)	
Kriptogena	1 (12,5%)	13 (11,0%)	
PBC	0	1 (0,8%)	
Autoimuna	0	1 (0,8%)	
M, Wilson	0	1 (0,8%)	
Nepoznat	0	3 (2,5%)	
Ukupno	8 (100,0%)	118 (100,0%)	

Tabela 57. Dužina hospitalizacije i broj dana provedenih u IN u odnosu na pojavu SBP

Vreme (dani)	SBP		p
	Da (n=8)	Ne (n=118)	
Dužina hospitalizacije	$15,25 \pm 7,15$ 13,50 (7,00-28,00)	$7,08 \pm 5,39^*$ 6,00 (0,00-36,00)**	0,001
Broj dana provedenih u ICU	$12,00 \pm 7,85$ 10,00 (5,00-28,00)	$5,25 \pm 4,91$ 4,00 (0,00-30,00)	0,003

* - $AS \pm SD$, ** - $Me(\text{Min-Max})$

Analiza podataka je pokazala da su pacijenti sa SBP bili statistički značajno duže hospitalizovani ($z=3,426$; $p=0,001$) i da su statistički značajno duže boravili u IN ($z=2,980$; $p=0,003$)(Tabela 57).

U tabeli 56 su prikazani osnovni biohemijski parametri u odnosu na pojavu SBP u ispitivanoj populaciji. Utvrđeno je da pacijenti sa SBP imaju statistički značajno manju koncentraciju ALB ($z=2,076$; $p=0,038$) i Na ($z=2,549$; $p=0,011$).

Tabela 58. Vrednosti osnovnih biohemijskih parametara u odnosu na pojavu SBP

Biohemijski parametar	SBP		p
	Da (n=8)	Ne (n=118)	
AST (U/l)	98,86±66,95	127,63±230,42	0,544
ALT (U/l)	48,36±31,07	59,39±128,39	0,329
GGT (U/l)	224,75±316,14	292,56±499,85	0,294
ALP (U/l)	135,45±72,26	133,75±83,82	0,772
TBIL (μmol/l)	175,02±193,40	87,91±113,68	0,088
DBIL (μmol/l)	94,49±103,01	43,09±71,53	0,082
TP (g/l)	60,17±13,18	66,25±8,44	0,353
ALB (g/l)	23,84±3,62	28,11±6,67	0,038
Urea (mmol/l)	9,47±10,07	8,35±7,65	0,839
Kreatinin (μmol/l)	132,50±114,32	125,85±104,37	0,872
Na (mmol/l)	133,73±4,96	135,67±3,42	0,011
INR	2,04±0,54	1,71±0,48	0,056
Er (T/l)	3,34±0,62	3,63±2,62	0,836
HGB (g/l)	99,88±15,75	103,57±21,54	0,667
HCT	29,14±3,53	30,71±7,01	0,600
PLT (G/l)	135,50±61,10	126,27±68,37	0,546

Tabela 59. Distribucija CTP skora u odnosu na pojavu SBP

CTP skor	SBP		p
	Da (n)(%)	Ne (n)(%)	
A	0	19 (16,5%)	0,352
B	0	44 (38,3%)	0,025
C	8 (100,0%)	52 (45,2%)	0,006
Ukupno	8 (100,0%)	111 (100,0%)	

Svi pacijenti sa SBP su imali CTP skor je C (100,0%), a kod ostalih pacijenata najčešći skor je C (45,2%). CTP skor C se statistički značajno češće javlja kod ostalih pacijenata u odnosu na pacijente sa SBP (Fisher-ov test: $p=0,025$). CTP skor C se statistički značajno češće javlja kod pacijenata sa SBP u odnosu na ostale pacijente (Fisher-ov test: $p=0,006$) (Tabela 59).

Kod pacijenata sa SBP sledeći skorovi su bili statistički značajno veći u odnosu na ostale pacijente: CTP ($z=2,839$; $p=0,005$), CTP-I ($t=2,622$, $p=0,028$), CTP-II ($t=2,827$; $p=0,021$), MESO index ($z=2,051$; $p=0,040$), iMELD ($z=2,706$; $p=0,007$), UKELD ($z=2,498$; $p=0,013$).

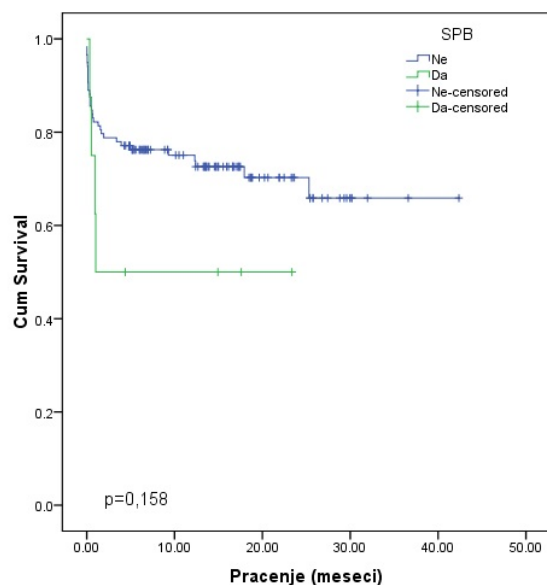
U praćenom periodu od 8 pacijenata sa SBP umrla su 4 (50,0%). Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna povezanost između smrtnog ishoda i pojave SBP (Fisher-ov test: $p=0,232$).

Tabela 60. Vrednosti skorova u odnosu na pojavu SBP			
Skorovi	SBP		p
	Da (n=8)	Ne (n=118)	
CTP	12,00±1,93	9,30±2,56	0,005
CTP-Crea I	13,00±2,67	10,37±3,61	0,028
CTP-Crea II	13,02±2,57	10,18±3,43	0,021
MESO index	18,06±6,50	13,85±6,16	0,040
MELDNa	23,15±11,98	20,25±7,83	0,179
iMELD	48,40±8,31	39,31±11,30	0,007
MELD	23,88±8,86	19,05±7,71	0,069
UKELD	58,61±5,39	53,54±5,16	0,013
Updated MELD	4,80±1,29	4,07±1,04	0,050

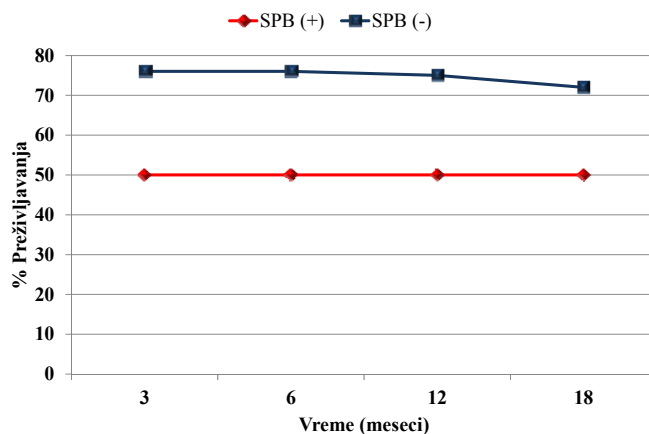
5.7.1. Preživljavanje u odnosu na pojavu SBP

Tabela 61. Prosečno preživljavanje u odnosu na pojavu SBP			
Pojava SBP	Xsr±SD	95%CI	p
Da	22,0±4,0	4,19-19,89	0,032
Ne	30,0±1,8	26,42-36,85	

Kaplan-Meier-ova kriva je pokazala da ne postoji statistički značajna razlika u preživljavanju u odnosu na pojavu SBP ($p=0,158$) (Tabela 61, Grafikon 20).



Grafikon 20. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na pojavu SBP



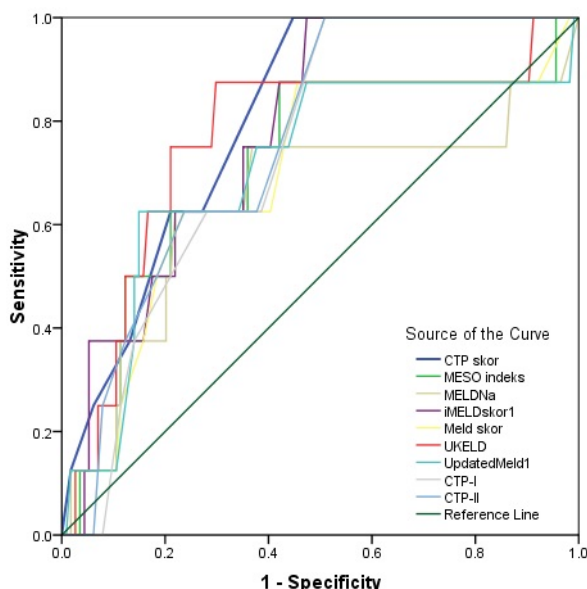
Grafikon 21. Preživljavanje u odnosu na pojavu SBP

U prva tri meseca praćenja umrlo je 4 pacijenta sa SBP. Tromesečno preživljavanje je bilo 50,0%. U daljem periodu praćenja niko nije preminuo od pacijenata sa SBP.

Tabela 62. Analiza ROC krive ispitivanih skorova u odnosu na pojavu SBP

Skorovi	Granična vrednost	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	AUC	95%CI	p
CTP	9,50	100,0%	55,3%	0,804	0,693-0,916	0,004
CTP - Crea I	12,50	62,5%	71,9%	0,740	0,616-0,863	0,024
CTP - Crea II	12,50	62,5%	76,3%	0,758	0,631-0,886	0,015
MESO indeks	14,15	87,5%	57,9%	0,709	0,509-0,910	0,048
MELDNa	25,05	62,5%	78,1%	0,643	0,402-0,883	0,179
iMELD	39,20	100%	52,6%	0,779	0,655-0,903	0,008
MELD	18,5	87,5%	54,4%	0,692	0,492-0,892	0,070
UKELD	57,5	75,0%	78,9%	0,763	0,573-0,952	0,013
Updated MELD	4,85	62,5%	85,1%	0,706	0,496-0,916	0,024

Analiza ROC krive u odnosu na pojavu SBP je pokazala da CTP skor ima najveću diskriminacionu sposobnost ($AUC=0,804$, $p=0,004$)(Grafikon 22). CTP skor karakteriše visoka senzitivnost (100,0%), ali niska specifičnost (55,3%).



Grafikon 22. ROC analize ispitivanih skorova u odnosu na pojavu SBP

Tabela 63. Cox-ova regresiona analiza - preživljavanje do mesec dana

Skor	Komplikacija	HR	95%CI	p
CTP>10,50 +	SBP	3,664	1,423-9,435	<0,001
CTP - Crea I>10,50 +	SBP	3,070	1,281-7,358	<0,001
CTP- Crea II>11,50 +	SBP	3,725	1,550-8,946	<0,001
MELDNa>27,50 +	SBP	3,288	1,164-9,293	0,025
iMELD>40,50 +	SBP	2,605	1,088-6,235	0,032
MELD>23,50 +	SBP	2,901	1,131-7,445	0,027
UKELD>55,50 +	SBP	2,605	1,088-6,235	0,032
Updated MELD>4,50 +	SBP	2,901	1,131-7,445	0,027
MESO>18,50+	SBP	3,634	1,412-9,351	0,007

Pacijenti koji imaju vrednosti CTP skora veće od 10,50 i SBP imaju 3,6 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti CTP-Crea I skora veće od 10,50 i SBP imaju 3,1 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti CTP-Crea II skora veće od 11,50 i SBP imaju 3,7 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MELDNa skora veće od 27,50 i SBP imaju 3,3 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti iMELD skora veće od 40,50 i SBP imaju 2,6 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MELD skora veće od 23,50 i SBP imaju

2,9 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti UKELD skora veće od 55,50 i SBP imaju 2,6 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti Updated MELD skora veće od 4,50 i SBP imaju 2,9 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MESO skora veće od 18,50 i SBP imaju 3,6 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata.

Tabela 64. Cox-ova regresiona analiza - preživljavanje do tri meseca

Skor	Komplikacija	HR	95%CI	p
CTP>10,50 +	SBP	3,733	1,446-9,632	0,006
CTP - Crea I>10,50 +	SBP	3,151	1,311-7,576	0,010
CTP - Crea II>11,50 +	SBP	3,786	1,572-9,119	0,003
MELDNa>27,50 +	SBP	3,355	1,185-9,501	0,023
iMELD>40,50 +	SBP	2,693	1,121-6,468	0,027
MELD>23,50 +	SBP	2,986	1,160-7,685	0,023
UKELD>55,50 +	SBP	2,693	1,121-6,468	0,027
Updated MELD >4,50 +	SBP	2,986	1,160-7,685	0,023
MESO >18,50+	SBP	3,701	1,435-9,544	0,007

Pacijenti koji imaju vrednosti CTP skora veće od 10,50 i SBP imaju 3,7 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti CTP-Crea I skora veće od 10,50 i SBP imaju 3,2 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti CTP-Crea II skora veće od 11,50 i SBP imaju 3,7 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MELDNa skora veće od 27,50 i SBP imaju 3,4 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti iMELD skora veće od 40,50 i SBP imaju 2,7 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MELD skora veće od 23,50 i SBP imaju 3,0 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti UKELD skora veće od 55,50 i SBP imaju 2,7 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti UPDATED MELD skora veće od 4,50 i SBP imaju 3,0 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MESO skora veće od 18,50 i SBP imaju 3,7 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata.

Tabela 65. Cox-ova regresiona analiza - preživljavanje do šest meseci

Skor	Komplikacija	HR	95%CI	p
CTP>10,50 +	SBP	3,664	1,423-9,435	0,007
CTP-Crea I>10,50 +	SBP	3,070	1,281-7,358	0,012
CTP-Crea II>11,50 +	SBP	3,725	1,550-8,954	0,003
MELDNa>27,50 +	SBP	3,288	1,164-9,293	0,025
iMELD>40,50 +	SBP	2,605	1,088-6,235	0,032
MELD>23,50 +	SBP	2,901	1,131-7,445	0,027
UKELD>55,50 +	SBP	2,605	1,088-6,235	0,032
Updated MELD >4,50 +	SBP	2,901	1,131-7,445	0,027
MESO >18,50+	SBP	3,634	1,412-9,351	0,007

Pacijenti koji imaju vrednosti CTP skora veće od 10,50 i SBP imaju 3,7 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti CTP-Crea I skora veće od 10,50 i SBP imaju 3,1 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti CTP-Crea II skora veće od 11,50 i SBP imaju 3,7 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MELDNa skora veće od 27,50 i SBP imaju 3,3 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti iMELD skora veće od 40,50 i SBP imaju 2,6 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MELD skora veće od 23,50 i SBP imaju 2,9 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti UKELD skora veće od 55,50 i SBP imaju 2,6 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti Updated MELD skora veće od 4,50 i SBP imaju 2,9 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MESO skora veće od 18,50 i SBP imaju 3,6 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata.

5.8. REZULTATI KOD PACIJENATA SA KOMOM

U ispitivanoj populaciji bilo je 24 pacijenta (19,0%) u komi. Struktura prema polu bila je sledeća: 18 ispitanika (75,0%) je bilo muškog i 6 ispitanika (25,0%) ženskog pola. Pacijenti u komi su bili mlađi ($54,30 \pm 13,76$) u odnosu na ostale pacijente ($56,53 \pm 10,22$), ali je utvrđeno da ne postoji statistički značajna razlika u starosti u odnosu na pojavu kome ($p=0,344$).

Tabela 66. Etiologija ciroze jetre u odnosu na pojavu kome po pacijentu

Etiologija ciroze	Koma		p
	Da (n)	Ne (n)	
Alkoholna	17 (70,8%)	70 (68,6%)	0,972
B virusna	0	9 (8,8%)	0,205
C virusna	2 (8,3%)	8 (7,8%)	0,604
Kriptogena	3 (12,5%)	11(10,8%)	0,729
PBC	0	1 (1,0%)	0,809
Autoimuna	0	1 (1,0%)	0,809
M. Wilson	0	1 (1,0%)	0,809
Nepoznat	2 (8,3%)	1 (1,0%)	0,092
Ukupno	24(100,0%)	102 (100,0%)	

Koma se javlja najčešće kod alkoholne ciroze jetre (70,8). Utvrđeno je da ne postoji statistička povezanost između različite etiologije i pojave kome (Tabela 66).

Tabela 67. Dužina hospitalizacije i broj dana provedenih u IN u odnosu na pojavu kome

Vreme (dani)	Koma		p
	Da (n=40)	Ne (n=168)	
Dužina hospitalizacije	8,05±9,25 5,00(0,00-50,00)	6,87±5,20* 6,00 (1,00-36,00)**	N.S.
Broj dana provedenih u ICU	7,95±9,56 4,00(1,00-50,00)	4,68±4,39 4,00 (0,00-30,00)	N.S.

* - AS±SD, ** - Me(Min-Max)

Analiza podataka je pokazala da su pacijenti sa komom bili duže hospitalizovani i duže su boravili u ICU, ali nije bilo statistički značajne razlike (Tabela 67).

U 7 slučajeva (17,5%) pacijenti u komi su imali VK, 12 slučajeva (30,0%) pacijenti u komi su imali HRS, 1 pacijent (2,5%) u komi je imao VK i HRS, 2 pacijenta (5,0%) u komi su imala SBP, 2 pacijenta (5,0%) u komi su imala SBP i HRS.

Tabela 68. Vrednosti osnovnih biohemijskih parametara u odnosu na pojavu kome

Biohemijski parametar	Koma		p
	Da (n=40)	Ne (n=168)	
AST (U/l)	255,70±396,20	95,86±148,27	0,001
ALT (U/l)	93,39±152,24	50,60±116,60	N.S.
GGT (U/l)	374,95±577,38	262,87±459,53	0,038
ALP (U/l)	168,39±93,02	126,11±78,78	0,025
TBIL (μmol/l)	215,28±178,30	65,80±82,87	<0,001
DBIL (μmol/l)	121,50±110,26	28,79±49,53	<0,001
TP (g/l)	60,85±7,90	67,10±8,62	0,005
ALB (g/l)	23,12±4,55	28,96±6,52	<0,001
Urea (mmol/l)	12,21±10,08	7,44±6,71	0,008
Kreatinin (μmol/l)	199,83±184,52	108,80±64,16	0,003
K (mmol/l)	11,99±16,38	5,12±6,61	N.S.
Na (mmol/l)	132,96±4,49	136,03±3,20	0,001
PT (%)	42,22±12,93	50,45±11,56	N.S.
APTT (s)	43,67±9,24	32,97±4,51	0,056
INR	2,14±0,72	1,63±0,36	<0,001
Er (T/l)	3,11±0,73	3,72±2,77	N.S.
HGB (g/l)	98,15±19,98	104,46±21,32	N.S.
HCT	29,44±6,09	30,88±7,00	N.S.
PLT (G/l)	94,55±49,07	134,14±69,30	0,020

Utvrđeno je da pacijenti u koma imaju statistički značajno veće vrednosti sledećih markera: AST ($z=3,277$; $p=0,001$), GGT ($z=2,071$; $p=0,038$), ALP ($z=2,248$; $p=0,025$), TBIL ($z=4,481$; $p<0,001$), DBIL ($z=4,652$; $p<0,001$), uree ($z=2,663$; $p=0,008$), kreatinina ($z=2,978$, $p=0,003$), INR ($z=3,688$; $p<0,001$). Pacijenti u koma imaju statistički značajno manje vrednosti sledećih markera: TP ($z=2,836$; $p=0,005$), ALB ($z=4,099$; $p<0,001$), Na ($z=3,288$; $p=0,001$) i PLT ($z=2,329$; $p=0,020$).

Tabela 69. Distribucija CTP skora u odnosu na pojavu kome

Broj hospitalizacija	Koma		p
	Da (n)(%)	Ne (n)(%)	
A	0	34 (20,2%)	<0,001
B	4 (10,0%)	66 (39,3%)	
C	36 (90,0%)	68 (40,5%)	
Ukupno	40 (95,8%)	168 (100,0%)	

Pacijenti u koma su najčešće imali CTP skor C (95,8%). Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u učestalosti CTP skora C u odnosu na pojavu kome ($\chi^2=32,18$; $p<0,001$).

Tabela 70. Vrednosti skorova u odnosu na pojavu kome

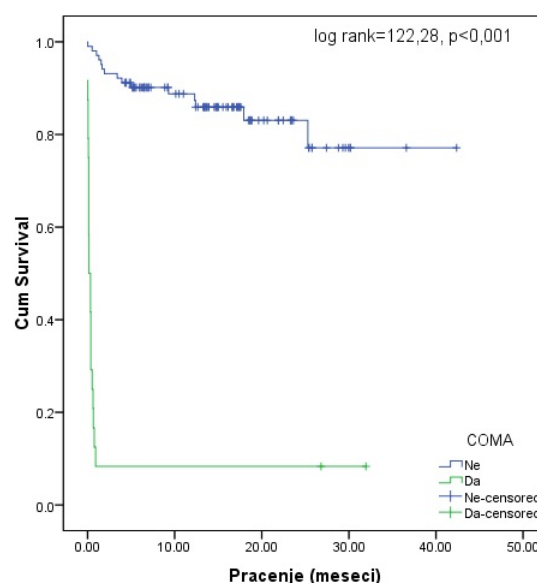
Skorovi	Koma		p
	Da (n=40)	Ne (n=102)	
CTP	12,38±2,05	8,97±2,24	<0,001
CTP-Crea I	14,48±3,09	10,06±3,22	<0,001
CTP-Crea II	14,38±3,10	9,77±2,90	<0,001
MESO index	21,49±7,94	13,02±5,02	<0,001
MELDNa	26,47±11,99	19,28±7,46	0,001
iMELD	48,63±15,54	37,83±9,02	<0,001
MELD	27,96±10,13	17,39±5,65	<0,001
UKELD	60,03±5,68	52,46±4,09	<0,001
Updated MELD	5,36±1,34	3,84±0,75	<0,001

Pacijenti u komi su imali statistički značajno veće vrednosti svih ispitivanih skorova: (CTP: $t=9,197$; $p<0,001$, CTP-I: $t=7,347$, $p<0,001$, CTP-II: $t=7,447$; $p<0,001$, MESO index: $z=4,675$; $p<0,001$, MELDNa: $z=3,031$; $p=0,001$, iMELD: $t=4,519$; $p<0,001$, MELD: $z=4,655$; $p<0,001$, UKELD $z=5,212$; $p<0,001$, i Updated MELD: $z=4,798$; $p<0,001$). U praćenom periodu od 24 pacijenta koji su bili u komi 22 (91,7%) su preminula. Utvrđeno je da postoji statistički značajna povezanost između smrtnog ishoda i pojave kome (Fisher-ov test: $p<0,001$).

5.8.1. Preživljavanje u odnosu na pojavu kome

Tabela 71. Prosečno preživljavanje u odnosu na pojavu kome

Pojava kome	Xsr±SD	95%CI	p
Da	2,9±1,8	0,01-6,44	<0,001
Ne	35,4±1,7	31,94-38,80	



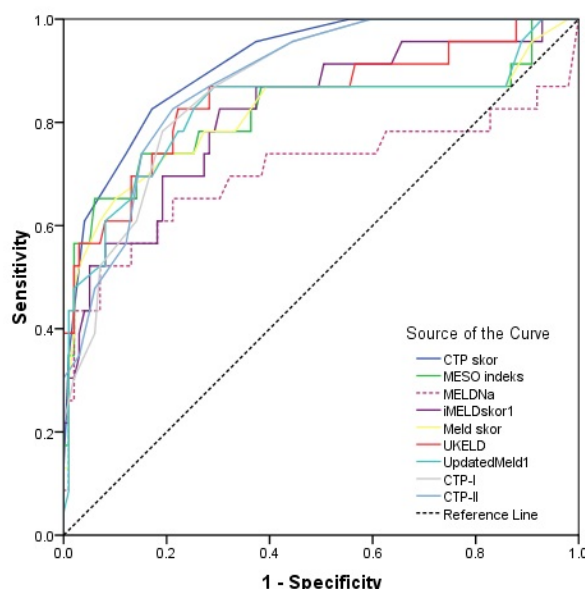
Grafikon 23. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja u odnosu na pojavu kome

Kaplan-Meier-ova kriva je pokazala da pacijenti u komi imaju statistički značajno kraće preživljavanje u odnosu na ostale pacijente (logrank test=122,28, $p<0,001$)(Tabela 71, Grafikon 23).

Tabela 72. Analiza ROC krive u odnosu na pojavu kome

Skorovi	Granična vrednost	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	AUC	95%CI	p
CTP skor	10,50	82,6%	82,8%	0,913	0,855-0,972	<0,001
CTP-Crea I	12,50	78,3%	80,8%	0,873	0,804-0,942	<0,001
CTP-Crea II	11,50	82,6%	78,8%	0,881	0,813-0,949	<0,001
MESO indeks	17,10	73,9%	84,8%	0,816	0,692-0,940	<0,001
MELDNa	24,15	65,2%	78,8%	0,703	0,549-0,858	<0,001
iMELD	41,10	82,6%	69,7%	0,819	0,716-0,922	<0,001
MELD	22,50	73,9%	79,8%	0,811	0,687-0,936	<0,001
UKELD	55,90	82,6%	77,8%	0,848	0,745-0,951	<0,001
Updated MELD	4,25	82,6%	74,7%	0,821	0,700-0,941	<0,001

Analiza ROC krive u odnosu na pojavu kome je pokazala da svi ispitivani skorovi imaju dobru diskriminacionu sposobnost ($AUC>0,8$), izuzev MELDNa. Najbolji dijagnostički marker između ispitivanih skorova je CTP na osnovu površine ispod krive ($AUC=0,913$; $p<0,001$) i na osnovu najveće senzitivnosti (82,6%) i specifičnosti (82,8%) metode za izračunatu graničnu vrednost (Grafikon 24).



Grafikon 24. ROC kriva ispitivanih skorova u odnosu na pojavu kome

Od ukupno 24 pacijenata koji su bili u komi 22 su umrla u okviru prvog meseca praćenja. Jednomesečno preživljavanje ovih pacijenata je ekstremno nisko i iznosi 8,0%.

Tabela 73. Vrednosti skorova u odnosu na stepen encefalopatije

Skorovi	Stepen encefalopatije			p
	None (n=110)	I-II (n=60)	III-IV (n=38)	
CTP	8,43±2,19	10,35±1,93	12,39±2,21	<0,001
CTP-Crea I	9,15±2,82	12,16±3,07	14,69±3,32	<0,001
CTP-Crea II	8,88±2,47	11,84±2,78	14,64±3,31	<0,001
MESO index	12,49±4,06	15,16±5,70	22,25±8,56	<0,001
MELDNa	18,27±7,14	22,19±7,59	26,21±13,06	<0,001
iMELD	38,14±8,43	42,73±9,43	53,85±12,44	<0,001
MELD	16,95±5,10	20,42±7,47	28,88±10,55	<0,001
UKELD	52,93±4,64	54,10±5,10	60,48±6,70	<0,001
Updated MELD	4,63±1,30	3,73±0,62	4,63±1,30	<0,001

Analiza podataka je pokazala da postoji statistički značajna razlika u vrednostima ispitivanih skorova u odnosu na stepen encefalopatije, tj. sa porastom stepena encefalopatije statistički značajno rastu i vrednosti ispitivanih skorova (Tabela 73).

Tabela 74. Cox-ova regresiona analiza - preživljavanje do mesec dana

Skor	Komplikacija	HR	95%CI	p
CTP>10,50 +	Koma	14,973	7,440-30,132	<0,001
CTP-Crea I>10,50 +	Koma	13,655	6,853-28,053	<0,001
CTP-Crea II>11,50 +	Koma	13,644	6,835-27,236	<0,001
MELDNa>27,50 +	Koma	13,006	6,660-25,399	<0,001
iMELD>40,50 +	Koma	19,330	9,300-40,175	<0,001
MELD>23,50 +	Koma	18,262	9,047-36,866	<0,001
UKELD>55,50 +	Koma	15,243	7,585-30,634	<0,001
Updated MELD >4,50 +	Koma	14,404	7,249-28,622	<0,001
MESO >18,50+	Koma	17,917	8,951-35,867	<0,001

Pacijenti koji imaju vrednosti CTP skora veće od 10,50 i u koma su imaju 15,0 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti CTP-Crea I skora veće od 10,50 i u koma su imaju 13,6 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti CTP-Crea II skora veće od 11,50 i u koma su imaju 13,6 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MELDNa skora veće od 27,50 i u koma su imaju 13,0 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti iMELD skora veće od 40,50 i u koma su imaju 19,3 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata (Tabela). Pacijenti koji imaju vrednosti MELD skora veće od 23,50 i u koma su imaju 18,2 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti UKELD skora veće od 55,50 i u koma su imaju 15,2 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju

vrednosti UPDATED MELD skora veće od 4,50 i u komi su imaju 14,4 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MESO skora veće od 18,50 i u komi su imaju 17,9 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata.

Tabela 75. Cox-ova regresiona analiza - preživljavanje do tri meseca

Skor	Komplikacija	HR	95%CI	p
CTP>10,50 +	Koma	16,433	7,904-31,164	<0,001
CTP-Crea I >10,50 +	Koma	15,141	7,328-31,284	<0,001
CTP-Crea II>11,50 +	Koma	15,141	7,328-31,284	<0,001
MELDNa>27,50 +	Koma	13,407	6,803-26,423	<0,001
iMELD>40,50 +	Koma	21,861	10,041-47,593	<0,001
MELD>23,50 +	Koma	19,119	9,309-39,269	<0,001
UKELD>55,50 +	Koma	16,743	8,064-34,764	<0,001
Updated MELD >4,50 +	Koma	15,723	7,689-32,154	<0,001
MESO >18,50+	Koma	18,715	9,205-38,049	<0,001

Pacijenti koji imaju vrednosti CTP skora veće od 10,50 i u komi su imaju 16,4 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata.

Pacijenti koji imaju vrednosti CTP-Crea I skora veće od 10,50 i u komi su imaju 15,1 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata.

Pacijenti koji imaju vrednosti CTP-Crea II skora veće od 11,50 i u komi su imaju 15,1 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata.

Pacijenti koji imaju vrednosti MELDNa skora veće od 27,50 i u komi su imaju 13,4 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti iMELD skora veće od 40,50 i u komi su imaju 21,9 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata.

Pacijenti koji imaju vrednosti MELD skora veće od 23,50 i u komi su imaju 19,1 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata.

Pacijenti koji imaju vrednosti UKELD skora veće od 55,50 i u komi su imaju 16,7 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata.

Pacijenti koji imaju vrednosti UPDATED MELD skora veće od 4,50 i u komi su imaju 15,7 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MESO skora veće od 18,50 i u komi su imaju 18,7 puta veće šanse za smrtni ishod u tromesečnom periodu od ostalih pacijenata.

Tabela 76. Cox-ova regresiona analiza - preživljavanje do šest meseci

Skor	Komplikacija	HR	95%CI	p
CTP>10,50 +	Koma	14,973	7,440-30,132	<0,001
CTP - Crea I >10,50 +	Koma	13,644	6,835-27,236	<0,001
CTP - Crea II >11,50 +	Koma	12,768	6,422-25,385	<0,001
MELDNa>27,50 +	Koma	13,006	6,660-25,399	<0,001
iMELD>40,50 +	Koma	19,330	9,300-40,175	<0,001
MELD>23,50 +	Koma	18,262	9,047-36,866	<0,001
UKELD>55,50 +	Koma	15,243	7,585-30,634	<0,001
Updated MELD >4,50 +	Koma	14,404	7,249-28,662	<0,001
MESO >18,50+	Koma	17,918	8,951-35,867	<0,001

Pacijenti koji imaju vrednosti CTP skora veće od 10,50 i krvarenje iz jednjaka imaju 14,9 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti CTP-Crea I skora veće od 10,50 i u komi su imaju 13,6 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti CTP-Crea II skora veće od 11,50 i u komi su imaju 12,8 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MELDNa skora veće od 27,50 i u komi su imaju 13,0 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti iMELD skora veće od 40,50 i u komi su imaju 19,3 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MELD skora veće od 23,50 i u komi su imaju 18,3 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata (Tabela). Pacijenti koji imaju vrednosti UKELD skora veće od 55,50 i u komi su imaju 15,2 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti Updated MELD skora veće od 4,50 i u komi su imaju 14,4 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti MESO skora veće od 18,50 i u komi su imaju 17,9 puta veće šanse za smrtni ishod u šestomesečnom periodu od ostalih pacijenata.

5.9. REZULTATI KOD PACIJENATA SA HRS I KOMOM

U ukupnom broju od 208 hospitalizacija 12 puta (5,8%) se javila kombinacija komplikacija HRS i koma. Kombinacija komplikacija HRS i koma se javila kod 5 pacijenta (4,0%). Ova kombinacija komplikacija javila se 9 puta (75,0%) kod muškaraca i 3 puta kod žena (25,0%). Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti ove kombinacije komplikacija u odnosu na pol ($p=0,969$). Pacijenti sa ovom komplikacijom su bili gotovo iste starosti kao i ostali pacijenti ($56,25 \pm 9,73$ vs $56,29 \pm 10,78$, $p=0,989$). HRS i koma su se

javile 9 puta kod pacijenata sa alkoholnom cirozom jetre, i po jednom kod pacijenata sa hepatitis B, kriptogenom cirozom i kod jedne je uzrok nepoznat.

Tabela 77. Biohemijski parametri u odnosu na pojavu HRS i kome

Biohemijski parametar	HRS i koma		p
	Da (n=12)	Ne (n=196)	
AST (U/l)	216,45±240,55	109,72±189,64	0,038
ALT (U/l)	79,82±84,13	56,76±108,23	N.S.
GGT (U/l)	220,26±219,18	244,86±437,06	N.S.
ALP (U/l)	203,30±94,37	134,93±103,87	0,003
TBIL (μmol/l)	278,75±186,21	80,01±97,88	<0,001
DBIL (μmol/l)	159,23±119,24	34,92±54,73	0,001
TP (g/l)	59,27±7,73	66,29±8,76	0,037
ALB (g/l)	23,02±6,53	28,59±9,87	0,011
Urea (mmol/l)	18,80±12,68	7,93±6,50	0,004
Kreatinin (μmol/l)	402,89±186,57	119,70±80,08	<0,001
K (mmol/l)	23,98±22,03	6,80±9,93	0,011
Na (mmol/l)	128,92±6,54	134,75±4,24	<0,001
PT (%)	43,72±11,32	49,18±13,35	N.S.
APTT (s)	40,76±8,89	32,04±4,40	0,030
INR	1,88±0,41	1,74±0,53	N.S.
Er (T/l)	3,20±0,55	5,04±19,25	N.S.
HGB (g/l)	100,90±15,09	102,10±20,80	N.S.
HCT	29,90±4,58	30,36±6,52	N.S.
PLT (G/l)	138,30±75,86	126,84±70,88	N.S.

Kod pacijenata sa HRS i komom su statistički značajno veće vrednosti sledećih biohemijskih parametara: AST ($z=2,078$; $p=0,038$), ALP ($z=2,952$; $p=0,003$), TBIL ($z=3,544$; $p<0,001$), DBIL ($z=3,432$; $p=0,001$), uree ($z=2,841$; $p=0,004$), kreatinina ($z=4,998$; $p<0,001$), K ($z=2,553$; $p=0,011$), APTT ($z=2,175$; $p=0,030$). Kod ovih pacijenata su statistički značajno manje vrednosti sledećih biohemijskih parametara: TP ($z=2,084$; $p=0,037$), albumina ($z=2,529$; $p=0,011$) i Na ($z=3,770$; $p<0,001$).

Tabela 78. Distribucija CTP skora kod pacijenata sa HRS i komom u odnosu na ostale pacijente*

CTP skor	HRS i koma		p
	Da (n)(%)	Ne (n)(%)	
A	32 (16,3%)	0	0,016
B	68 (34,7%)	1 (8,3%)	
C	96 (49,0%)	11 (91,7%)	
Ukupno	196 (100,0%)	12 (100,0%)	

* - po hospitalizaciji

U obe grupe pacijenata, i kod pacijenata sa HRS i komom i kod ostalih pacijenata najčešći skor je CTP C skor. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti CTP skora kod pacijenata sa HRS i komom u odnosu na ostale pacijente ($\chi^2=8,33$; $p=0,016$)(Tabela 78).

Tabela 79. Vrednosti skorova kod pacijenata sa HRS i komom u odnosu na ostale pacijente*

Skorovi	HRS i koma		z	p
	Da (n=12)	Ne (n=196)		
CTP	12,25±2,14	9,50±2,54**	3,535	<0,001
CTP-Crea I	15,92±2,47	10,64±3,48	4,456	<0,001
CTP-Crea II	15,92±2,97	10,38±3,26	4,709	<0,001
MESO index	27,88±6,20	13,89±5,73	5,230	<0,001
MELDNa	26,85±16,84	20,33±8,17	2,519	0,012
iMELD	62,40±9,56	40,12±10,96	5,228	<0,001
MELD	35,67±7,17	18,94±7,13	5,138	<0,001
UKELD	63,30±5,06	53,98±5,41	4,568	<0,001
Updated MELD	6,22±1,11	4,05±0,96	4,900	<0,001

* - po hospitalizaciji, ** - AS±SD

U ispitivanoj populaciji je pokazano da pacijenti sa HRS i komom imaju statistički značajno veće sve ispitivane skorove u odnosu na ostale pacijente (Tabela 79).

Tabela 80. Analiza ROC krive ispitivanih skorova kod pacijenata sa HRS i komom u odnosu na ostale pacijente

Parametar	Granična vrednost	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	AUC	95%CI	p
CTP skor	10,50	91,7%	68,3%	0,805	0,683-0,927	<0,001
CTP-Crea I	14,50	83,3%	85,0%	0,884	0,808-0,986	<0,001
CTP-Crea II	14,50	83,3%	88,3%	0,905	0,837-0,974	<0,001
MESO indeks	20,00	91,7%	88,9%	0,950	0,907-0,992	<0,001
MELDNa	30,25	66,7%	91,1%	0,717	0,489-0,946	0,012
iMELD	47,05	100,0%	77,2%	0,949	0,908-0,991	<0,001
MELD	24,50	91,7%	82,2%	0,942	0,893-0,991	<0,001
UKELD	60,15	83,3%	88,3%	0,894	0,819-0,968	<0,001
Updated MELD	5,55	75,0%	93,9%	0,922	0,858-0,986	<0,001

Na osnovu analize ROC krive pokazano je da je najbolji dijagnostički marker za kombinaciju HRS i kome MESO indeks (AUC=0,950; 95%CI (0,907-0,992; $p<0,001$).

5.9.1. Prosečno vreme između hospitalizacija u odnosu na ispitivane ishode

Prosečno vreme između hospitalizacija je $124,91 \pm 152,87$ dana. Najkraće vreme između dve hospitalizacije bilo je 1 dan, a najduže 644 dana (Medijana 53 dana).

Preživeli pacijenti su imali duže prosečno vreme između hospitalizacija u odnosu na priminule pacijente ($135,29 \pm 164,01$ vs $101,12 \pm 123,51$ dana), ali nije bilo statistički značajne razlike ($z=0,181$; $p=0,856$).

Pacijenti sa komplikacijama su imali kraće vreme između dve hospitalizacije u odnosu na pacijente bez komplikacija ($130,08 \pm 160,05$ vs $107,39 \pm 128,06$), ali nije bilo statistički značajne razlike ($z=0,678$; $p=0,498$).

Pacijenti sa krvarenjima iz varikoziteta jednjaka imali su duže vreme između dve hospitalizacije ($188,00 \pm 205,46$ vs $120,80 \pm 151,54$), ali nije bilo statistički značajne razlike ($z=0,351$; $p=0,725$).

Pacijenti sa SBP imaju kraće vreme između dve hospitalizacije u odnosu na ostale pacijente ($100,80 \pm 194,881$ vs $125,79 \pm 154,14$), ali nije bilo statistički značajne razlike ($z=1,430$; $p=0,153$).

Pacijenti u komi imaju kraće vreme između dve hospitalizacije ($8,50 \pm 10,61$ vs $127,29 \pm 154,60$), ali nije bilo statistički značajne razlike ($z=1,929$; $p=0,054$).

5.10. NAJZNAČAJNIJI REZULTATI STUDIJE

a) Najznačajniji rezultati poređenja prognostičkih skorova u odnosu na smrtni ishod:

1. Kod preminulih pacijenata svi poređeni prognostički skorovi su statistički značajno viši u odnosu na preživeli pacijente.
2. Poređenjem porasta numeričkih vrednosti skorova između dve hospitalizacije utvrđeno je da kod preminulih pacijenata statistički značajno rastu: CTP, MELD skor, MESO indeks i updated MELD skor.
3. Poređenjem prosečne procentualne promene numeričkih vrednosti prognostičkih skorova u preminulih pacijenata utvrđeno je da statistički značajan porast između dve hospitalizacije ima MESO indeks ($\Delta 0,51$) a najmanji porast ima UKELD skor ($\Delta 0,13$).

4. Poređenje prognostičkih skorova u ROC analizi pokazuje da najbolju diskriminativnu sposobnost u odnosu na smrtni ishod ima CTP crea II skor, jer ima ujednačenu senzitivnost i specifičnost (senzitivnost 74,4%, specifičnost 74,1%; AUC=0,815; $p<0,001$).

b) Najznačajniji rezultati poređenja prognostičkih skorova u odnosu na dužinu preživljavanja:

1. Poređenjem prognostičkih skorova u odnosu na jednomesečno preživljavanje pokazano je da je najbolji prediktor jednomesečnog preživljavanja CTP crea II skor, pri vrednostima skora nižim od 11,50.
2. Poređenjem prognostičkih skorova u odnosu na tromesečno preživljavanje pokazano je da je najbolji prediktor CTP crea II skor pri vrednostima skora nižim od 11,50.
3. Poređenjem prognostičkih skorova u odnosu na šestomesečno preživljavanje pokazano je su dobri prediktori MELD skor niži od 18,50 i CTP crea II skor niži od 10,50.
4. Pacijenti sa komplikacijama imaju statistički značajno kreće preživljavanje u odnosu na ostale pacijente (logrank test=36,862; $p<0,001$).
5. CTP skor C je najčešći i kod pod pacijenata sa jednom komplikacijom (55,2%) i kod pacijenata sa dve i više komplikacija (88,9%). CTP skor C se statistički značajno češće javlja kod pacijenata sa dve i više komplikacija u odnosu na pacijente sa jednom komplikacijom ($\chi^2=7,88$; $p=0,005$).

c) Najznačajniji rezultati kod pacijenata sa krvarenjem iz varikoziteta jednjaka:

1. Poređenjem prognostičkih skorova u odnosu na predikciju epizode krvarenja iz varikoziteta jednjaka u ROC analizi, pokazalo je da nijedan skor nije dobar dijagnostički marker krvarenja iz varikoziteta ($p>0,05$).
2. Poređenje prognostičkih skorova u odnosu na jednomesečno preživljavanje kod pacijenata nakon epizode krvarenja iz varikoziteta jednjaka pokazalo je da su statistički značajni pokazatelji rizika od smrtnog ishoda u periodu od jednog meseca CTP skor, CTP crea I i CTP crea II skor. Pacijenti koji imaju vrednosti CTP skora veće od 10,50 i krvarenje iz jednjaka imaju 3,2 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti CTP-Crea I skora veće od 10,50 i krvarenje iz jednjaka imaju 3,1 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti

koji imaju vrednosti CTP-Crea II skora veće od 11,50 i krvarenje iz jednjaka imaju 3,7 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata.

3. Poređenje prognostičkih skorova u odnosu na tromesečno i šestomesečno preživljavanje pacijenata nakon epizode krvarenja iz varikoziteta jednjaka pokazalo je da nijedan od poređenih skorova nije statistički značajan pokazatelj.

d) Najznačajniji rezultati kod pacijenata sa hepatorenalnim sindromom:

1. Zastupljenost CTP skora C je bila statistički značajno veća kod pacijenata sa HRS (73,5%) u odnosu na ostale pacijente (47,2%) ($\chi^2=8,18$; $p=0,017$).
2. Svi praćeni skorovi su bili statistički značajno veći kod pacijenata sa HRS u odnosu na ostale pacijente (CTP: $z=2,383$, $p=0,028$; CTP-I: $z=4,525$; $p<0,001$; CTP-II: $z=4,623$, $p<0,001$; MESO index: $z=4,573$, $p<0,001$; MELDNa: $z=2,768$, $p=0,006$; iMELD: $z=4,445$, $p<0,001$; MELD: $z=4,568$, $p<0,001$; UKELD: $t=3,585$; $p=0,009$, Updated MELD: $T=6,305$; $p<0,001$).
3. Analiza ROC krive u odnosu na pojavu HRS je pokazala da svi ispitivani skorovi imaju dobru diskriminacionu sposobnost ($AUC>0,8$), izuzev CTP skora, MELDNa i UKELD. Najbolji dijagnostički markeri sa približno jednakim vrednostima površine ispod krive su CTP - Crea I, CTP - Crea II, MELD skor, MESO Indeks i integrated MELD. Na osnovu kombinacije maksimalne senzitivnosti i specifičnosti može se zaključiti da je najbolji dijagnostički marker ovih stanja integrated MELD (senzitivnost 80,0% i specifičnost 80,4%).
4. Poređenjem prognostičkih skorova u odnosu na jednomesečno, tromesečno i šestomesečno preživljavanje pokazano je da su najbolji pokazatelji preživljavanja MELD skor niži od 23,50 i MESO indeks niži od 18,50.

e) Najznačajniji rezultati kod pacijenata sa spontanom bakterijskim peritonitisom:

1. Poređenje prognostičkih skorova u odnosu na predikciju pojave SBP-a pokazalo je, analizom ROC krive da CTP skor ima najveću diskriminacionu sposobnost ($AUC=0,804$; $p=0,004$). CTP skor karakteriše visoka senzitivnost (100,0%), ali niska specifičnost (55,3%).

2. Najbolji prediktori smrtnog ishoda u okviru mesec dana od pojave SBP-a su CTP skor, CTP crea I skor i CTPcrea II skor. Pacijenti koji imaju vrednosti CTP skora veće od 10,50 i SBP imaju 3,6 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti CTP-Crea I skora veće od 10,50 i SBP imaju 3,1 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata. Pacijenti koji imaju vrednosti CTP-Crea II skora veće od 11,50 i SBP imaju 3,7 puta veće šanse za smrtni ishod od ostalih pacijenata.
3. U predviđanju tromesečnog i šestomesečnog preživljavanja najbolje karakteristike imaju CTP, CTP crea I i CTP crea II skorovi ali nisu statistički značajno bolji od drugih poređenih skorova.

f) Najznačajniji rezultati kod pacijenata sa hepatičnom komom:

1. Pacijenti u komi su najčešće imali CTP skor C (95,8%). Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u učestalosti CTP skora C u odnosu na pojavu kome ($\chi^2=32,18$; $p<0,001$).
2. Pacijenti u komi su imali statistički značajno veće vrednosti svih ispitivanih skorova: (CTP: $t=9,197$, $p<0,001$; CTP-I: $t=7,347$, $p<0,001$; CTP-II: $t=7,447$; $p<0,001$, MESO index: $z=4,675$, $p<0,001$; MELDNa: $z=3,031$, $p=0,001$; iMELD: $t=4,519$, $p<0,001$; MELD: $z=4,655$, $p<0,001$; UKELD: $z=5,212$, $p<0,001$ i Updated MELD: $z=4,798$, $p<0,001$).
3. Kaplan-Meier-ova kriva je pokazala da pacijenti u komi imaju statistički značajno kraće preživljavanje u odnosu na ostale pacijente (logrank test=122,28; $p<0,001$).
4. Najbolji dijagnostički marker pojave hepatične kome je CTP skor u ROC analizi, na osnovu površine ispod krive (AUC=0,913; $p<0,001$) i na osnovu najveće senzitivnosti (82,6%) i specifičnosti (82,8%).
5. Svi poređeni prognostički skorovi su dobri pokazatelji rizika od smrtnog ishoda u jednomesečnom, tromesečnom i šestomesečnom praćenju i to; CTP pri vrednostima višim od 10,50, CTP crea I pri vrednostima višim od 10,50, CTP crea II pri vrednostima višim od 11,50, MELD Na pri vrednostima višim od 27,50, integrated MELD pri vrednostima višim od 40,50, MELD skor pri vrednostima višim od 23,50, UKELD skor pri vrednostima višim od 55,50, updated MELD pri vrednostima višim od 4,50, MESO indeks pri vrednostima višim od 18,50. Najveću prediktivnu vrednost među poređenim skorovima ima integrated MELD skor.

6. DISKUSIJA

6.1. TERMINALNI STADIJUM HRONIČNOG OBOLJENJA JETRE

Terminalni stadijum hroničnog oboljenja jetre je jedno od najkompleksnijih patoloških stanja u humanoj patologiji koje dovodi do neizbežnog smrtnog ishoda. Jedina adekvatna terapija koja produžava život i doprinosi poboljšanju njegovog kvaliteta je transplantacija jetre. Terminalni stadijum hroničnog oboljenja jetre je u anglosaksonskoj literaturi poznat pod nazivom End Stage Liver Disease (ESLD). Ovo je zajednički naziv za etiološki različite bolesti jetre, koje se u histološkom smislu uvek završavaju cirozom, a u kliničkom i patofiziološkom, insuficijencijom jetrinih funkcija i njenim posledicama.

Etiološki gledano, populacija pacijenata je veoma heterogena, jer je i uzrok hroničnih patoloških zbivanja u jetrinom parenhimu veoma različit. Na početku „puta“ mogu biti primarne metaboličke, toksične, autoimune, virusne ili vaskularne bolesti jetre a na kraju histološki formirana cirotična transformacija parenhima. Kompleksnost terminalne ciroze jetre je multifaktorijalna i povezana sa je ne samo sa komplikacijama jetrine bolesti, nego i sa sistemskim posledicama, koje doprinose mortalitetu.

U svetlu epidemioloških, kliničkih i socio-ekonomskih aspekata, terminalni stadijum hroničnog oboljanja jetre je ozbiljan medicinski i društveni problem. Populacija pacijenata obolelih od ciroze jetre iziskuje aktivnu pažnju kako lekara kliničara, tako i porodice i društva, a komplikacije terminalne ciroze jetre u svakom stadijumu bolesti dovode pacijenta u stanje životne ugroženosti. Hronična insuficijencija jetre je čest razlog za hospitalno lečenje pacijenata u klinikama za gastroenterologiju i hepatologiju u Evropi i SAD i značajan je uzrok smrtnog ishoda u populaciji obolelih starosne dobi od 18 do 55 godina. U ovoj populaciji pacijenata je, takođe, značajan broj potencijalnih recipijenata na Listi za transplantaciju jetre i transplantiranih.

Podaci iz SAD za 2009. godinu, pokazuju da je u pomenutom periodu od terminalne ciroze jetre umrlo 30 000 pacijenata, što čini da je ova bolest 12. vodeći uzrok smrti u SAD [383].

Veliki broj pacijenata koji su i potencijani recipijenti na Listi za transplantaciju jetre, ne dočekaju da budu transplantirani čak ni u državama koje imaju veoma razvijenu trans-

plantacionu medicinu, kao što su SAD. U ovoj državi na Listi za transplantaciju jetre nalazi se oko 15 000 pacijenata, od kojih se transplantira između 6000 i 6500, dok 10% pacijenata umire, ne dočekavši transplantaciju [384].

Veliki značaj u epidemiološkom smislu, imaju i skorašnji podaci iz Velike Britanije koji opominju da je broj obolelih od ciroze jetre, nezavisno o etiologiju u porastu. Primećeno je da u podjednako meri oboljevaju muškarci i žene, dok je raniji trend oboljevanja od ciroze jetre pokazivao prednjačenje muškaraca i alkoholne etiologije ciroze. Pored toga, u poređenju sa nekim malignim bolestima, broj novonastalih ciroza je statistički značajno veći. Ovo treba da pobudi veliku pažnju na jetrinu bolest u asimptomatskoj fazi. Simptomatologija jetrine bolesti i odstupanja u biohemijskom profilu koja upućuju na jetrinu leziju, moraju biti pažljivo ispitana, pre svega u pravcu sigurnog isključivanja poznatih jetrinih oboljenja koje vode u hroničnu jetrinu insuficijenciju.

Gledano kroz vreme, ciroza jetre u SAD bila je važan uzrok smrti sedamdesetih godina XX veka. Prema raspoloživim epidemiološkim podacima, 1964. godine ciroza jetre bila je peti uzrok smrtnog ishoda u radno aktivnih muškaraca starosti 25-64 godine [385]. Stopa mortaliteta je lagano i stabilno rasla kroz vreme od 7,7 na 100 000 1934. godine do 12,4 na 100 000 stanovnika, koliko je zabeleženo 1964. godine u SAD [386].

Nekoliko značajnih zaključaka, baziranih na većim epidemiološkim studijama u SAD pobuđuju pažnju u smeru trenda porasta oboljevanja od ciroze jetre. Velika epidemiološka analiza načinjena u Kaliforniji za period od 1999-2004. godine, iz Center for Health Statistics, pokazuje nekoliko zanimljivih podataka.

Najznačajnije je, kada je u pitanju mortalitet od terminalnog stadijuma bolesti jetre, da je primećen porast sa 5574 umrlih u toku 1999. na 6808 pacijenata u toku 2003. godine, što je prosečno 20,1 pacijent na 100 000 stanovnika. Distribucija mortaliteta prema polu pokazala je očekivanu razliku između muškaraca i žena, koja se potvrđuje i u mnogim drugim analizama i van SAD-a. Trend porasta morbiditeta je u ispitivanom periodu bio značajan, tako da je broj obolelih od 23988 u 1999. godini porastao na 28674 pacijenta u 2003. Distribucija morbiditeta prema polu zadržala je istu vrednost. Odnos muškaraca i žena, koji lečenje terminalne ciroze jetre završe transplantacijom je, takođe, pokazao odnose koji su poređeno sa prethodnim periodima neizmenjeni. Naime, u Kaliforniji je, u ispitivanom periodu, transplantirano 3386 pacijenata; 2060 muškaraca (60%) i 1326 žena (40%). Svaki epidemiološki podatak o porastu morbiditeta, mora pobuditi našu pažnju na etiološke, socio-ekonomske i sve relevantne faktore koji utiču na oboljevanje a istraživanja moraju biti aktivna u pravcu definisanja uzroka problema.

Opšte demografske analize u našoj studiji pokazuju da je u ispitivanoj populaciji pacijenata bio značajno veći broj muškaraca nego žena. Među etiološkim faktorima u ispitivanoj populaciji dominira alkoholna ciroza jetre.

6.2. PROGNOZA U PACIJENATA SA TERMINALNIM STADIJUMOM HRONIČNOG OBOLJENJA JETRE

Prognozu u pacijenata sa terminalnom cirozom jetre definišu brojni parametri. Preživljavanje je ograničeno a pojava komplikacija u terminalnoj cirozi dovodi pacijenta u stanje životne ugroženosti, svaka od njih delom iscrpljuje kompenzatorne mehanizme i gledano kroz vreme, pogoršava preživljavanje. Kako je smrtni ishod neminovnost, ukoliko se ne obavi transplantacija jetre, neophodno je proceniti dužinu preživljavanja, i preduzeti sve da se, ukoliko ima mogućnosti, pacijent transplantira.

Nije lako sagledati sveobuhvatno i kompletno pacijenta obolelog od ciroze. Veoma je važno biti detaljan u ispitivanju stanja jetrine funkcije, progresivnosti posledica portne hipertenzije i svakako, sistemskih posledica ciroze i komorbiditeta, ukoliko postoje. Sinopsis ovih analiza, objektiviziranih i potkrepljenih preciznim dijagnostičkim procedurama uz praćenje odgovora na terapiju, daje uvid u prognozu, ali je ne može definitivno precizirati. Ne postoji toliko dobar i sveobuhvatan način da se pacijentu predoči potpuno precizna dužina preživljavanja i odredi u kom vremenskom intervalu treba da bude transplantiran.

Ovu tešku procenu, pokušali su da pojednostave i „matematizuju“ mnogi, baveći se hepatologijom, ali se od vremena Childa, Pugh-a i Turcott-a, do današnjih MELD skorova i njegovih remodelovanih varijacija, ipak nije pronašao idealan skor koji bi bio primenjivan za sve slučajeve terminalne ciroze, sve stadijume bolesti i sve etiološke forme.

Velika pomoć u što boljem sagledavanju stanja pacijenta i preciziranju prognoze su i studije koje se dnevno pojavljuju u ovoj oblasti. Važno je i iskustvo lekara kliničara koji prati pacijenta i individualni pristup svakom obolelom.

Populacija pacijenata sa cirozom jetre je, pored toga i veoma heterogena. Ta heterogenost ogleda se kako u etiološkoj, tako, i u starosnoj, rasnoj i pripadnosti po polu. Nije bez značaja ni pripadnost različitim socio-ekonomskim kategorijama. Ovakva šarolika struktura obolelih nije bila lako uporediva samo na osnovu kliničkih i iskustvenih pokazatelja prognoze. Bilo je jasno da veliki broj različitih parametara determiniše ishod bolesti i da je ipak, potrebno naći model za što sveobuhvatniju procenu težine bolesti i dužine preživljavanja

6.2.1 Smrtni ishod u cirozi

Gledano iz vizure opštih demografskih podataka u ispitivanoj populaciji studije koju smo sproveli, u praćenom periodu je od 126 pacijenata smrtnim ishodom završilo njih 37, što iznosi 29,4%. Studija nije našla statistički značajnu povezanost između pola obolelih i smrtnog ishoda. Iako su u našoj studiji preminuli pacijenti bili mlađi od preživelih, nismo našli statistički signifikantnu razliku u godinama među poređenim grupama.

6.2.1.1. Etiologija ciroze i smrtni ishod

Etiologija ciroze jetre ima značaja u detrimisanju preživljavanja. Alkoholna ciroza jetre, za pacijente koji apstiniraju ima mnogo bolju prognozu od većine drugih progresivnih bolesti jetre koje dovode do ciroze. Za postizanje apstinencije veoma je važan multidisciplinarni pristup u lečenju ali i podrška porodice i okruženja. Uloga socio-ekonomskog položaja alkoholičara takođe je veoma značajna u definisanju prognoze jetrine bolesti. U nižim socio-ekonomskim kategorijama stanovništva, očekivano preživljavanje je 33 meseca u poređenju sa pacijentima iz viših ekonomskih slojeva čije je preživljavanje u fazi dekompenzovane ciroze 50% u petogodišnjem intervalu, što je ilustrovano studijom Powella i Klatskina iz 1968. godine [387].

Iako značajno utiče na nastanak oboljevanja i progresiju inicijalnih oštećenja jetrinog parenhima, unos alkohola, preciznije, prekid uzimanja alkohola, u fazi dekompenzovanog stadijuma terminalne ciroze jetre, ne može popraviti prognozu. Prognoza u žena obolelih od alkoholne ciroze jetre je lošija nego prognoza u osoba muškog pola. Njihovo preživljavanje je kraće od trenutka postavljanja dijagnoze dekompenzovane bolesti. Prognozu u alkoholnoj bolesti jetre determiniše i nivo histoloških promena koje moramo potvrditi pregledom biopata jetre. Fibroza zone 3, perivenularna skleroza i nalaz alkoholnog hepatitisa su prediktori loše prognoze [388]. Uz histološke parametre, kao nezavisni pokazatelji loše prognoze izdvajaju se prisustvo hepatične encefalopatije, niske vrednosti hemoglobina u krvi i prisustvo velikih ezofagealnih varikoziteta [326].

Multicentrična Veterans Hospital studija, kao značajne prediktore mortalitea izdvaja starost pacijenta, količinu dnevnog unosa alkohola u gramima, odnos AST prema ALT i histološke pokazatelje prognoze [389].

Pacijenti koji boluju od hepatitisa B, formiraju cirozu jetre u okviru 5 godina trajanja bolesti u oko 20% slučajeva. Nastanak ciroze jetre pogoršava prognozu bolesti i pojavu komplikacija koje doprinose smrtnom ishodu. Studija Weissberg-a i saradnika nastala 1984.

godine proučavala je petogodišnje preživljavanje 379 pacijenata obolelih od hepatitis B, upoređujući histološke nalaze biopsije jetre. Petogodišnje preživljavanje se značajno razlikovalo među poređenim grupama; histološki nalaz blagih promena u parenhimu donosio je petogodišnje preživljavanje populaciji od 97% pacijenata, histološki nalaz hronično aktivnog hepatitisa donosio je petogodišnje preživljavanje za 85% pacijenata, dok je nalaz ciroze jetre bio povezan sa značajno nižim preživljavanjem petogodišnjeg perioda koje je iznosilo 55% za ovu grupu ispitanika [390].

Poseban značaj u analizi mortaliteta ima nastanak hepatocelularnog karcinoma (HCC) u pacijenata obolelih od virusnih hepatitisa. Rizik nastanka ovog malignog tumora jetre je 10 puta veći u obolelih od virusnog hepatitis B u odnosu na zdravu populaciju, a oboljevanje od HCC značajno skraćuje preživljavanje.

Klinički tok hepatitisa C, od trenutka infekcije ide sporo, sa oskudnim ili teško uočljivim simptomima bolesti, pa se često i ne prepoznaje. Kroz višegodišnju evoluciju, bolest progredira do ciroze jetre, a u populaciji cirotičnih, u 15% slučajeva u hepatocelularni karcinom. U velikoj opservacionoj studiji Seeff-a i saradnika nastaloj u periodu od 1992-2001. godine, poređeni su ishodi u pacijenata koji su zaraženi hepatitisom C u toku transfuzija krvi i onih koji su primali transfuziju i nisu zaraženi virusom (koji se u to vreme zvao non A non B). Nakon 25 godina praćenja, mortalitet obe poređene grupe bio je sličan. Mortalitet uzrokovan jetrinom bolešću bio je nizak u obe ispitivane grupe, ali ipak viši u grupi zaraženih virusom (4,1% prema 1,3%). Dvadeset godina nakon infekcije 17% pacijenata zaraženih virusom imalo je histološki dokazanu cirozu jetre [391]. U okviru 5 godina praćenja, u 18% pacijenata sa kompenzovanom cirozom jetre na terenu C hepatitisa, beleži se dekompenzacija bolesti i 70% šanse za oboljevanje od hepatocelularnog karcinoma. Smrtni ishod se javlja u 2-5% pacijenata, godišnje [392]. Prognozu pogoršavaju starost i 1b genotip virusa, muški pol i udruženi etilizam.

Primarna bilijarna ciroza je hronična i progresivna autoimuna bolest jetre, koja se prema kliničkom toku gledano, ponaša različito u različitim fazama bolesti; od faze klinički „neme“ bolesti do faze manifestne bolesti, koju karakteriše histološka progresija i razvoj komplikacija. Medijana preživljavanja u pacijenata sa klinički manifestnom bolesti iznosi 8-10 godina, a histološki gledano III-IV histološki stadijum nosi preživljavanje od 7 godina [393].

Definitivna terapijska opcija je transplantacija jetre. Jednogodišnje preživljavanje nakon transplantacije jetre postigne 85-90% pacijenata, a primena imunosupresivne terapije sprečava rekurencu bolesti nakon transplantacije.

Primarni sklerozirajući holangitis je progresivna bolest čija prognoza takođe zavisi od histološkog stadijuma bolesti. Skorašnje studije ukazuju da pacijenti koji boluju od PSC-a i imaju dominantno zahvatanje malih bilijarnih vodova, imaju bolju prognozu od pacijenata sa zahvatanjem velikih bilijarnih vodova. Brojne studije pokazuju da je medijana preživljavanja od trenutka postavljanja dijagnoze 12-16 godina. Od trenutka postavljanja dijagnoze u asimptomatskih pacijenata kroz vreme, 75% pacijenata pokazuje progresiju bolesti-kliničku i histološku, a 30% obolelih razvija jetrinu insuficijenciju u periodu od 6 godina. Udruženost sa zapaljenjskom bolešću creva ne pogoršava prognozu, obzirom da je crevna bolest najčešće veoma blagog kliničkog toka [394].

Na dužinu preživljavanja značajno utiče nastanak holangiocelularnog karcinoma, koji se u populaciji ovih pacijenata javlja češće nego u zdravih ispitanika. Više od 30% pacijenata sa dugom istorijom bolovanja od PSC dobija holangiocelularni karcinom i taj rizik je još i veći kod pušača.

Definitivni terapijski izbor je transplantacija jetre. Jednogodišnje preživljavanje ove populacije pacijenata je 90% a petogodišnje preživljavanje dostigne oko 75% pacijenata. Rekurenca primarnog sklerozirajućeg holangitisa nakon transplantacije jetre iznosi skoro 37% [395].

Prognoza u pacijenata obolelih od hemohromatoze definisana je u prvom redu intenzitetom metaboličkog poremećaja, posmatranom kroz merljivu vrednost koncentracije gvožđa u suvom ostatku bioptata jetre. Blagim kliničkim tokom i sporijom progresijom odlikuju se pacijenti kod kojih je hepatična koncentracija gvožđa manja od 200 $\mu\text{mol/g}$ [396].

Iako je bolest udružena sa dijabetesom, koji sam po sebi donosi vitalno ugrožavajuće komplikacije, skoro 60% pacijenata umire od bolesti jetre; komplikacija terminalne ciroze ili hepatocelularnog karcinoma, za čiji je nastanak u ovoj populaciji pacijenata, rizik 200 puta veći, poređeno sa zdravom populacijom. Sasvim retko, u ovih pacijenata nastaje i holangiocelularni karcinom, koji takođe, skraćuje preživljavanje. Transplantacija jetre u pacijenata sa hemohromatozom donela je razočaravajuće rezultate. Jednogodišnje preživljavanje transplan-tiranih iznosi 50-60%.

Wilsonova bolest udružena je sa multiorganskim promenama koje uzrokuje patološka depozicija bakra u tkivima. Iako je ovo primarna metabolička bolest jetre, prva klinička manifestacija bolesti ne mora biti sindrom jetrinog oštećenja. U 42% pacijenata bolest počinje jetrinom lezijom, ali u značajnom procentu (34%) prva manifestacija bolesti je neka varijanta neurološkog deficita. Psihijatrijskom simptomaologijom počinje 10% bolesti a hematološkom, i to najčešće hemolitičkom anemijom oko 12% pacijenata. Značajno ređe,

bolest se može prezentovati očnim, kardiovaskularnim, bubrežnim, skeletnim i endokrinim poremećajima. Ukoliko je neprepoznata i nelečena Wilsonova bolest ima fatalan ishod. Veoma lošu prognozu imaju pacijenti sa akutnom neurološkom prezentacijom bolesti, jer su promene nastale u bazalnim ganglijama ireverzibilne. Kao važan pokazatelj prognoze izdvaja se terapijski odgovor na šestomesečnu primenu penicilamina. Povlaćanje simptoma u okviru pomenutog perioda ili u okviru 2 godine, kako pokazuje studija Stricklanda i saradnika, dobri su prognostički pokazatelji [397].

Prisustvo ascitesa, žutice, povišene AST i poremećenog protrombinskog vremena su loši pokazatelji prognoze [398]. U dece, $\text{INR} \geq 1,5$, bilirubin $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ i serumski bakar viši od $12 \mu\text{mol/L}$ ukazuje na lošu prognozu i zahteva pripremu pacijenta za transplantaciju jetre.

6.2.1.2. Vrednosti biohemijskih parametara i smrtni ishod u cirozi

Praćenje pacijenata sa terminalnom cirozom jetre iziskuje redovno praćenje biohemijskih analiza iz krvi, kompletne krvne slike i koagulacionog statusa. Vrednosti, pre svega, bilirubina, proteina, albumina, jetrinih enzima, azotnih produkata, elektrolita i parametara koagulacionog statusa veoma su informativne u pogledu kliničke procene aktivnosti jetrine bolesti, i procene pravca u kome se to pogoršanje kreće. Pored toga, ponavljanje analiza tokom hospitalizacije informiše nas o odgovoru na ordiniranu terapiju i pomaže u definisanju stanja jetrine rezerve da nastalu dekompenzaciju popravi.

Poznato je da su pogoršanja jetrine sintetske funkcije praćena sniženjem nivoa svih ukupnih proteina, albumina i faktora koagulacije. Pogoršanje ekskretorne funkcije hepatocita manifestuje se povećanjem nivoa serumskog bilirubina, hidroeletrolitni disbalansi-sniženjem nivoa serumskog natrijuma, a razvoj hepatorenalnog sindroma povišenjem azotnih produkata u krvi. Odstupanja u krvnoj slici rezultat su krvarenja, hipersplenizma i infekcija u cirozi.

6.2.1.2.1. Vrednosti serumskog natrijuma u predikciji smrtnog ishoda u cirozi

Među ispitivanim biohemijskim parametrima, nezavisnim od skorova, u predikciji smrtnog ishoda, možda najznačajnije mesto zauzima serumski natrijum. On je dosta proučavan proteklih decenija, nakon što su se pojavile prve studije koje su pokazale da je snižen nivo serumskog natrijuma nezavisni prediktor mortaliteta u pacijenata sa terminalnom cirozom jetre.

Nizak nivo serumskog natrijuma je čest nalaz u pacijenata u terminalnom stadijumu hroničnog oboljenja jetre. Oko 57% pacijenata koji se hospitalno leče ima hiponatremiju [398].

Teorijski i klinički, hiponatremija znači uznapredovalu jetrinu bolesti. Nekoliko studija je jasno i nedvosmisleno pokazalo da je nizak nivo serumskog natrijuma pokazatelj loše prognoze u obolelog. Hiponatrijemija je nezavisan prediktor smrtnog ishoda u cirozi i često je udružena sa refraktarnim ascitesom, spontanom bakterijskim peritonitisom, hepatorenalnim sindromom i hepatičnom encefalopatijom [398, 399].

Hiponatremija se teorijski i praktično definiše kao pad koncentracije serumskog natrijuma ispod vrednosti od 135 mEq/L. U cirotičnih pacijenata koncentracija serumskog natrijuma je često čak i ispod 130 mEq/L [400, 401].

Studija iz 2006. godine urađena na 997 pacijenata sa terminalnom cirozom jetre, pokazuje prevalencu nivoa serumskog natrijuma od 130 mEq/L u 21,6% [398].

Gledano sa aspekta udruženosti niskog nivoa serumskog natrijuma sa drugim prediktorima loše prognoze, treba istaći značaj studija Kima i sardnika i Londono-a i saradnika koje pokazuju da je udruženo visok MELD skor i nizak nivo serumskog natrijuma dobar prediktor smrtnog ishoda u pacijenata sa terminalnom cirozom jetre koji su na Listi za transplantaciju jetre.

Studija Kim-a i Bigginsa pokazuje i to da pad nivoa serumskog natrijuma za jednu jedinicu (iz raspona od 125-140 mmol/L) povećava rizik od smrtnog ishoda za 5-10% [378, 379].

Hepatična encefalopatija se značajno pogoršava u pacijenata koji imaju nizak nivo serumskog natrijuma. Niska ekstracelularna osmolalnost u pacijenata sa hiponatremijom, dovodi do pojave osmotskog gradijenta i ulaska vode u astrocite, koji potom postaju edematozni, pa ova jasna organska promena doprinosi pogoršanju stanja svesti.

Hiponatremija je marker lošeg ishoda u pacijenata sa terminalnom cirozom jetre koji imaju infekciju. Spontani bakterijski peritonitis udružen sa hiponatrijemijom je češće udružen sa razvojem hepatorenalnog sindroma i smrtnog ishoda [402].

Perzistentna hiponatremija je i loš prognostički parameter za posttransplantacioni ishod u pacijenata koji su podvrgnuti transplantaciji jetre jer je primećeno da je u ovoj populaciji pacijenata češći smrtni ishod. Jedna studija sprovedena na 241 pacijentu sa Liste za transplantaciju jetre ispitivala je uticaj hiponatremije u pacijenata pre transplantacije na rani posttransplantacioni ishod. Dokazana je statistički značajno veća smrtnost u populaciji pacijenata čije su vrednosti serumskog natrijuma bile niže od 130 mEq/L. Pored redukovano

tromesečnog preživljavanja, primećeno je da se u hiponatremičnih pacijenata češće javljaju neurološke i infektivne komplikacije [368].

Još jedna značajna studija sprovedena na 5252 potencijalna recipijenta iz Velike Britanije i Irske, dolazi do sličnih zaključaka. U ovoj seriji pacijenata veće tromesečno preživljavanje imali su pacijenti koji su pre transplantacije imali normalne nivoe serumskog natrijuma od pacijenata čije su vrednosti serumskog natrijuma bile snižene [403].

Nizak serumski natrijum ima negativan uticaj i na kvalitet života u pacijenata sa terminalnom cirozom jetre, iskazanu HRQL skorom. Jedna skorašnja studija sprovedena na 523 pacijenta sa cirozom i ascitesom pokazuje da je ovaj skor signifikantno niži u pacijenata sa nivoima serumskog natrijuma nižim od 130 mEq/L [404].

U pacijenata sa terminalnom cirozom jetre, koji se hospitalno leče zbog infekcija, nizak nivo serumskog natrijuma je takođe pokazatelj loše prognoze. Najspeficičnija infekcija u pacijenata sa cirozom jetre je spontani bakterijski peritonitis (SBP). Ova infekcija često je udružena sa nastankom hepatorenalnog sindroma i smrtnog ishoda. U populaciji pacijenata koji letalno završe u epizodi spontanog bakterijskog peritonitisa i hepatorenalnog sindroma, statistički je značajno više onih koji imaju hiponatrijemiju [169, 402].

Studija Pereire i saradnika pokazuje takođe, da je hiponatremija loš prognostički znak u pacijenata sa infekcijama. U grupi cirotičnih pacijenata koja se bolnički lečila od infekcija kože i mekih tkiva, veći mortalitet u okviru tromesečnog praćenja je imala grupa pacijenata koja je imala hiponatrijemiju udruženu sa bubrežnim popuštanjem u poređenju sa pacijentima koji su imali normalne vrednosti serumskog natrijuma [405].

Rezultati naše studije potvrđuju da je nivo serumskog natrijuma (Na) statistički značajno niži ($z=2,011$; $p=0,044$) u populaciji pacijenata koji su preminuli od preživelih pacijenata u praćenom periodu.

6.2.1.2.2. Vrednosti serumskog albumina u predikciji smrtnog ishoda

Nivo serumskog albumina je direktni pokazatelj sintetske funkcije jetre. U cirotičnih pacijenata, nivo serumskih albumina je po pravilu snižen. Česte hospitalizacije ovih pacijenata, upravo su veoma povezane sa nedostatkom albumina i posledicama koje su uzrokovane hipoalbuminemijom. Potrebne su česte nadoknade albumina intravenskim infuzijama. Ordiniranje intravenskih infuzija albumina bazirano je na istraživanjima iz šezdesetih godina XX veka koja su podržala lečenje cirotičnih pacijenata albuminima. U aktuelnom vremenu, pojavljuju se i kritičari ovakvog terapijskog pristupa, obzirom da neke kvalitetne studije nisu potvrdile korist od ove terapije. Intravenska infuzija albumina redukuje formiranje ascitesa

povećavanjem koloidno osmotskog pritiska plazme i popravlja bubrežnu perfuziju povećavanjem ukupnog cirkulišućeg volumena [205, 406]. Neke skorašnje meta-analize randomizovanih studija dovele su u pitanje stvarnu korist od upotrebe infuzija albumina u lečenju terminalne ciroze jetre [407].

Danas ipak opstaje podrška upotrebi albumina u prevenciji bubrežnih otećenja nakon paracenteza velikih volumena ascitesa. Ordiniranje albumina popravlja preživljavanje u pacijenata sa spontanom bakterijskim peritonitisom [169].

Nizak nivo serumskih albumina pokazatelj je loše prognoze u pacijenata i jedan je od prediktora mortaliteta u cirotičnim. Uključen u CTP skor i nezavisno od CTP skora, ovaj parametar je veoma važan marker jedne od najznačajnijih i najosetljivijih jetrinih funkcija. U studiji Myersa i saradnika koja je publikovana 2014. godine, još jednom se potvrđuje da je nizak nivo serumskih albumina nezavisan prediktor mortaliteta u pacijenata koji su na Listi za transplantaciju jetre. Ova studija takođe, sugerise potrebu da se u MELD skor i izvedene MELD skorove uključi nivo serumskih albumina, a da se svakako njihov nivo prati paralelno sa MELD skorovima na Listi potencijalnih recipijenata [408].

U našoj studiji, populacija preminulih pacijenata, poređeno sa preživelim u periodu praćenja, imala je statistički značajno niže ($z=3,577$; $p<0,001$) vrednosti serumskih albumina. Studija pokazuje i statistički značajno više nivoa serumskog bilirubina, alkalne fosfataze, kreatinina, ureje i INR.

Studija Francoza i saradnika, kao značajan faktor predikcije mortaliteta na Listi za transplantaciju jetre, ističe vrednost INR-a protrombinskog vremena. Predlaže se, praktično, da svi pacijenti, čak i oni koji nikada nisu imali epizodu komplikacije ciroze jetre, a imaju INR protrombinskog vremena veći od 1,7 budu odmah listirani za transplantaciju [409].

Takođe, studija Leise-a i saradnika, naglašava da se procena aktuelnog stanja i prognoze jetrine bolesti ne može zamisliti bez praćenja INR-a, kao nezavisnog prediktora prognoze u pacijenata sa terminalnim stadijumom hroničnog oboljenja jetre [410].

6.2.1.3. Prognostički skorovi i smrtni ishod

Moglo bi se reći da se, u pravcu što realnije procene prognoze u cirozi, zapravo decajima unazad, traga za jednim idealnim prognostičkim skorom. Tragamo za skorom, koji bi obuhvativši svu kompleksnost terminalne ciroze jetre, pokazao i dobru prediktivnu vrednost u proceni preživljavanja obolelih. Ovakav skor bi značajno olakšao određivanje poretka pacijenata na Listi za transplantaciju jetre i tako bi se smanjio mortalitet potencijalnih recipijenata.

Pacijente sa terminalnim stadijumom hroničnog oboljenja jetre karakteriše veoma kompleksna kaskada sistemskih organskih poremećaja koje su inicirane insuficijencijom jetrinih funkcija i dodatno komplikovane portnom hipertenzijom i njenim kliničkim manifestacijama. Uz sav trud i napor istraživača, ulagan kroz decenije, nije bilo lako naći idealan prognostički model, koji bi inkorporisao dovoljno informativne i pre svega objektivne pokazatelje težine bolesti.

Svaki skor je trebalo testirati i kroz vreme i kroz različite etiologije ciroze jetre ali i kroz različite stadijume bolesti. Još od 1964. godine kada su Child i Turcotte napravili prognostički skor, koji je deset godina kasnije doživeo remodelovanje Pugh-ovom modifikacijom, do današnjih dana, kada se uveliko proučavaju MELD skor i skorovi nastali remodelovanjem incijalnog MELD skora, težnja za postavljanjem najobuhvatnijeg skora ne prestaje.

Integrisanje svih faktora u procenu težine stanja obolelog od terminalne jetrine bolesti doprinosi objektivnijem sagledavanju svih determinanti prognoze. Ujedno, ovakav pristup hepatološkom pacijentu je neophodan, obzirom da terminalna ciroza jetre duboko upliviše u ozbiljne sistemske poremećaje koji se ne smeju prenebregnuti i izostaviti iz analize. Ovo govori koliko je pristup pacijentima sa terminalnom cirozom komplikovan za kliničara i koliko je u okolnostima koje se sa napredovanjem bolesti sve više komplikuju, teško predvideti sve moguće komplikacije i sve potencijalne ishode.

Najvažnije je svakako razmišljati o predviđanju dužine preživljavanja. Pogoršavanje stanja pacijenta kroz vreme, približava ga terminu transplantacije jetre. Ovakav pristup je neophodan zbog progresivnosti ciroze.

Ciroza jetre je progresivna bolest a progresija bolesti zavisi od etiologije, lečenja i pojave komplikacija bolesti. Fenomen progresivnosti u jetrinoj bolesti i hroničnim bolestima uopšte, stavlja pred kliničara dosta kompleksan zadatak koji ne obuhvata samo bazično poznavanje svih prepoznatih komplikacija nego i potrebu da proceni kolika je to funkcionalna rezerva jetre preostala i kada je pravo vreme za transplantaciju.

Dekompenzacije ovog hroničnog oboljenja su deo očekivane evolucije, ali svaka od njih, sama po sebi, dovodi do pogoršanja prognoze dužine preživljavanja.

Pod dekompenzacijom bolesti podrazumevamo prisustvo žutice, pojavu ascitesa, gastrointestinalnog krvarenja, i/ili hepatične encefalopatije. Stanje kompenzovane bolesti može trajati različito dugo i uvek je, u patofiziološkom smislu, povezano sa očuvanom funkcionalnom i regenerativnom rezervom jetre. Za neke etiološke forme ciroze poznata je frekvenca godišnjih dekompenzacija; za cirozu na terenu hepatitisa C ona iznosi oko 4%, za cirozu na terenu hepatitisa B oko 10%, dok je za cirozu etilične geneze frekvenca dekompenzacija

povezana sa apstinencijom od alkohola. Bez obzira na etiologiju ciroze jetre, epizoda dekompenzacije povećava stopu petogodišnjeg mortaliteta, te ona biva približna stopi od 85% [411, 412].

Jednogodišnji mortalitet u kompenzovanoj cirozi jetre je oko 1-3,45%, dok je u dekompenzovanoj bolesti mortalitet između 20 i 57% [362, 413]. Incidenca ulaska kompenzovane faze bolesti u dekompenzaciju iznosi oko 5-8% godišnje. Ovaj podatak ima veliki klinički značaj jer se i prognoza u kompenzovanoj i dekompenzovanoj fazi bolesti značajno razlikuju.

Primena identičnih prognostičkih skorova u različitim fazama bolesti, takođe ima različitu težinu i mora se sasvim podeljeno tumačiti. Naime, dva najprimenjivanija skora kao što su CTP skor i MELD skor ne mogu se na isti način interpretirati ako se analiziraju izračunati u različitim stadijumima bolesti. Mogu biti nedovoljno ilustrativni zbog ograničenja oba skora i to može rezultovati neadekvatnim tumačenjem težine stanja obolelog [414].

6.2.1.3.1. Child-Turcotte-Pugh (CTP), CTPcrea skorovi i MELD skorovi u preživljavanju terminalnog stadijuma hroničnog oboljenja jetre

Daleko pre pojave prognostičkih skorova iz grupe MELD skorova; bazičnog MELD skora i iz MELD skora izvedenih skorova, koji se danas aktivno koriste u proceni stanja pacijenta u terminalnoj cirozi jetre, pojavio se Child-Turcotte-Pugh-ov skor (CTP skor). Prvi put publikovan 1964. godine, potom remodelovan deset godina kasnije, ni do danas nije izgubio na značaju u determinisanju prognoze obolelog od terminalne ciroze. Na strani ovog skora je pre svega vreme koje je proteklo od njegove aplikacije u kliničku praksu i veliko iskustvo koje imaju hepatološki i transplantacioni centri širom sveta. U poslednje četiri decenije, CTP skor je prošao testiranje i analizu validnosti i prediktivne vrednosti u više od 1700 studija [415].

Modifikacija inicijalnog Child Turcotte-ovog skora učinjena je u cilju poboljšanja njegove objektivnosti, te je inicijalno uključen, opisni parametar-nutritivni status pacijenta, zamenjen vrlo objektivnim pokazateljem sintetske funkcije jetre, kakav je protrombinsko vreme. Ova modifikacija je veoma široko usvojena i danas se uglavnom koristi Child Turcotte Pugh-ov (CTP) prognostički model. Objektivni elementi ovog skora su nivo serumskih albumina, vrednost protrombinskog vremena i nivo serumskog bilirubina a parametri koji podležu individualnoj proceni lekara su količina ascitesa, koja se procenjuje individualnom metodom kao i hepatična encefalopatija u koju individualna procena ispitivača takođe ima upliv. U stanjima encefalopatije, mora se razmišljati i o metaboličkim encefalopatijama

različite geneze, posebno u pacijenata sa poremećenom bubrežnom funkcijom ili endokrinim bolestima.

Iako su albumini i protrombinsko vreme objektivno merljive vrednosti i pokazatelj su sintetske funkcije jetre a bilirubin pokazatelj očuvanosti njene ekskretorne funkcije, postoje stanja kada treba dobro proceniti da li su promene nivoa ovih parametara uzrokovane samo jetrinom bolešću. Snižene nivoe albumina u serumu kod pacijenata sa jetrinom bolešću treba posmatrati kao znak deplecije sintetske funkcije ali kod pacijenata u sepsi i napetom ascitesu treba razmišljati i o transvazalnom gubitku albumina [331, 332].

Porast nivoa serumskog bilirubina može se javiti takođe u pacijenata koji su sepsi ali i u pacijenata sa hemolizom ili bubrežnom insuficijencijom [333].

Skorašnji sistematski pregled nalazi da je CTP skor veoma signifikantan prediktor smrtnog ishoda iako je ispitivan u pacijenata bez ascitesa, žutice i encefalopatije u kompenzovanoj cirozi [362]. Ovo se objašnjava velikom senzitivnošću nivoa albumina, bilirubina i INR-a u predikciji prognoze. Minimalno odstupanje ovih parametara od normalnih vrednosti veoma značajno doprinosi pogoršanju prognoze.

Naša studija nalazi da je numerička vrednost CTP skora bila statistički značajno viša u pacijenata koji su preminuli, od vrednosti ovog skora preživelih, u periodu praćenja. Iskazano jezikom opisnog CTP skora, preminuli pacijenti su statistički značajno češće od preživelih imali CTP-C skor.

Studija Weismüller-a i saradnika analizirala je 133 pacijenta sa terminalnim stadijumom hroničnog oboljenja jetre koji su na Listi za transplantaciju jetre, u periodu od 18 meseci, u odnosu na preživljavanje. Poredila je prognostičke skorove preživelih i umrlih, i to CTP skor i MELD skor. Studija nalazi da je u toku čekanja na Listi za transplantaciju jetre umiralo više pacijenata koji su prema CTP klasifikaciji pripadali grupi C u odnosu na ostale dve grupe. Mortalitet u grupi pacijenata sa CTP-C skorom bio je 81% u odnosu na 78,2% koliko je iznosio u ostale dve CTP grupe pacijenata (CTP-A i CTP-B) [416].

U studiji smo analizirali i promenu numeričkih vrednosti CTP skora između dve uzastopne hospitalizacije. Analizom dobijenih rezultata zaključujemo da je promena CTP skora između dve uzastopne hospitalizacije statistički značajno veća u preminulih pacijenata u odnosu na preživele. Progresija u porastu CTP skora u preminulih pacijenata može se tumačiti kao pokazatelj progresivnosti jetrine insuficijencije, pa se i značaj ovakvog praćenja CTP skora u uzastopnim hospitalizacijama, na osnovu ovih zaključaka, povećava. Ako bi ovu promenu CTP skora tumačili kao prediktivnu, jasno bi bilo da je trend porasta numeričke vrednosti za kliničara upozoravajući. Pozicija pacijenta na Listi za transplantaciju jetre mora

biti promjenjena i u skladu sa drugim skorovima i pokazateljima prognoze, mora se razmatrati koliko je pacijent blizu statusa prioritelnog.

Ovom zaključku povezanom sa promenom CTP skora kroz uzastopne hospitalizacije, vredelo bi dodati i još jedan zaključak naše studije u cilju integrisanja svih relevantnih parametara u predikciju prognoze. Naime, naša studija pokazuje da je u preminulih pacijenata vremenski period između dve uzastopne hospitalizacije bio statistički značajno kraći u odnosu na preživjele.

Ovi pacijenti su, moglo bi se zaključiti, imali veću učestalost ulaska u dekompenzovanu fazu bolesti u praćenom periodu i imali veće potrebe za lečenjem u hospitalnim uslovima. Svaka naredna hospitalizacija je pored toga, donosila značajno povećanje vrednosti CTP skora, klinički gledano bolest je dobila na progresivnosti, i ova grupa pacijenata je umirala statistički značajno ranije u praćenom periodu.

U sažetoj formi izrečeno-skraćenje vremena između dve uzastopne hospitalizacije praćeno porastom CTP skora u svakoj narednoj hospitalizaciji upozorava na veći rizik od smrtnog ishoda. Ovim pacijentima treba reevaluirati status na Listi potencijalnih recipijenata za transplantaciju jetre.

Prema ovom kriterijumu, CTP skor je superiorniji od MELD Na, iMELD, i UKELD skora a ravnopravno koristan kao MELD skor, MESO indeks i updated MELD skor.

Kada je u pitanju razmatranje preživljavanja u definisanom vremenskom roku, naša je studija, zbog činjenice da je proučavala samo teške, hospitalno lečene pacijente, uglavnom sa komplikacijama, imala najveći broj slučajeva smrtnih ishoda u periodu od šest meseci praćenja, pa je i statistička obrada učinjena samo za jednomesečno, tromesečno i šestomesečno preživljavanje. Analizom dobijenih rezultata potvrdili smo da je najbolji prediktor jednomesečnog i tromesečnog preživljavanja CTP crea II skor. Granična vrednost za jednomesečno i tromesečno preživljavanje za ovaj skor je 11,50.

Vrednosti ovog skora veće od granične prediktor su smrtnog ishoda u jednomesečnom i tromesečnom periodu. Poređenjem sa ostalim skorovima u pomenutim vremenskim intervalima, zaključujemo da su za jednomesečno preživljavanje pored CTP crea II skora, veoma dobri prediktori jednomesečnog preživljavanja MELD skor i iMELD skor. Iako je ROC analiza pokazala da površina ispod krivulje (AUC) jeste veća za CTP crea II, veoma blizu ovih vrednosti nalaze se i ova dva pomenuta skora koja mogu poslužiti kao takođe dobri pokazatelji jednomesečnog preživljavanja.

Kada je u pitanju tromesečno preživljavanje, takođe se kao najbolji prediktor pokazao CTP crea II sa graničnom vrednošću skora od 11,50. Za procenu tromesečnog preživljavanja naša studija izdvaja još i MESO indeks i ponovo iMELD skor.

Komparacijom validnosti prognostičkih skorova u predikciji jednomesečnog i tromesečnog preživljavanja zaključujemo da je CTP-crea II superiorniji od ostalih skorova. Među skorovima izvedenim iz MELD skora u predikciji jednomesečnog preživljavanja značaj ima iMELD skor a u predikciji tromesečnog preživljavanja iMELD skor i MESO indeks, koji su po svojoj validnosti izraženoj ROC analizom i AUC za skor najpribližniji CTP-crea II skor.

Iz dobijenih rezultata zaključujemo takođe, da se validnost iMELD skora i MESO indeksa povećava između dva intervala praćenja, jednomesečnog i tromesečnog. U tromesečnoj prognozi iMELD skor i MESO indeks imaju potpuno istu prognostičku validnost procenjenju odnosom senzitivnosti i specifičnosti, a oba skora se približavaju po kvalitetu CTP crea II skora.

Promena u redosledu prognostičkih skorova rangiranih po kvalitetu prediktivnosti za preživljavanje u određenom vremenskom intervalu, dešava se u šestomesečnom preseku. Ova analiza nas je dovela do zaključka da je u ovom periodu praćenja najvalidniji skor MELD skor, bolji od CTP crea II skora. Popravlja se sa proticanjem vremena od tromesečnog do šestomesečnog preseka i značaj MESO indeksa, pa se u šestomesečnom, praćenju sigurnije možemo oslanjati na skorove iz MELD grupe, ne zanemarujući ulogu CTP crea II i bazičnog CTP skora.

Na značaj MESO indeksa ukazuju Lv i saradnici koji su u svojoj studiji poredili CTP skor, MELD skor i MESO indeks u predikciji preživljavanja. Autori zaključuju da je MESO indeks bolji prediktor preživljavanja u poređenju sa CTP skorom i MELD skorom, zbog inkorporacije serumskog natrijuma [417].

Poređenjem bazičnog MELD skora i iMELD skora koji je izveden iz bazičnog MELD skora bavila se studija Luca-e i saradnika koja jasno pokazuje, analizirajući tromesečni, šestomesečni i dvanaestomesečni mortalitet, da je iMELD skor bolji prediktor smrtnog ishoda od MELD skora [375].

U našoj ispitivanoj populaciji iMELD skor je u poređenju sa MELD skorom, takođe, bolji prediktor mortaliteta u okviru tromesečnog praćenja.

Upravo se najveća vrednost prognostičkih skorova ogleda se u njihovoj preciznosti da predvide preživljavanje u određenim vremenskim intervalima u kojima se prate pacijenti, naročito potencijalni recipijenti sa Liste za transplantaciju jetre. Nekoliko studija se bavilo

poređenjem CTP skora sa drugim skorovima u pravcu odgovora na pitanje koji je skor informativniji i kvalitetniji prediktor kratkoročnog ili dugoročnog preživljavanja.

Kao veoma afirmativna za CTP skor i CTP-crea skorove, izdvaja se studija Papatheodoridisa i saradnika iz 2005. godine. Ova studija je poredila MELD skor, CTP skor i CTP skorove modifikovane kreatininom (CTP-crea I i CTP-crea II) u predikciji preživljavanja pacijenata u terminalnoj cirozi jetre u periodima od 3, 6, 12 i 24 meseca. Statističkom obradom podataka dobijenih određivanjem skorova 102 ispitanika, autor zaključuje da nema statistički značajne razlike u predviđanju smrtnog ishoda među poređenim skorovima, ni u jednom vremenskom intervalu praćenja. Primećuje, međutim, da ipak postoje razlike u preciznosti skorova i da je u okviru dvanaestomesečnog praćenja CTP skor pokazao nešto bolju senzitivnost od ostalih skorova. I ova studija podseća na značaj modifikacije bazičnog CTP skora kreatininom, pa poredeći prediktivnost u odnosu na smrtni ishod, daje prednost kreatininom modifikovanom CTP skoru u odnosu na bazični CTP. Poredeći CTP-crea I i CTP-crea II, studija pokazuje da je CTP-crea II bolji od CTP-crea I u predikciji kratkoročnog preživljavanja.

Nije pokazana statistički značajna prednost MELD skora u odnosu na CTP skor, izuzev nešto bolje preciznosti u predikciji dvanaesto i dvadesetčetvoromesečnog preživljavanja od oba kreatininom modifikovana CTP skora [418].

Naša studija daje prednost CTP-crea II skoru u prognozi kratkoročnog preživljavanja. U poređenju sa CTP, CTP crea-I, MELD skorom, MESO indeksom, iMELD skorom, updated MELD skorom i UKELD skorom, ovaj skor je pokazao najbolju senzitivnost i specifičnost za kratkoročno preživljavanje.

Još jedna studija, takođe, snažno ističe značaj CTP skorova modifikovanih kreatininom i poredeći ih sa bazičnim CTP skorom, zaključuje da su ovi skorovi bolji prediktori kratkoročnog preživljavanja od bazičnog CTP skora [341].

ROC analiza svih prognostičkih skorova testiranih u našoj studiji u odnosu na smrtni ishod pokazuje takođe da je CTP-crea II superiorniji od drugih skorova. Ovaj skor ima najbolju diskriminativnu sposobnost među ispitivanim skorovima. Po karakteristikama u ROC analizi najbliži njemu je CTP-crea I i bazični CTP skor.

Podatak da CTP crea II skor ima najbolju diskriminativnu validnost, pri vrednostima skora višim od 11.50, veoma je bitan. Ako bismo se vratili na podatak da su CTP skor, MELD skor, MESO indeks i updated MELD skor, najbolji prediktori smrtnog ishoda u terminalnoj dekompenzovanoj cirozi, mogli bismo zaključiti da od svih pacijenata koji

imaju porast numeričkih vrednosti pomenutih skorova, najveći rizik od smrtnog shoda imaju pacijenti čiji je CTP crea II skor viši od 11,50.

Vreme koje je proteklo od prve primene CTP skora je 50 godina. Pola veka ovaj skor opstaje implementiran u svakodnevnu kliničku praksu, prihvaćen i potvrđen. Primećivanje da je bubrežno popuštanje u terminalnoj cirozi jetre važna determinanta prognostičke validnosti skora doprinelo je da se u bazični CTP skor inkorporiše i nivo serumskog kreatinina i naprave CTP-crea I i CTP-crea II skorovi.

Prema rezultatima naše studije ovi skorovi su veoma dobri pokazatelji prognoze jer su dobri prediktori smrtnog ishoda. Iako se pojedine studije dominantno oslanjaju na važnost MELD skora u determinaciji kratkoročnog preživljavanja, naša studija prednost daje kreatininom remodelovanom CTP skoru, ne umanjujući značaj MELD skora niti skorova izvedenih iz MELD-a.

Značaj nivoa serumskog kreatinina je veliki u prognozi obolelih od ciroze jetre u terminalnom stadijumu bolesti. U bar dve značajne studije u poslednjoj deceniji izdvojen je kao nezavisni prediktor mortaliteta u pacijenata sa terminalnom cirozom jetre bez obzira na prisustvo komplikacija [138, 419].

Ovaj značaj kreatinina na neki način „pojačava“ validnost CTP skora koji ga u inicijalnoj formuli ne uključuje. Ako se posmatra iz vizure prognoze hepatorenalnog sindroma, postaje izvesno da je skok vrednosti serumskog kreatinina u kratkom periodu karakteristika razvoja hepatorenalnog sindroma tipa 1, koji se karakteriše visokim mortalitetom. Sa druge strane, nije samo hepatorenalni sindrom razlog za porast serumskog nivoa kreatinina u terminalnoj cirozi, koji se može povezati sa smrtnim ishodom. Akutna tubularna nekroza nastala u pacijenata koji su imali epizodu ozbiljnog digestivnog krvarenja, takođe se pojavljuje kao važan uzrok popuštanja bubrežne funkcije prepoznatljive po skoku vrednosti serumskog kreatinina.

Studija Chawla-e i saradnika iz 2011. godine potvrđuje rezultate prethodno publikovanih. Ova studija jasno pokazuje da je kreatinin nezavisan prediktor mortaliteta i, takođe, kao i naša studija, pokazuje da je uključivanje nivoa serumskog kreatinina u CTP skor popravilo prediktivnu validnost skora. Poredeći MELD skor i CTP skor u tromesečnom i šestomesečnom preživljavanju, ova studija dokazuje da je MELD skor superiorniji prediktor tromesečnog preživljavanja nego CTP skor, ali da kreatininom modifikovan CTP skor ima bolju prognostičku vrednost od bazičnog CTP skora [420].

Sa druge strane, veoma slično našoj studiji, studija Huo-a i saradnika publikovana 2006. godine u časopisu *Liver Transplantation*, poredeći prediktivnost skorova u odnosu na

mortalitet, jasno daje prednost CTP-crea skoru u odnosu na bazični CTP i MELD skor. Analizom rezultata istraživanja u populaciji od preko 400 ispitanika, studija pokazuje superiornost CTP-crea skora u predikciji smrtnog ishoda i u tromesečnom i u šestomesečnom periodu praćenja [421]. Dve godine kasnije isti autor publikuje rad u kome pokazuje rezultate poređenja četiri skora MELD grupe (bazični MELD skor, MELD Na skor, iMELD skor i MESO indeks), bez poređenja sa CTP skorovima tražeći koji je skor najbolji prediktor preživljavanja u praćenim vremenskim intervalima. Ova studija pokazuje da je najbolji prediktor tromesečnog i šestomesečnog mortaliteta među poređenim MELD skorovima uzvedenim iz bazičnog MELD skora, integrated MELD skor [421].

Ovi rezultati takođe se pokalapaju sa rezultatima naše studije. Iako je naša studija poredila MELD skorove sa CTP grupom skorova, i pokazala superiornost CTP crea II skora u odnosu na sve druge kada je u pitanju kratkoročno preživljavanje, ona je takođe pokazala da je među skorovima MELD grupe najbolje rezultate pokazao upravo iMELD skor. Od svih skorova MELD grupe, ovaj skor je pokazao najbolje performanse u određivanju jednomesečnog i tromesečnog preživljavanja, u ROC analizi sa AUC koja je najbliža skorovima CTP grupe.

Abuassi i saradnici porede CTP skor sa MELD skorom prateći njihovu validnost u proceni preživljavanja kroz 120, 180, 365 i 730 dana. U toku prvih 120 dana, MELD skor je minimalno, ali ne i statistički značajno, bio u prednosti u odnosu na CTP skor. Nakon 120 dana praćenja, u narednim vremenskim presecima validnost skorova bila je podjednaka [423].

Neke novije studije toliko eksplicitno ističu značaj poremećaja bubrežne funkcije u terminalnoj cirozi da su u istraživanje prediktora mortaliteta uključile merenje nivoa glomerularne filtracije. Ova grupa istraživača je pretpostavila da je porast nivoa serumskog kreatinina znak uznapredovalog oštećenja i da se promene bubrežne funkcije javljaju i pre merljivog porasta serumskog kreatinina. Merenjem glomerularne filtracije i nivoa serumskog kreatinina paralelno, zaključuju da je bubrežna funkcija oštećena ranije nego što se pretpostavilo. Na osnovu ovih rezultata predlažu da bi inkorporisanje izmerene vrednosti nivoa glomerularne filtracije, umesto nivoa serumskog kreatinina popravilo prediktivnu validnost MELD skora [424].

Gotovo identične zaključke donosi i Francoz sa saradnicima koji predlaže remodelovanje MELD skora izmerenom vrednošću glomerularne filtracije, koja bi bila uvrštena u formulu umesto vrednosti serumskog kreatinina i to u svih pacijenata koji su mlađi od 50 godina i u svih pacijenata sa ascitesom [425].

Svakako, popuštanje bubrežne funkcije u terminalnoj cirozi, pokazuje koliko je u patofiziološkom smislu ciroza jetre kompleksna i duboko povezana sa sistemskim komplikacijama. Ulaženje u začarani krug patofiziološki povezanih nepovoljnih ishoda i njihovih posledica, jeste zapravo način kako se u jednom trenutku bolest završi smrtnim ishodom. Popuštanje vitalnih organa, pre svega bubrega u terminalnoj cirozi, „otvara vrata“ ovom „začaranom krugu“ i pokrećući hidroelektrolitne disbalanse značajno remeti i volumen cirkulišuće tečnosti i srčani ritam, sve do ozbiljnih poremećaja koji se završavaju letalnim ishodom. Hemodinamska nestabilnost i poremećen balans koloidno-osmotskog pritiska plazme zbog hipoalbuminemije, podstiču hipoperfuziju bubrega i sa svoje strane doprinose nepovoljnom ishodu.

6.2.1.3.2. Posttransplantacioni ishodi i prognostički skorovi

Sistematska revija Cholongitasa i saradnika, koja je analizom obuhvatila 19 311 pacijenata i 11 studija, poredeći MELD skor sa CTP skorom u odnosu na validnost ova dva skora u odnosu na posttransplantacioni mortalitet. Nije nađena statistički signifikantna prednost MELD skora u odnosu na CTP skor [426]. Foxton i saradnici, bavili su se takođe prediktorima posttransplantacionog ishoda, i analizirali su status preživelih pacijenata u odnosu na pretransplantacioni MELD skor. Pokazali su da su pacijenti koji su pre transplantacije jetre imali MELD skor veći od 24, udružen sa refrakternim ascitesom, statistički značajno duže boravili na bolničkom lečenju, statistički značajno duže u jedinicama Intenzivne nege i konačno, da je njihovo lečenje bilo samim tim i značajno skuplje [427].

6.2.1.3.3. Prosečna procentualna promena vrednosti skorova kroz period praćenja u odnosu na smrtni ishod

Nije manje značajna analiza prosečne procentualne promene vrednosti skorova kroz vreme u odnosu na smrtni ishod. Analizom grupe preminulih i preživelih pacijenata u studiji, pokazali smo da je u preminulih zabeležena najveća prosečna procentualna promena MESO indeksa u periodu praćenja a najmanja promena UKELD skora. MESO indeks pripada grupi novijih prognostičkih skorova u hepatologiji, koji je nastao iz potrebe da se u bazični MELD inkorporiše nivo serumskog natrijuma. O značaju sniženja nivoa serumskog natrijuma kao nezavisnog prediktora mortaliteta, bilo je govora u poglavlju Diskusije 2.1.2.1. Mnogobrojni su bili pokušaji da se kreira jedan prognostički visoko validan skor koji uključuje serumski natrijum. Matematički gledano, MESO indeks je u obrnutoj zavisnosti od nivoa serumskog natrijuma; sniženje nivoa serumskog natrijuma podiže vrednosti MESO indeksa a veće nume-

ričke vrednosti ujedno i znače da je stanje pacijenta teže. Ako iz iste vizure posmatramo i MELD Na skor, videćemo da i on uključuje serumski natrijum, ali u jednoj drugačijoj matematičkoj međuzavisnosti u odnosu na definitivnu numeričku vrednost skora. Odnos nivoa serumskog natrijuma sa numeričkom vrednošću skora u formuli za izračunavanje MESO indeksa je jednostavniji a odnos direktiniji. Ovo se u kontekstu praktične primene matematičkih operacija u hepatologiji, može tumačiti tako da MELD Na dozvoljava veće varijacije nivoa serumskog natrijuma za relativno malu promenu vrednosti skora. Tako je i u našoj studiji najveća procentualna promena MELD Na skora u nekoliko uzastopnih hospitalizacija bila zabeležena u preživelih pacijenata. Ne bi se, dakle, moglo sa sigurnošću reći da su svi skorovi koji inkorporišu nivo serumskog natrijuma u svoje matematičke formule ravnopravno reprezentativni u isticanju važnosti nivoa serumskog natrijuma kao važnog prediktora fatalnog ishoda. Moguće je da je ova različita preciznost skorova uzrokovana ograničenjima u rasponu nivoa serumskog natrijuma, na koje su izračunavanja skorova ograničena, što bi moglo biti čisto matematičko objašnjenje.

U konačnom stavu prema nekom prognostičkom skor, presudnu praktičnu ulogu bi trebao da ima kvalitet tog skora u praćenju pacijenata koji su na Listi za transplantaciju jetre. Neka istraživanja pokazuju da značaj uključivanja serumskog natrijuma u MELD skor nije veliki u prognozi pacijenata koji su na Listi za transplantaciju jetre. Leise i saradnici nalaze da je ovaj skor uticao na status oko 12% pacijenata sa Liste [410].

Druga studija pokazuje da je MELD Na skor dobar pokazatelj prognoze u pacijenata sa alkoholnim hepatitisom koji imaju ascites, i to signifikantno bolji nego u pacijenata obolelih od alkoholnog hepatitisa koji nemaju ascites [428].

UKELD skor je pokazao najmanju varijabilnost u pogledu prosečne procentualne promene u uzastopnim hospitalizacijama. Njegove vrednosti su se najmanje menjale u obe ispitivane grupe pacijenata, i u grupi preminulih i u grupi preživelih. Ova grupa skorova, koji su izvedeni iz MELD skora, tek će biti predmet proučavanja i vreme će pokazati na koji od njih i u kojim situacijama ćemo moći da se oslonimo. U jednoj skorašnjoj studiji nalazimo slične zaključke. Studija Magdera i saradnika pokazuje da je UKELD manje koristan prognostički skor u proceni preživljavanja od ostalih skorova MELD grupe [444].

Kada je u pitanju analiza bazičnog MELD skora, nekoliko autora je pretpostavilo da je za procenu preživljavanja mnogo bitnija promena MELD skora kroz vreme nego procena rizika od smrtnog ishoda samo na osnovu bazičnog MELD skora. Retrospektivna studija koja je analizirala 760 pacijenata nalazi da promena MELD skora, označena kao Δ MELD ima bolju prognostičku validnost u odnosu na smrtni ishod u odnosu na bazični MELD skor. Pro-

mena MELD skora za 5 jedinica je u toku 30 dana praćenja, statistički signifikantno ($p < 0,001$) povezana sa porastom rizika od smrtnog ishoda [429].

6.2.1.3.4. Prediktori smrtnog ishoda u Cox-ovoj regresionoj analizi

Razmatrajući koji je to parametar najbolji prediktor smrtnog ishoda u ispitivanoj populaciji pacijenata sa terminalnim stadijumom oštećenja jetre, uradili smo Cox-ovu regresionu analizu uključivši u nju starost, pol, APTT, INR protrombinskog vremena, serumski Na, CTP skor A, CTP skor B, CTP skor C, CTP skor numerički izražen, CTP crea I, CTP crea II, MELD, UKELD, MESO indeks, ΔMESO indeks, updated MELD i MELD Na.

Kao najvalidniji prediktori mortaliteta pokazali su se INR protrombinskog vremena i CTP skor i promena MESO indeksa. Analizom promene vrednosti MESO indeksa došli smo do zaključka da promena MESO indeksa za jednu jedinicu između dve hospitalizacije povećava rizik za smrtni ishod za 16%.

6.3. ANALIZA PROGNOСТИČKIH SKOROVA U PACIJENATA SA KOMPLIKACIJAMA TERMINALNE CIROZE

Pojava komplikacija bolesti je nezaobilazni deo puta u progresiji ciroze jetre i evoluciji bolesti kroz vreme. One su očekivane, prepoznavamo ih u praksi i koristimo sva dostupna znanja i dostignuća da preveniramo njihove posledice, koje u pojedinim slučajevima i pored najvećih napora, nismo u stanju, a upravo one dovode do fatalnog ishoda. U pojedinim slučajevima bolest ima potpuno neprepoznat klinički tok, pa dijagnozu postavljamo tek kada pacijent bude primljen na bolničko lečenje sa nekom komplikacijom koja se već razvila. Nekada se, na žalost, bolest završi letalnim ishodom u epizodi prve hospitalizacije zbog komplikacije, pa etiologija ciroze nikada ne bude razjašnjena. Čest razlog za letalni ishod je hemoragični šok nastao u krvarenju iz varikoziteta jednjaka.

U studiji koju smo sprovedi 42,9% pacijenata imalo je neku od komplikacija ciroze. Ovakav, relativno veliki procenat komplikacija se i mogao očekivati, obzirom da je studija obuhvatila hospitalno lečene pacijente, koji su uvek u težem stanju od ambulantno praćenih.

Sa aspekta kliničkog viđenja komplikacija, naši su pacijenti bili hospitalizovani 208 puta zbog neke od njih. Komplikacije uvek zahtevaju bolničko ispitivanje, ordiniranje suportivne terapije ili reevaluaciju stanja, a često i remodelovanje terapije.

Od ukupnog broja hospitalizacija zbog komplikacija, 57 hospitalizacija (27,4%) bilo je realizovano zbog napetog ascitesa i edema, 46 hospitalizacija (22,1%) zbog hepatične

encefalopatije, 33 hospitalizacije (15,9%) zbog krvarenja iz varikoziteta jednjaka. Pogoršanje opšteg stanja pod kojim smo podrazumevali kombinaciju nekoliko faktora koji determinišu težinu jetrine insuficijencije, bilo je razlog za 52 hospitalizacije (25%).

Upravo su encefalopatija, pogoršanje opšteg stanja i ascites sa edemima bila statistički tri najčešća razloga za hospitalizaciju. Važno je znati da iza svakog kliničkog pogoršanja stoji i laboratorijsko. Praktično se tek nakon hospitalizacije i sprovedene obrade pacijenta stekne uvid u stanje pokazatelja jetrine funkcije i prisustvo komplikacija. U laboratorijskim analizama pacijenti sa komplikacijama gotovo uobičajeno imaju povišene vrednosti serumskog bilirubina, snižene vrednosti serumskih albumina i ukupnih proteina, povišene vrednosti jetrinih enzima i poremećen koagulacioni status. U pacijenata sa napetim ascitesom i edemima, može se pojaviti povišen nivo kreatinina kao znak razvijanja hepatorenalnog sindroma, koji je često udružen sa refraktarnim ascitesom. Diluciona hiponatrijemija je takođe očekivan nalaz i pokazala se kao nezavisni prediktor fatalnog ishoda.

Nakon obrade pacijenata po prijemu na bolničko lečenje od ukupnog broja ispitanika njih 54-oro (42,9%) imalo je komplikacije, i to; hepatorenalni sindrom (HRS) njih 15-oro, krvarenje iz varikoziteta jednjaka (VK) njih 26-oro, spontani bakterijski peritonitis (SBP) njih osmoro, hepatičnu komu je imalo njih 24-oro.

Analizom broja dana hospitalizacije zbog pojedinih komplikacija došli smo do rezultata da su pacijenti sa SBP-om imali statistički najduže vreme hospitalizacije.

Danska studija koja je pratila obolele od etilične ciroze jetre, ističe da je u ispitivanoj populaciji zabeleženo značajno prisustvo komplikacija u periodu praćenja. Studija je pratila 466 pacijenata od kojih je 348 pacijenata je imalo jednu ili više komplikacija. U ispitivanoj populaciji, 55% ispitanika se na bolničko lečenje javljalo zbog pogoršanja ascitesa. Ova indikacija za prijem na bolničko lečenje bila je najčešća i u našoj ispitivanoj grupi. U istoj studiji 11% pacijenata javljalo se na bolničko lečenje zbog pogoršanja hepatične encefalopatije udružene sa još nekom komplikacijom bolesti. U našoj studiji je, takođe, značajan procenat ispitanika bio hospitalizovan zbog ove komplikacije, njih 22% [431].

Kao važan pokazatelj prognoze u kliničkom aspektu, uzima se i odgovor na terapiju komplikacija u toku hospitalizacije. Smatra se da ako pacijent ne odgovori na terapiju primenu po pravilima intenzivne terapije i nege u okviru jednog meseca, smrtni ishod je izvesniji. Izraženo povišene vrednosti serumskog bilirubina i slab uspeh terapije u pravcu sniženja serumskog bilirubina su veoma loš prognostički znak.

Pored komplikacija koje se odnose isključivo na jetrinu bolest, u ovih pacijenata javlja se i niz drugih komplikacija povezanih sa praktično svim organskim sistemima. Pridru-

žene bolesti takođe utiču na ishod, njihovo pogoršanje ubrzava smrtni ishod u cirotičnog pacijenta. U pacijenata sa etiličnom cirozom jetre neophodno je u obzir uzeti i alkoholom izazvanu kardiomiopatiju koja nije redak nalaz i alkoholnu polineuropatiju koje same o sebi, mogu dovesti do pogoršanja prognoze.

Pojava neuroloških komplikacija u terminalnoj cirozi jetre, pre svega hepatične encefalopatije, takođe, pogoršava prognozu obolelog. Akutna insuficijencija jetre sa fulminantnim tokom i pojavom hepatične encefalopatije je skopčana sa visokim mortalitetom. U hroničnom stadijumu terminalne insuficijencije jetre, hronična encefalopatija povezana sa postojanjem portosistemskih kolaterala, ima bolju prognozu i može se korigovati terapijom, iako je, takođe, loš prognostički parametar. Ukupno gledano, hepatična encefalopatija skraćuje preživljavanje [432].

Pojava autonomne neuropatije u terminalnoj cirozi je veoma loš prognostički pokazatelj. Studija Fleckenstein i saradnika iz 1996. godine ukazuje da je mortalitet u pacijenata koji su imali autonomnu neuropatiju u cirozi bio 27% u okviru desetomesečnog praćenja, dok kod pacijenata koji nisu imali ovu neurološku komplikaciju, nije ni bilo smrtnih ishoda u praćenom periodu [433].

6.3.1. Analiza povezanosti komplikacija sa etiologijom ciroze

Ova analiza je pokazala da su komplikacije najčešće bile prisutne u pacijenata koji su bolovali od alkoholne ciroze jetre, iako razlika u odnosu na druge pacijente nije bila statistički signifikantna. I neke druge publikovane studije pokazuju da je alkoholna ciroza jedna od etioloških formi koja ima dosta komplikacija. Veoma je teška analiza ovih pacijenata jer je u osnovi jetrine bolesti, bolest zavisnosti, koja se teško kontroliše. Socijalna kategorizacija ove populacije često pokazuje socijalno teško ugrožene kategorije, pa je i redovno uzimanje terapije pod velikim znakom pitanja. Dekompenzacije se stoga u ovih pacijenata javljaju ne samo kao deo očekivane evolucije u cirozi, nego se javljaju i kao posledica ekscesa u uzimanju alkohola, neadekvatne ishrane i neredovnog uzimanja lekova. Smrtni ishod je u pacijenata sa alkoholnom cirozom povezan i sa drugim potencijalnim vitalno ugrožavajućim bolestima kao što su alkoholna kardiomiopatija i različite forme alkoholom indukovanih neuropatija, od kojih je najznačajnija autonomna neuropatija.

Prognoza je kod pacijenata sa alkoholnom cirozom jetre nešto bolja nego u cirotičnim pacijenata drugih etiologija ali zavisi od sposobnosti pacijenata da apstiniraju, socio-ekono-

mskih faktora i podrške porodice. Petogodišnje preživljavanje u pacijenata koji apstiniraju je oko 60%, u odnosu na 40% onih koji nastavljaju da aktivno konzumiraju alkohol [387].

6.3.2. Povezanost komplikacija i smrtnog ishoda u cirozi

U ispitivanoj populaciji preminulih pacijenata 81,1% njih je imalo jednu ili više komplikacija ciroze. Statistička analiza pokazuje jasnu povezanost prisustva komplikacije ciroze i smrtnog ishoda.

Ovakav zaključak donosi i Xie sa saradnicima u studiji koja je pružavala prediktivne faktore za mortalitet u populaciji pacijenata obolelih od etilične ciroze jetre u Kini. Studija pokazuje, kao i naša, da smrtni ishod u cirozi statistički značajno zavisi od prisustva komplikacija. Pored toga, citirana studija pokazuje da broj komplikacija u pacijenta sa terminalnom cirozom jetre, jeste prediktor smrtnog ishoda. Kao najznačajnije komplikacije ističe prisustvo napetog ascitesa, hepatičnu encefalopatiju i krvarenje iz varikoziteta jednjaka [434].

Naša studija pokazuje da pacijenti sa komplikacijama imaju statistički značajno kraće preživljavanje u odnosu na ostale pacijente. Takođe, gotovo identično citiranoj studiji, u sprovedenoj studiji potvrđujemo statistički značajnu povezanost između smrtnog ishoda i broja komplikacija. Naime, izdvojena grupa pacijenata, koji imaju dve i više komplikacija, statistički značajno kraće živi u poređenju sa svim ostalim pacijentima.

Ovakav zaključak daje i studija Zhang-a i saradnika 2012. godine ne nalazeći pritom, ni jedan prognostički skor među poređenim skorovima iz grupe MELD skorova ili CTP skora, koji bi signifikantno bio prediktivan za neku komplikaciju posebno [435].

Koliko je važno poznavati značaj komplikacija, njihov uticaj na preživljavanje i uključivanje pacijenata na Listu za transplantaciju jetre, možda najeksplicitnije pokazuje studija Francoza i saradnika, koja je publikovana 2007. godine i proučavala je indikacije za transplantaciju jetre u pacijenata sa komplikacijama. Autori ističu da su komplikacije ciroze faktori koji ozbiljno podižu mortalitet na Listi za transplantaciju jetre. Predlažu da se svaki pacijent sa cirozom jetre, nakon prve epizode komplikacije odmah predloži za transplantaciju. Iako ovakav pristup možda deluje kao vrlo radikalan, autori podsećaju, pozivajući se i na druge značajne studije, da više od polovine pacijenata sa refraktarnim ascitesom i spontanim bakterijskim peritonitisom ne doživi jednu godinu [409, 436].

Pacijenti sa hepatorenalnim sindromom imaju čak goru prognozu od pacijenata sa spontanim bakterijskim peritonitisom i refraktarnim ascitesom [231].

Analizom dužine preživljavanja u odnosu na prisustvo komplikacija, u našoj studiji se jasno pokazuje da je mortalitet u pacijenata bez komplikacija značajno niži u svim vremenskim presecima; tromesečnom, šestomesečnom, dvanaestomesečnom, osamnaestomesečnom i dvogodišnjem.

Pored toga, pacijenti sa komplikacijama, generalno, bez obzira na broj prisutnih komplikacija imaju više vrednosti većine prognostičkih skorova.

Populacija pacijenata sa komplikacijama je u našoj studiji imala statistički značajno češće CTP-C skor. Visoke vrednosti CTP skora u pacijenata sa komplikacijama, potpuno su i matematički i klinički gledano, linearno zavisne od težine poremećaja determinanti skora, što se jasno može videti po sistemu bodovanja u CTP skoru. Sa druge strane, vreme koje je proteklo od implementacije ovog skora jasno je potvrdilo da su upravo determinante CTP skora izuzetni pokazatelji težine jetrine bolesti. Mnogo studija je testiralo CTP skor, pa su potvrde o kvalitetu ovog skora postale znanja koja smo kroz decenije prihvatili, sami testirali u praksi i konačno, na koja se oslanjamo najčešće. Ako se vratimo na najčešće razloge za prijem na bolničko lečenje u našoj ispitivanoj populaciji, primetićemo da su pojava napetog ascitesa i pogoršanje hepatične encefalopatije bili najčešći razlozi za prijem. Velika količina ascitesa i stepen hepatične encefalopatije su direktno povećavali CTP skor. Rekurentne pojave napetog ascitesa, često budu veran pokazatelj trenda nastanka refraktarnog ascitesa, udruženog sa hepatorenalnim sindromom. Studije Francoza i saradnika i Moreau-a i saradnika opminju na vrlo nisko preživljavanje pacijenata na Listi za transplantaciju jetre ukoliko razviju pomenute sindrome.

Vrednost CTP skora, u smislu tumačenja komplikacija u terminalnoj cirozi, nije izgubila na značaju, iako je širom sveta MELD skor najprimenjivaniji i praktično jeste postao zlatni standard za kandidovanje pacijenata za transplantaciju. Kreatininom modifikovani CTP skorovi (CTP crea I i CTP crea II) su se u našoj studiji pokazali kao dobri prediktori prisustva većeg broja komplikacija, što se na neki način i očekivalo.

Iz grupe MELD skorova statistički značajno veće vrednosti u populaciji pacijenata sa dve ili više komplikacija imali su MESO indeks, integrated MELD skor, updated MELD skor i UKELD skor. Ova grupa skorova je, kao što već znamo, izvedena iz bazičnog MELD skora, zbog potrebe da se pomalo šturi MELD skor oplemeni neizostavnim prediktorom prognoze, serumskim natrijumom, dominantno.

Jedna od formula modifikovanih MELD-ova, koja uključuje serumski natrijum je MESO indeks. Ova „rekonstrukcija“ MELD skora je relativno jednostavna, matematički gledano. U obrnutu srazmeru su postavljene vrednosti skora i vrednosti nivoa serumskog natri-

juma. Jednostavnom analizom zaključujemo da pad serumskog natrijuma podiže vrednost ovog skora. Signifikantno povećanje numeričke vrednosti skora pozitivno korelira sa kritičnim padom nivoa serumskog natrijuma. Natrijum se u hepatologiji tretira i kao važan nezavisni prediktor mortaliteta, a njegovo približavanje vrednostima od 125 mmol/L kao trend ozbiljnog pogoršanja stanja pacijenta i izvesnog letalnog ishoda u kratkoročnom praćenju.

U ispitivanoj populaciji, koja je obuhvaćena ovim istraživanjem, među prognostičkim skorovima čija vrednost pozitivno korelira sa brojem komplikacija, pojavljuju se još dva skora - integrated MELD skor i updated MELD skor.

Studja Huo-a saradnika poredi četiri modifikovana MELD skora u predikciji komplikacija terminalne ciroze, koje značajno koreliraju sa preživljavanjem pacijenata. Studija je ispitivala MELD, MELD Na, integrated MELD i MESO indeks u predikciji HE, SBP-a i krvarenja iz varikoziteta jednjaka. Studija nalazi da su svi ispitivani skorovi viši u pacijenata sa komplikacijama [422].

Poređenjem MELD skora, njegovih modifikacija i CTP skora, u predikciji preživljavanja, bavila se i studija Zhang-a i saradnika analizirajući 435 pacijenata. Ova studija, takođe, nalazi da je iMELD skor bolji od MELD skora u prognozi šestomesečnog i dvanaestomesečnog preživljavanja. Pored toga, uključivanjem indeksa prisustva komplikacija u iMELD skor, i formiranjem integrated MELD-C skora, ovaj skor se popravlja i postaje još ubedljiviji i od iMELD skora i od bazičnog MELD-a u praćenju preživljavanja. Diskutujući rezultate svog istraživanja, sumarno, autori zaključuju da je iMELD skor najbolji prediktor prognoze među poređenim skorovima [435].

Rezultati naše studije takođe afirmišu iMELD skor u proceni preživljavanja pacijenata sa komplikacijama ali i pokazuju da su veoma dobri pokaatelji prognoze pacijenata sa 2 ili više komplikacija i remodelovani CTP skorovi; CTP crea I i CTP crea II. Među skorovima MELD grupe naša studija pokazuje afirmativne rezultate i za MESO indeks, updated MELD skor i UKELD skor. Veći broj dobrih pokazatelja prognoze u pacijenata sa komplikacijama u našoj studiji je rezultat činjenice da je ona analizirala sve moguće komplikacije i njihove kombinacije, za razliku od citiranih studija, koje su se fokusirale na samo neke komplikacije. Skorovi koji su se statistički potvrdili kao bitni inkorporišu nivo serumskog natrijuma i kreatinina a oba biohemijska parametra su dobri nezavisni prediktori mortaliteta. Ovo bi posredno potvrdilo i činjenicu da je hepatorenalni sindrom veoma važan uzrok smrtnog ishoda u pacijenata sa terminalnom cirozom.

6.3.3. Analiza validnosti prognostičkih skorova i pojedinih nezavisnih parametara u predikciji nastanka HRS-a

Najteži oblik HRS-a je tip 1 hepatorenalnog sindroma. Epizodu ove forme hepatorenalnog sindroma preživljava tek 10% pacijenata, ostalih 90% završava letalnim ishodom u okviru dve nedelje. Prognoza preživljavanja u pacijenata sa hepatorenalnim sindromom tipa II iznosi šest meseci [437].

Pored težine bolesti koja je u hepatorenalnom sindromu determinisana progresivnim propadanjem bubrežne funkcije, koja nezavisno definiše loš ishod, u pacijenata sa HRS-om bitan prediktor, uz bubrežnu insuficijenciju je i stanje osnovne jetrine bolesti. Ova dva pokazatelja prognoze, moraju se posmatrati udruženo. Prognoza nije ista u pacijenata u različitim stadijumima terminalne ciroze. Kvalifikovano CTP skorom, pacijenti sa CTP-C skorom i hepatorenalnim sindromom imaju značajno niže preživljavanje od pacijenata sa hepatorenalnim sindromom i CTP-B skorom. Klinički prediktor bolje prognoze je inicijalni oporavak bubrežne funkcije nakon aplikacije terapije u bolničkim uslovima.

Analizom ovih podataka naše studije došlo se do zaključka da je zastupljenost CTP-C skora u pacijenata sa HRS-om bila statistički značajno veća od zastupljenosti CTP-A i CTP-B skora.

Naši su zaključci u skladu sa zaključcima Salerno i saradnika koji nalaze da je CTP-C skor statistički značajno prisutniji u pacijenata sa HRS-om u odnosu na CTP-A i CTP-B. Prosečne numeričke vrednosti CTP skora su iznosile $10 \pm 0,3$ u poređenju sa $9,2 \pm 0,6$ u populaciji pacijenata koja nije imala HRS.

Ista studija ističe značaj MELD skora i MELD-Na skora kao prediktivnih za nastanak HRS-a u populaciji cirotičnih pacijenata. Ovi su skorovi kod obolelih od HRS bili značajno viši u odnosu na populaciju cirotičnih bez ove komplikacije [438].

Skorašnje studije uključuju i MELD skor kao prediktor preživljavanja u HRS-u. Ove studije ukazuju na nezavisnost MELD skora u predikciji prognoze pacijenata sa HRS-om. Analizom statističkih podataka došlo se do zaključka da je u pacijenata sa hepatorenalnim sindromom i MELD skorom ≥ 20 preživljavanje ograničeno na 1 mesec, dok je u grupi pacijenata sa MELD skorom < 20 , medijana preživljavanje 8 meseci [218].

Povezanost MELD skora sa preživljavanjem u populaciji potencijalnih recipijenata na Listi za transplantaciju jetre, i činjenica da MELD u pacijenata sa HRS-om ima važnu prediktivnu ulogu, doprinela je da na Listi potencijalnih recipijenata pacijenti sa HRS dobiju bolju poziciju. Ovakva istaživanja doprinela su da pacijenti sa HRS-om tipa 2 i MELD-om

preko 20, mogu i trebaju da budu transplantirani u okviru šest meseci, koliko je njihovo predviđeno preživljavanje. Dakle, među pacijentima koji na Listi za transplantaciju imaju identičan MELD skor, oni sa hepatorenalnim sindromom imaju kraće preživljavanje, zato je uvažavanje ove komplikacije u njenom punom prognostičkom značaju neobično važno u određivanju prioritnog recipijenta.

Studija Licata-e i saradnika analizirala je determinante preživljavanja u pacijenata sa HRS-om. Poredila je grupu pacijenata čije je preživljavanje bilo kraće od 30 dana. Zaključuje da je u grupi pacijenata sa kraćim preživljavanjem imala statistički značajno niže nivoe serumskog natrijuma, značajno viši nivo serumskog bilirubina i značajno viši MELD skor. Takođe, ova grupa imala je statistički značajno češće CTP skor C klase i hepatocelularni karcinom. Analizom statističkih podataka u multivarijantnom modelu, kao najznačajniji prediktori mortaliteta u okviru 30 dana u pacijenata sa HRS-om izdvojili su se: serumski natrijum niži od 132 mmol/L i MELD skor viši od 27 [439].

Studija koju smo sprovedi poredila je pacijente obbolele od HRS-a po nekoliko kriterijuma. Grupa obolelih od HRS-a imala je etiološki gledano, imala najviše ispitanika etilične etiologije terminalne ciroze. Razlika u odnosu na ostale ispitanike nije bila statistički značajna.

Kada se definiše HRS, on je nekako jasno i eksplicitno povezan sa najtežim formama terminalne bolesti jetre, i zaista se retko govori o etiologiji. Patofiziološki mehanizmi koji ga pokreću nisu još uvek sasvim dovoljno razjašnjeni ali se ni u jednoj teoriji ne apostrofira etiološki povezan razlog. U većini dostupnih studija, ipak, alkoholna etiologija se pojavljuje kao češća od drugih. Ova povezanost možda bi se mogla objasniti relapsima alkoholizma koji pogoršavaju jetrinu funkciju, ionako hronično narušenu.

Studija Watta i saradnika, pokazala je međutim, da učestalost HRS-a statistički značajno veća u pacijenata sa alkoholnom cirozom od pacijenata obolelih od drugih etioloških formi ciroze. Ova studija pored toga, ističe da je abuzus alkohola bio i glavni precipitirajući faktor, čak češći od najčešće opisivanih a to su digestivno krvarenje i infekcija. Poredeći dalje naše sa rezultatima studije Watt-a i saradnika, nalazimo da ova studija, takođe, pokazuje da je populacija pacijenata sa HRS bila približno jednake starosne dobi sa pacijentima bez ove komplikacije, a nije našla ni povezanost prema polu, što se uglavnom poklapa sa rezultatima naše sprovedene studije.

Naši ispitanici sa HRS-om jesu bili nešto stariji od pacijenata bez HRS-a, ali ova razlika u godinama nije pokazala potrebnu statističku signifikantnost. Pripadnost određenom

polu, u odnosu na ovu komplikaciju, nema nikakve statističke značajnosti među poređenim grupama.

Nema razlike u broju dana bolničkog lečenja između grupe sa HRS-om i grupe bez HRS-a ni u našoj studiji niti u studiji Watt-a i saradnika, ali je naša studija našla da su pacijenti sa HRS-om statistički značajno duže bili na lečenju u jedinici Intenzivne nege [440].

U našem istraživanju, populacija pacijenata obolela od HRS-a, generalno je imala veoma visoke vrednosti svih ispitivanih prognostičkih skorova. Poređenjem numeričkih vrednosti prognostičkih skorova u pacijenata sa HRS-om sa pacijentima koji ovu komplikaciju nisu imali, primećeno je da su analizirani skorovi bili statistički značajno viši u pacijenata obolelih od HRS-a.

Ovi rezultati, na još jedan način, gledano kroz vizuru prognostičkih skorova, pokazuju da je oboljevanje od hepatorenalnog sindroma karakteristično za populaciju najteže dekompenzovanih pacijenata u terminalnoj cirozi jetre.

Takođe, naša studija nalazi da populacija pacijenata sa HRS-om ima statistički značajno niže preživljavanje od pacijenata koji ovu komplikaciju nemaju. Smatramo da je ovo bitan podatak, obzirom da zbog broja ispitanika u našoj studiji nismo pravili podelu na tipove HRS-a. Bitno je da globalno gledano pacijenti sa HRS-om imaju veoma lošu prognozu u poređenju sa grupom pacijenata koji ovu komplikaciju nemaju. Isticanje ovog podatka naročito je važno za populaciju pacijenata koja je uključena na Listu čekanja za transplantaciju jetre, jer bi prvi pokazatelj povišenih azotnih produkata u krvi bio alarm za reevaluaciju statusa recipijenta.

Dobri dijagnostički markeri nastanka HRS-a su prema rezultatima naše studije CTP-I, CTP-II, MELD skor, MESO index i iMELD skor.

Izdvajanje iMELD skora kao najboljeg prediktora nastanka HRS-a koje je pokazala naša studija delimično se i moglo očekivati, obzirom na to da i druge studije povezuju češći nastanak hepatorenalnog sindroma sa starijom životnom dobi pacijenata. U našoj studiji od hepatorenalnog sindroma oboljevali su stariji pacijenti ($57,80 \pm 11,28$ godina) u poređenju sa populacijom pacijenata koja ovu komplikaciju nije imala ($55,87 \pm 10,94$). Iako među poređenim grupama nije bilo statistički značajne razlike u starosti, integracijom upravo starosne dobi pacijenta u bazični MELD skor, povećava se senzitivnost i specifičnost ovog skora.

Kada se opet, ovaj podatak uključi u naše razmišljanje o praktičnoj primeni iMELD skora, jednostavno bi se moglo reći, da visoke vrednosti upravo iMELD skora dobro predviđaju nastanak hepatorenalnog sindroma. Kako je HRS i u našoj i u mnogim drugim studijama jasno povezan sa visokim mortalitetom, to se iMELD skor mora uvrstiti u grupu

značajnih pokazatelja preživljavanja. Ovaj skor izdvaja i kvalitet uvrštenog serumskog natrijuma u njegovo izračunavanje. Sigurno je da vrednosti natrijuma značajno modeliraju numeričku vrednost skora, doprinoseći time i povećanju prediktivne vrednosti skora u odnosu na smrtni ishod, snažnom korelacijom sniženog serumskog natrijuma sa mortalitetom u terminalnoj cirozi.

Još neke studije nalaze značaj i mesto iMELD skoru u determinisanju prognoze. Istraživanje Jiang-a i saradnika iz 2008. godine, poredeći modifikovane MELD skorove u prognozi pacijenata sa terminalnom cirozom jetre, nalazi da je unošenje serumskog natrijuma i starosne dobi u kalkulaciju prognostičkog skora, dakle formiranje integrated MELD skora, doprinelo njenoj boljoj prognostičkoj validnosti. Studija čak pokazuje da su ove modifikacije MELD skora, nastale u integrated MELD skoru ali i u drugim natrijumom remodelovanim skorovima, kao što su MESO indeks i MELD Na skor, poboljšale prediktivnost bazičnog MELD skora u kratkoročnom preživljavanju dekompenzovane terminalne ciroze. Pored toga, prema rezultatima ove studije iMELD skor je bolji prediktor jednogodišnjeg preživljavanja nakon plasiranja TIPS-a, od osnovnog MELD skora [441].

Studija koju smo sprovedi pratila je 15 pacijenata sa HRS-om. U praćenom periodu umrlo je 66,7% i Fisherovim testom potvrđena je statistički značajna povezanost između smrtnog shoda i pojave HRS-a.

Dobar prediktivni kvalitet CTP skorova remodelovanih kreatininom koji je naša studija potvrdila, potvrdile su i neke druge sprovedene studije.

Značaj povišenih vrednosti serumskog kreatinina, kao direktnog pokazatelja očuvanosti bubrežne funkcije, u populaciji pacijenata sa terminalnom cirozom jetre je veliki. Kreatinin je posebno bitan pokazatelj u populaciji pacijenata koji su potencijalni recipijenti na Listi za transplantaciju jetre, jer je prediktor i posttransplantacionog ishoda. Naime, pretransplantaciono visoke vrednosti serumskog kreatinina koreliraju sa posttransplantacionim mortalitetom [442, 443].

Nalaz povišenih vrednosti serumskog kreatinina u pacijenata sa terminalnom bolešću jetre, koji se pripremaju za transplantaciju, korelira sa stepenom oštećenja jetrine funkcije i velikim volumenom ascitesa [138, 159, 213, 359]. Studija Malinchoc-a i Kamath-a iz 2000. godine pokazala je da je serumski nivo kreatinina, sam za sebe, nezavistan pokazatelj mortaliteta u pacijenata sa terminalnom cirozom jetre [345].

Integracija kreatinina u MELD skor utiče na visinu ovog skora. Porast serumskog kreatinina za 30 $\mu\text{mol/L}$ povećava vrednost MELD skora za 22% [381, 444].

U istraživanju Francoza i saradnika iz 2010. godine, uloga bubrežne funkcije u prognozi obolelih od ciroze jetre, detaljno je proučavana, a u istraživanje je kao objektivni parametar uključen nivo glomerularne filtracije a ne samo nivo serumskog kreatinina. Poredeći ova dva pokazatelja, ova studija je jasno pokazala da je nivo poremećaja glomerularne filtracije ubedljiviji pokazatelj stradanja bubrežne funkcije u terminalnoj cirozi od nivoa serumskog kreatinina i MELD skora, kao i updated MELD skora, koji integrišu kreatinin. Čak i pacijenti koji imaju uredne nivoe serumskog kreatinina, imaju poremećaj glomerularne filtracije u stadijumu terminalne ciroze koji na precizniji način definiše prognozu u obolelog nego izolovano gledano, nivo serumskog kreatinina. Ova studija preporučuje da se merenje očuvanosti nivoa glomerularne filtracije uvrsti u neophodne analize u praćenju pacijenata sa terminalnom cirozom [425].

Sličnu podršku ovim zaključcima i preporuci da se u ovih pacijenata, posebno u populaciji potencijalnih recipijenata na Listi za transplantaciju jetre, radi merenje nivoa glomerularne filtracije a ne nivo serumskog kreatinina, daje i nekoliko drugih studija [445, 446, 447, 448].

Analizom dužine preživljavanja izraženom brojem meseci od trenutka postavljanja dijagnoze HRS-a, naša studija donosi još jednu potvrdu o poražavajućoj prognozi HRS-a. Gotovo polovina pacijenata završila je smrtnim ishodom u okviru tri meseca od trenutka postavljanja dijagnoze. Iako naša studija nije pacijente delila prema tipu HRS-a, već ih je uključivala u ispitivanje samo nakon zadovoljenja opštih kriterijuma za dijagnozu hepatorenalnog sindroma, mortalitet je visok i poklapa se sa rezultatima drugih sprovedenih istraživanja.

Studija Licata-e i saradnika, koja je praktično u grupi pacijenata sa HRS-om poredila mortalitet prema tipu HRS-a, nije našla statistički značajnu razliku u dužini preživljavanja u pacijenata sa HRS-om tipa 1 poređeno sa pacijentima sa HRS-om tipa 2 [439]. Visok tromesečni mortalitet u studiji Salerna i saradnika od 19,7% odnosio se na pacijente kod kojih je dijagnostikovao hepatorenalni sindrom tipa 1, što je različito od naše studije [438]. Generalno i ova studija potvrđuje visok mortalitet u populaciji pacijenata sa ovom komplikacijom. Takođe, ona ističe značaj starosti pacijenata sa HRS-om kao važnog prediktora prognoze, što se kroz naše zaključke, povezane sa iMELD skorom potvrđuje, na jedan drugačiji način. Pored starosti pacijenta koja je pozitivno korelirala sa skraćanjem preživljavanja, sa mortalitetom je u ovoj studiji bio povezan i visok nivo bilirubina i kreatinina.

Naša studija potvrđuje da je sa pojavom HRS-a povezan takođe statistički značajno viši nivo bilirubina, alkalne fosfataze i kreatinina. Ovi biohemijski parametri pokazali su se i

kao značajni prediktori mortaliteta u opštoj populaciji pacijenata sa terminalnim stadijumom hroničnog oboljenja jetre, nezavisno od prisustva HRS-a.

Cox-ova regresiona analiza graničnih vrednosti skorova u preživljavanju pacijenata sa hepatorenalnim sindromom (HRS) poslužila nam je da odredimo granične vrednosti skorova i uporedimo skorove u odnosu na kvalitet u predikciji smrtnog ishoda. Prema rezultatima sprovedene studije, i statističke analize sprovedene u pravcu poređenja skorova, najveće prediktivne sposobnosti u odnosu na globalno preživljavanje u praćenom periodu imaju MELD skor i MESO indeks. Na graničnoj vrednosti od 23,50 MELD rizik od smrtnog ishoda u pacijenata sa hepatorenalnim sindromom je 5,56 puta veći. To praktično znači da svi pacijenti koji u toku hospitalizacije zbog hepatorenalnog sindroma imaju MELD skor veći od 23, 50 imaju 5,56 puta veću šansu za smrtni ishod od pacijenata koji nemaju HRS. Povezanost hepatorenalnog sindroma sa MELD skorom pokazuju i pomenute studije a naša je pored MELD skora izdvojila i MESO indeks kao, sa MELD skorom ravnopravno dobar, u proceni rizika od smrtnog ishoda pacijenata sa HRS-om. Na graničnoj vrednosti od 18,50 MESO indeksa, rizik od smrtnog ishoda u pacijenata sa HRS-om se povećava 5,55 puta. Kao i za MELD skor i za MESO indeks na isti način možemo reći da je u svih pacijenata sa HRS-om i MESO indeksom većim od 18.50, rizik od smrtnog ishoda 5,55 puta veći nego u svih drugih pacijenata.

Potpuno isti trend, sa još izraženijom prediktivnošću zapazili smo analizirajući tromesečni i šestomesečni mortalitet u ovih pacijenata. I u odnosu na ovaj vremenski parametar, MESO indeks i MELD skor su se pokazali kao superiorniji od ostalih ali se u tromesečnom intervalu mora naglasiti i nešto značajnija uloga CTP crea II skora.

Ovi rezultati naše studije, poklapaju se sa rezultatima studije Angelija i Ginesa iz 2012. godine koja pokazuje važnu povezanost MELD skora i HRS-a u predikciji prognoze. Posmatrano iz vizure njihovog istraživanja, ova povezanost bi se kratko mogla iskazati kroz rečenicu: Pacijenti sa HRS imaju značajno goru prognozu u odnosu na pacijente sa identičnim MELD skorom koji ovu komplikaciju nemaju. Ova grupa pacijenata ima generalno gledano, niže preživljavanje u tromesečnom periodu, što takođe potvrđuje ova studija [449].

Pored toga, neke studije ističu značaj mortaliteta pacijenata na Listi za transplantaciju jetre. U okviru ove grupe pacijenata najkraće preživljavanje imaju pacijenti sa HRS-om. Poređenjem grupa pacijenata sa istim vrednostima MELD skora i MELD Na skora, sa i bez HRS-a, utvrđeno je da je mortalitet značajno veći u pacijenata sa HRS-om [218]. Ova populacija pacijenata je, i prema rezultatima naše studije, nosilac najvećeg rizika od smrtnog ishoda u tromesečnom praćenju.

Iako se iMELD skor pokazao kao najbolji prediktor nastanka HRS-a, odnosno, može se reći najbolji dijagnostički marker ovog stanja, ovaj skor se u Cox-ovoj regresionoj analizi nije pokazao da najbolji u predikciji smrtnog ishoda.

Na kraju bismo mogli dati neke zaključke koji bi bili sinopsis ovog poglavlja. Kao prvo, HRS je teška komplikacija terminalne ciroze praćena visokim mortalitetom, produženim boravkom na bolničkom lečenju i produženim boravkom u jedinicama intenzivne nege. I drugo, kada je reč o prognostičkim skorovima, dobar dijagnostički marker nastanka HRS-a je pored CTP crea II skora, iMELD skor, a kratkoročno preživljavanje pacijenata sa HRS-om je značajno ugroženo ako imaju MELD skor veći od 23,50 i MESO indeks veći od 18,50.

6.3.4. Analiza validnosti prognostičkih skorova i pojedinih nezavisnih parametara u predikciji i prognozi krvarenja iz varikoziteta jednjaka (VB)

Za terminalnu bolest jetre bilo koje etiologije, veoma je važno prepoznati, pratiti i lečiti komplikacije koje potiču od portne hipertenzije. Veliki broj studija jasno pokazuje da su prisustvo ascitesa, spontanog bakterijskog peritonisa, krvarenja iz varikoziteta jednjaka i/ili hepatične encefalopatije faktori koji pogoršavaju preživljavanje u pacijenata sa terminalnom cirozom jetre [219, 281, 450].

Upravo je činjenica da MELD skor i iz MELD skora izvedeni skorovi, ne uključuju parametre koji ilustruju portnu hipertenziju, naterala istraživače da dodatno testiraju skorove iz ove grupe. Ujedno ovo je bio i razlog za najčešće kritikovanje MELD skora, iako je ovaj skor postao potpuno nezamenjiv, prvenstveno u selekciji pacijenata koji bi trebali da se obrađuju za transplantaciju jetre.

Iskustva iz prakse, a dominantno ona vezana za praćenje pacijenata na Listi za transplantaciju jetre, probudila su potrebu da se MELD skorovi remodeluju. Naročito se ovo odnosilo na zapažanje da pacijenti sa refraktarnim ascitesom i niskim serumskim natrijumom mogu imati veoma niske MELD vrednosti, a suštinski su veoma rizična populacija pacijenata. Ovu populaciju prati visok mortalitet i to značajno viši nego što ilustruje MELD skor [451].

Kamath i saradnici, takođe, skreću pažnju na činjenicu da MELD skor ne uključuje prisustvo portohipertenzivnih komplikacija. U svojoj studiji, ipak, nakon analize stepena poboljšanja prediktivne vrednosti MELD skora u kratkoročnom preživljavanju (tromesečno preživljavanje), uz uključivanje prisustva portohipertenzivnih komplikacija, zaključuju da se prognostička vrednost MELD skora minimalno popravља uključivanjem ovih parametara. Ova studija zaključuje i da je MELD skor dobar pokazatelj fiziološke rezerve u pacijenata sa

terminalnim stadijumom hroničnog oboljenja jetre, nezavisno od portohipertenzivnih komplikacija. Takođe, ista studija pokazuje značaj MELD skora kao prediktora dominantno kratkoročnog preživljavanja u etiološki različitim grupama ciroze jetre [452].

Naša studija je analizirala populaciju pacijenata koja je krvarila iz varikoziteta jednjaka, i isptivala koji je skor najbolji prediktor ovog stanja i kakvo je preživljavanje u ovoj populaciji pacijenata. Statistička analiza podataka koje smo obradili, podrazumevala je 32 epizode variksnog krvarenja u 26 pacijenata.

Nismo našli povezanost između starosne dobi i pola sa krvarenjem iz varikoziteta jednjaka.

Iako smo u ispitivanoj grupi imali najveći broj pacijenata sa etiličnom cirozom jetre, takođe nismo našli statistički značajnu povezanost etiologije i pojave variksnog krvarenja.

Pacijenti koji su krvarili iz varikoziteta jednjaka proveli su ukupno veći broj dana u bolničkom lečenju i statistički značajno veći broj dana u jedinici Intenzivne nege, od pacijenata koji nisu imali krvarenje iz varikoziteta jednjaka.

Među laboratorijskim nalazima urađenim u toku hospitalizacije krvarećih pacijenata, našli smo statistički značajno niže vrednosti ukupnih proteina, niže vrednosti hemoglobina i broja eritrocita. Ovi rezultati nisu specifični za jetrinu bolest, već su opšte stigmatе obilnog krvarenja bilo koje etiologije.

Ne postoje literaturni podaci o dovoljno dobrom prognostičkom skoru koji bi bio jasan i precizan prediktor krvarenja iz varikoziteta jednjaka. Naime, nijedan ne uključuje, kao što je pomenuto objektivne pokazatelje portnog pritiska i porto-sistenskog gradijenta, koji su nezavisno od proučavanja skorova dokazali svoj značaj u predikciji rizika od krvarenja. Ono što je pokazano kroz dostupne studije, odnosi se na prediktivnost, konkretno MELD skora, u odnosu na potencijalno rekrvarenje nakon prve epizode krvarenja iz varikoziteta jednjaka. Smatra se da visina bazičnog MELD skora dobro korelira sa ishodom [453].

Dosta je značajan rad Chen-a i saradnika iz 2011. godine, koji je upravo jasno pokazao značaj MELD skora u predikciji ishoda nakon epizode krvarenja i endoskopske ligacije varikoziteta jednjaka. Autori zaključuju da je MELD skor veći od 18 značajan prediktor rekrvarenja iz varikoziteta jednjaka u okviru 5 dana nakon aktuelne epizode, i dobar prediktor smrtnog ishoda u okviru 6 nedelja u pacijenata koji su razvili rekrvarenje iz varikoziteta uprkos endoskopskoj ligaciji [454].

Nema jasnog stava koji bi prognostički skor bio najbolji prediktor ishoda, generalno gledano, u pacijenata sa krvarenjem iz varikoziteta jednjaka. Neke studije daju pozitivnije

mišljenje o CTP skoru, a neke o MELD skoru u predviđanju ishoda u pacijenata sa ovom komplikacijom [455, 456].

Naša studija nalazi da nijedan prognostički skor nije dobar prediktor nastanka epizode krvarenja iz varikoziteta jednjaka.

U pogledu preživljavanja, bez potvrđene statističke signifikantnosti, u našoj populaciji ispitanika nalazimo da pacijenti sa krvarenjem iz varikoziteta jednjaka žive kraće od pacijenata koji ovu komplikaciju nemaju.

Pratili smo i preživljavanje kod pacijenata sa VB u različitim vremenskim intervalima, poredeći pritom dve grupe pacijenata; one koji su imali epizodu krvarenja iz varikoziteta jednjaka sa grupom pacijenata koji nikada nisu imali epizodu krvarenja. Prema rezultatima naše studije, u ovom dugoročnom praćenju, možemo zaključiti da je do isteka 18 meseci od epizode krvarenja iz varikoziteta jednjaka, preživljavanje imalo stabilan trend i u grupi pacijenata sa VB i u grupi pacijenata koji nisu krvarili. U osamnaestomesečnom preseku, razlike u preživljavanju nije bilo među poređenim grupama, i ono je za obe grupe iznosilo 68%. Između 18 i 24 meseca praćenja preživljavanje je počelo drastično da pada u grupi pacijenata sa VK i u dvadesetčetvoromesečnom preseku iznosilo je 23% pacijenata. U grupi pacijenata bez VK preživljavanje je ostalo identično kao u osamnaestomesečnom preseku.

Važno je istaći značaj ovog rezultata, kada se analiza posmatra iz ugla smanjenja mortaliteta na Listi čekanja za transplantaciju jetre. Praktični značaj ove analize i njenih rezultata je upravo u njihovoj primeni u svakodnevnom praćenju pacijenata sa Liste. I pored svih prognostičkih skorova, koji u slučaju varikoznog krvarenja nisu pokazali veliku prediktivnu validnost, ovaj podatak se ističe kao bitan, ukazujući na neminovnost ubrzavanja transplantacije upravo pacijenata sa VB i upravo u periodu do 18 meseci nakon prve epizode krvarenja iz varikoziteta.

U svakodnevnom kliničkom praćenju, dosta dobri prediktori ishoda su neki, rutinski parametri u koje uvid stičemo odmah nakon prijema krvarećeg pacijenta. U petodnevnom ishodu bitni pokazatelji prognoze su prisustvo aktivnog krvarenja iz varikoziteta u toku inicijalne endoskopije, prisustvo hemoragičnog šoka i broj jedinica transfuzije krvi kojima je pacijentu neophodno korigovati šok i tešku anemiju. Broj trombocita na prijemu, etiologija ciroze i prisustvo tromboze vene portae, nisu se pokazali kao značajni prediktori ishoda [457].

Zapravo, stanje hemoragičnog šoka je generalno, patofiziološki gledano vitalno ugrožavajuće, a u pacijenata sa variksnim krvarenjem je težina ovog stanja dodatno otežana teš-

kim opštim stanjem u terminalnoj cirozi i činjenicom da su i hemostaza i koagulacija procesi koji su insuficijencijom jetrine sintetske funkcije teško kompromitovani.

Na veoma lep način je, studija Sempere-a i saradnika, prezentovala rezultate istraživanja usmerenog na pronalaženje najboljeg prediktora preživljavanja u pacijenata sa krvarenjem iz varikoziteta jednjaka. Ova studija nam kao važne prediktore mortaliteta izdvaja starost veću od 65 godina, prisustvo hepatocelularnog karcinoma u cirotičnoj jetri, CTP skor veći od 10 i MELD veći od 18. Ovi pokazatelji su se u svima statističkim analizama pokazali kao bitni, a u multivarijantnom modelu Cox-ove regresione analize, kao nezavisni prediktori ishoda.

Pored toga, studija ponavlja značaj MELD skora u predikciji kratkoročnog preživljavanja ali i pokazuje da je posebno u kategoriji pacijenata sa variksnim krvarenjem, MELD skor superiorniji od CTP skora i u kratkoročnom i u dugoročnijem praćenju (i u periodu od 12 i u periodu od 36 meseci praćenja). Najveća razlika u poređenim skorovima (CTP i MELD) je prisutna u periodima od 6 nedelja i 3 meseca praćenja u kojim je MELD skor dominantan. Iako je razlika i na dalje na strani MELD skora, ona je manja u periodima od 12 i 36 meseci praćenja [458].

Prvu procenu preživljavanja u ispitivanoj populaciji radili smo 30 dana nakon epizode variksnog krvarenja. U ovom vremenskom preseku poredili smo prognostičke skorove u pogledu predikcije jednomesečnog preživljavanja. Cox-ovom regresionom analizom, dobili smo relativno slične prognostičke validnosti za skorove iz CTP grupe. Ipak, najjaču prediktivnu vrednost u pogledu jednomesečnog preživljavanja ima CTP crea II skor. Kada u pacijenata sa variksnim krvarenjem CTP crea II skor pređe graničnu vrednost od 11,50 verovatnoća smrtnog ishoda se povećava 3,7 puta u odnosu na pacijente koji nemaju krvarenje iz varikoziteta. Vrlo slično se ponašaju i ostala dva skora; CTP crea I i bazični CTP skor. Ova tri skora su prediktori jednomesečnog mortaliteta sa statističkom značajnošću ($p < 0,001$). Dodavanje vrednosti nivoa serumskog kreatinina u osnovni CTP skor, veoma je popravilo karakteristike ovog skora, kako se može zaključiti iz rezultata naše studije. U varikoznom krvarenju, pre svega, značaj remodelovanja bazičnog CTP skora kreatininom pomaže da se kao važan faktor prognoze uključi i popuštanje bubrežne funkcije. Poremećaj bubrežne funkcije u terminalnoj cirozi, u pacijenata sa krvarenjem iz varikoziteta jednjaka, ne mora biti uzrokovano samo hepatorenalnim sindromom. Kao i kod drugih formi krvarenja u stanjima hemoragičnog šoka, može nastati akutna prerenalna bubrežna insuficijencija i akutna tubularna nekroza. Ovo su stanja koja su povezana sa visokim mortalitetom, pa je jasno da je modifikovanje CTP skora kreatininom u prognozi preživljavanja značajno popravilo osnovni CTP skor. Rizik od smrti

nog ishoda iniciranim popuštanjem funkcije bubrega, u pacijenata sa krvarenjem iz varikoziteta je na taj način potpuno obuhvaćen.

Prognostički skorovi iz grupe izvedenih iz MELD skora, nisu pokazali statistički značajan prediktivni kvalitet i pokazali su razlike u pogledu predikcije jednomesečnog preživljavanja po ovoj ispitivanoj komplikaciji. Među ovim skorovima, kao najbolji prediktori izdvojili su se MELD Na skor i MESO indeks, koji su pokazali gotovo identičnu prognostičku vrednost. Kada pacijenti sa variksnim krvarenjem imaju MELD Na skor veći od 27,50 i MESO indeks veći od 18,50, verovatnoća smrtnog ishoda se povećava za 3,9 odnosno za 3,8 puta u odnosu na populaciju koja nema variksno krvarenje.

Ova dva prognostička skora povezuje jedna zajednička karakteristika, a to je da su oba skora modifikovana nivoom serumskog natrijuma, o čijem je značaju u predikciji prognoze već bilo reči. Ova dva skora se ne ponašaju na isti način, matematički gledano. MESO indeks je direktniji pokazatelj hiponatremije i samim tima „brzo reaguje“ u svim stanjima koja su sa hiponatremijom povezana. Naša ranija primećivanja, vezana za MELD Na skor je da su njegove promene manje izražene nakon promene nivoa serumskog natrijuma. U populaciji pacijenata koja umire od krvarenja iz varikoziteta jednjaka, njihovo je ponašanje slično. Ovo može navesti na zaključak da „završni udarac“ pacijentu ipak zadaje kritični pad natrijuma, ali svakako ne umanjuje značaj implementacije ovih skorova u kliničku medicinu.

Analizirajući prognostičke skorove i tromesečnu prognozu preživljavanja, naša studija pokazuje rezultate koji su veoma bliski studijama koje u ovom periodu praćenja favorizuju prednosti MELD skora. Preciznije rečeno, rezultati naše studije jasno pokazuju prednost iz bazičnog MELD-a izvedenih skorova, i to MESO indeksa i MELD Na skora. Numerička vrednost ova dva skora je bila najsnažnije povezana sa smrtnim ishodom u tromesečnom praćenju. Pri graničnoj vrednosti MELD Na skora od 27,50 i MESO indeksa od 18,50, rizik od smrtnog ishoda u pacijenata sa krvarenjem iz varikoziteta jednjaka, bio je 4 puta veći od pacijenata koji nisu krvarili iz varikoziteta.

Ako se ovaj zaključak implementira u kliničku praksu, jasno je da svi pacijenti koji prokrvare iz varikoziteta jednjaka i pri tom imaju vrednosti MELD Na skora veće od 27,50 i MESO indeksa veće od 18,50, moraju dobiti bolju poziciju na Listi za transplantaciju jetre od pacijenata koji nisu krvarili iz varikoziteta jednjaka, a potom i od pacijenata koji su krvarili ali imaju niže vrednosti MESO indeksa i to u periodu od tri meseca.

Praktično, prvu donorsku jetru iste krvne grupe i kompatibilnosti u okviru od tri meseca praćenja, trebao bi dobiti pacijent sa krvarenjem iz varikoziteta jednjaka koji je imao veće vrednosti MELD Na skora i MESO indeksa od graničnih.

Kada je u pitanju predikcija epizode krvarenja iz varikoziteta jednjaka, neke studije ne vide nikakvu značajnu razliku između CTP i MELD skora. Takva je studija Florens Rendona i saradnika koja je, poredeći ova dva skora, donela zaključak da nijedan od poređenih nema dovoljan kapacitet u predviđanju krvarenja iz varikoziteta jednjaka. Takođe, studija ne nalazi razliku između ova dva skora niti u predikciji opšteg intrahospitalnog mortaliteta u cirotičnim pacijenata. Ono u čemu ovo istraživanje jasno staje na stranu MELD skora je predikcija intrahospitalnog mortaliteta striktno povezanog sa krvarenjem iz varikoziteta jednjaka [455].

Ovo jeste značajan rezultat, jer približava MELD skor statusu bitnog, u jednoj komponenti ishoda u pacijenata sa krvarenjem iz varikoziteta, iako MELD skor definitivno ne uključuje parametre koji bi eksplicitno pokazali posledice portne hipertenzije. Mnogo bi, svakako značajnije bilo da MELD skor možemo eksploatisati u predikciji rizika od krvarenja i nastanka varikoziteta jednjaka, jer bi to u kliničkoj praksi popravilo značaj skora.

Međutim, ni jedan prognostički skor ni u našoj studiji nije pokazao kvalitet prediktivnog u nastanku krvarenja iz varikoziteta. Pacijenti koji dobijaju varikozitete jednjaka mogu imati veoma stabilnu bolest, merenu CTP skorom. Neki od njih mogu imati CTP skor ranga A, pa u praksi ove pacijente smatramo potpuno bezbednim uz terapiju i praćenje, a njihovo preživljavanje neugroženim. Ipak, ovi pacijenti mogu završiti smrtnim ishodom upravo zbog krvarenja iz varikoziteta jednjaka. Oslanjamo se u ovom pogledu na podatke kojima raspolažemo, a koji pokazuju da je prevalenca nastanka varikoziteta u cirozi jetre 7% godišnje jer je ova prevalenca stabilna kroz vreme i potvrđena je studijama na koje se možemo osloniti [267, 269].

Rezultati kvalitetnih studija nas opominju da je godišnja prevalenca krvarenja iz varikoziteta jednjaka 12% [272]. Sve ovo nas obavezuje da pored kliničkog praćenja i praćenja prognostičkih skorova, a najčešće i najlakše izračunavamo upravo CTP skor i MELD skor, pacijentima radimo digestivnu endoskopiju i endoskopski ih pratimo. Verifikovane varikozitete jednjaka neophodno je ligirati u cilju prevencije krvarenja i naravno ordinirati dugoročno neselektivne beta blokatore, jer su se lekovi iz ove grupe dokazali kao terapija izbora [459].

U pacijenata koji su već krvarili potrebno je preduzeti sve neophodne mere u prevenciji rekrvarjenja i stalno imati na umu rizik od ove komplikacije koji se kreće do 60% u toku jedne godine nakon inicijalne epizode krvarenja [460].

Jedan značajan segment naše studije bavio se i time, kolike su vrednosti graničnih skorova prediktivne za smrtni ishod generalno, za period praćenja i koliko snažno pojedini skorovi mogu da predvide rizik od smrtnog ishoda. Rezultati analize smrtnosti u periodu

praćenja od oko 24 meseca prosečno, ne pokazuju velika odstupanja od rezultata koje smo dobili analizom preživljavanja za periode od jednog i tri meseca praćenja.

Kada je u pitanju krvarenje iz varikoziteta jednjaka, naša studija pokazuje da su među poređenim skorovima veoma korisni skorovi iz CTP grupe. Ovi skorovi u pacijenata sa krvarenjem iz varikoziteta, pri različitim graničnim vrednostima, karakterističnim za skor, mogu da predivide rizik od smrtnog ishoda. Skorovi na koje se možemo osloniti, jer je njihova prediktivnost statistički značajna ($p < 0,001$) su CTP crea II, CTP crea I i bazični CTP skor. Granična vrednost karakteristična za CTP crea II skor je 11,50.

Praktično tumačenje i diskusija ovih rezultata mogla bi se sažeti rečenicom: Kada pacijent koji ima krvarenje iz varikoziteta jednjaka, ima CTP crea II skor veći od 11,50, verovatnoća smrtnog ishoda u ovog pacijenta je 3,7 puta veća nego kod pacijenta koji ovu komplikaciju nema. Ovakav pristup nam omogućava da, govoreno jezikom razumljivih, numeričkih parametara, jasnije shvatimo koliko su pacijenti sa krvarenjem iz varikoziteta vulnerabilni. Sada je mnogo vidljivije da visok CTP crea II skor ne znači samo ozbiljnu bolest, gledano kroz vizuru parametara koji su uključeni u kalkulaciju CPT crea II skora.

Uključen u razmatranje rizika od smrtnog ishoda u pacijenata sa varksnim krvarenjem on dodatno pomaže, pa kvalitet oba entiteta daje udruženo jasniju sliku koliki problem sa ovakvim pacijentom imamo. Ovakvo znanje obavezuje da se postavi redosled daljih poteza koji će pre svega pacijenta postaviti u prioriterniji položaj na Listi za transplantaciju jetre, naročito ukoliko se epizoda krvarenja prvi put javlja. Druga epizoda variksnog krvarenja donosi i veći rizik od smrtnog ishoda a jetrina insuficijencija sa aspekta vremenske distance postaje dublja. U traženju odgovora na pitanje šta to favorizuje CTP skor u odnosu na MELD, trebalo analizirati komponente koje su uključene u CTP skor. Ako se podsetimo da su postojanje napetog ascitesa i hepatične encefaloptije faktori koji veoma dobro koreliraju sa postojanjem portne hipertenzije, moglo bi biti realno da je kvalitet CTP skora u predikciji smrtnog ishoda od krvarenja iz varikoziteta jednjaka upravo povezan sa ovom činjenicom.

Svakako, biće potrebno još dosta istraživanja u ovoj oblasti kako bi se jasnije i preciznije pronašla što jednostavnija i klinički primenjivija veza između prognostičkih skorova i predikcije postojanja i krvarenja iz varikoziteta jednjaka. Ovo jeste važno i zato što u manjim zdravstvenim centrima nisu uvek dostupne mogućnosti da se urade digestivna endoskopija i doppler sonografija portnog sliva a još manje neke invazivne dijagnostičke procedura koje bi omogućile merenje portno-sistemskog gradijenta i pritiska u veni porte i kolateralnoj cirkulaciji.

Visoke vrednosti CTP crea II skora u pacijenata sa varikoznim krvarenjem dovode na ozbiljnu dilemu oko procene posttransplantacionog ishoda. Čak i da u takvom trenutku imamo odmah raspoloživog adekvatnog donora za transplantaciju, preoperativni pokazatelji rizika i pokazatelji posttransplantacionog ishoda u ovakvom stadijumu, biće veoma obeshrabrujući. Ako se osvrnemo na pretransplantacione parametre koji determinišu posttransplantacioni ishod, analizirane u studiji Weismüller-a i saradnika, videćemo da su nezavisni prediktori posttransplantacionog ishoda i vrednosti serumskog kreatinina i INR-a [416].

Ovo su, pored toga i parametri uključeni u CTP crea II skor pa se otvara mogućnost CTP crea II skor da u pacijenata sa krvarenjem iz varikoziteta jednjaka postane orijentir za posttransplantacioni ishod, iako većina studija daje prednost MELD skorom procenjenom ishodu nakon transplantacije.

Validnošću u proceni ranog smrtnog ishoda CTP crea skora, nakon transplantacije, bavila se jedna studija iz 2009 godine koja je analizirala 48 transplantiranih pacijenata. Autori zaključuju da kreatininom modifikovan CTP skor poređen sa MELD skorom i MESO indeksom pokazuje statistički signifikantno bolju prediktivnost ranog smrtnog ishoda nakon transplantacije jetre [461].

Svakako, ovaj skor treba testirati u budućnosti i studijom na odgovarajućem broju ispitanika pokazati kolika je njegova prediktivna vrednost u proceni posttransplantacionog ishoda.

Sumirano, rezultati analize kratkoročnog preživljavanja proistekli iz naše studije, pokazuju da su u preživljavanju pacijenata koji su imali epizodu krvarenja iz varikoziteta jednjaka veoma bitne determinante skorovi iz CTP grupe, sa statistički značajno boljom prediktivnom vrednošću. Među skorovima iz MELD grupe u proceni prognoze preživljavanja krvarećih pacijenata treba analizirati MELD Na skor i MESO index.

Ako se poredi prediktivnost skorova između dva odabrana perioda praćenja-jednomesečnog i tromesečnog može se primetiti da skorovi iz MELD grupe posmatrani u tromesečnom intervalu imaju nešto bolju prediktivnost i približniji su statističkoj značajnosti.

Analiza šestomesečnog preživljavanja u našoj ispitivanoj populaciji pokazuje da su u proceni preživljavanja pacijenata sa krvarenjem iz varikoziteta jednjaka korisni MELD skorovi koji uključuju nivo serumskog natrijuma. Najbolju prognostičku vrednost u ovom vremenskom preseku imaju MELD Na skor i MESO indeks. Kod pacijenata koji krvare iz varikoziteta jednjaka, MELD Na veći od 27, 5 i MESO indeks veći od 18,50, povećava 3,9 odnosno 3,8 puta verovatnoću smrtnog ishoda u praćenom periodu, u poređenju sa pacijentima koji ovu komplikaciju nemaju. Ova dva skora imaju odlične karakteristike i u jednome-

sečnom i u tromesečnom praćenju. U grupi CTP skorova, najveću prediktivnu vrednost u proceni šestomesečnog preživljavanja ima CTP crea II skor, što je takođe isti trend kao i u druga dva praćena intervala.

6.3.5. Analiza validnosti prognostičkih skorova i pojedinih nezavisnih parametara u predikciji nastanka i prognozi spontanog bakterijskog peritonitisa (SPB)

Spontani bakterijski peritonitis (SPB) je najčešća infekcija u pacijenata obolelih od ciroze jetre na koju otpada oko 10-30 % slučajeva infekcija u bolničkim uslovima [462, 463].

Ova infekcija je pokazatelj da je imunski odgovor i lokalna odbrambena sposobnost cirotičnog pacijenta kritično ugrožena, a predstavlja refleksiju deficita sintetske funkcije hepatocita. Radi se o bazičnoj insuficijenciji sinteze proteina i albumina a samim tim i imunoglobulina i komponenti komplementa koji su direktno uključeni u imunski odgovor i borbu protiv infekcija, a po svom sastavu su proteinski molekuli.

Pacijenti sa SBP su veoma kompleksni i zahtevaju bolničko lečenje, a kako su po pravilu sa ozbiljno iscrpljenom funkcijom jetre, zahtevaju lečenje po principima intenzivne nege uz kompletno sagledavanje svih aspekata insuficijencije vitalnog organa. Kada se obuhvate svi faktori koji determinišu težinu terminalne jetrine bolesti i tome se doda peritonitis, jasno je da pred sobom imamo i vitalno ugroženog pacijenta.

Prema rezultatima dostupnih epidemioloških studija, intrahospitalni mortalitet u prvoj epizodi SBP-a kreće se od 10-50 % [464, 465].

Nakon prve epizode SPB-a, mortalitet u okviru jedne godine kreće se od 31-93%. Obzirom na ove podatke, pacijente u okviru godine dana od epizode SBP-a treba smatrati „kritičnom grupom“ i transplantirati što je pre moguće [466].

U našoj studiji su u grupi pacijenata sa SPB-om bili zaista najteži pacijenti, mereno kriterijumom CTP-skora. Svi pacijenti (100%) oboleli od SBP-a, pripadali su CTP-C kategoriji. Visok CTP skor je u pacijenata sa SBP-om rezultanta veoma niskih vrednosti serumskih albumina i prisustva napetog ascitesa.

Nakon epizode spontanog bakterijskog peritonitisa, u periodu od godinu dana preživelo je tačno 50% pacijenata, što se poklapa sa rezultatima Silvaina i saradnika, koji saopštavaju preživljavanje u rasponu od 31-93%.

Od laboratorijskih analiza, u ovoj populaciji pacijenata je u odnosu na kontrolnu grupu, zabeležen statistički značajno niži nivo serumskih albumina i niži nivo serumskog natrijuma.

Nizak nivo serumskih albumina može se smatrati očekivanim rezultatom. Ovo su, pre svega, pacijenti sa značajnim ascitesom, koji je uvek povezan sa portnom hipertenzijom i hipoalbuminemijom. Sa druge strane, ako podatak o hipoalbuminemiji povežemo sa insuficijencijom sintetske funkcije jetre, jasno biva da pored toga što izostaje sinteza albumina, izostaje i sinteza imunoglobulina i opsonizujućih molekula u ascitesu, odgovornih za odbranu od infekcije. Dobro je poznato da se SBP javlja značajno češće u populaciji pacijenata koja u ascitesu ima manju koncentraciju proteina, a među tim proteinima nalaze se upravo proteinski molekuli odgovorni za odbranu od infektivnih agenasa. Poznato je da od SBP-a češće oboljevaju pacijenti koji imaju koncentraciju proteina u ascitesu nižu od 10 g/L [463].

Signifikantno niže vrednosti serumskog natrijuma u populaciji ispitivanoj našom studijom, potpuno se ukalapaju u status pacijenata koji su oboljevali od SBP-a. Dakle, to su bile uznapredovale forme terminalnih ciroza, dekompenzovane napetim ascitesom, koji je uz niže serumske albumine, kvalifikovao pacijente u klasu C ciroza po Child Turcotte Pugh-ovoj klasifikaciji. Hiponatremija u terminalnoj cirozi nastaje kao posledica retencije vode i pozitivno korelira sa težinom portne hipertenzije [350].

Gledano sa prognostičkog aspekta, čak i bez osvrta na prisustvo komplikacije, u ovom slučaju SBP-a, a uvažavajući prediktivnu vrednost CTP-C skora, hiponatremije i hipoalbuminemije, koja prema našoj studiji karakteriše ovu grupu pacijenata, potpuno je jasno da je prognoza ozbiljna.

Svi pacijenti u ovoj grupi su statistički značajno duže boravili na bolničkom lečenju i statistički značajno duže u jedinici Intenzivne nege.

Iako su među obolelima od ove komplikacije ciroze dominirali pacijenti sa etiličnom etiologijom, nismo našli statistički značajnu razliku u oboljevanju među različitim etiološkim grupama.

Studija Lata-e i saradnika, međutim, poredeći učestalost pojavljivanja SBP-a između obolelih od etilične i ciroza virusnih etiologija, pokazuje da pacijenti sa etiličnom cirozom češće oboljevaju od ove komplikacije [467].

Populacija pacijenata koja boluje od etilične ciroze jetre specifična je po tome što relapsi etilizma u ovoj populaciji destabilizuju već vulnerabilnu i insuficijentnu jetru i uvode pacijenta u dekompenzovanu fazu ciroze, praćenu pojavom ascitesa. Pojava napetog ascitesa potencira nastanak spontanog bakterijskog peritonitisa u imunokompromitovanih etiličara.

Pojava ascitesa, čak i srednje obilnog je loš prognostički pokazatelj. Studija Samsouk-a i saradnika na veoma lep način pokazuje koliko je ascites uključen u prognozu u pacijenata sa terminalnom cirozom. Ova studija poredi prediktivnost MELD skora i MELD Na skora u

pogledu rizika od smrtnog ishoda i nezavisno od njih prati kako se, kao prediktor „ponaša“ srednja količina ascitesa dijagnostikovana u pacijenta. Studija nalazi da je prisustvo srednje količine ascitesa nezavisan i validan pokazatelj mortaliteta, isto toliko dobar koliko su dobri prediktori MELD skor i MELD Na skor. Baš zato, što skorovi iz grupe MELD, ne uključuju u kalkulaciju parametre povezane sa količinom ascitesa, i što je ova činjenica upravo, najčešće apostrofirana mana MELD skora, autori predlažu da se paralelno sa praćenjem ovih prognostičkih skorova prati i količina ascitesa. Udruživanjem ovih pokazatelja prognoze, smatraju, mogao bi se smanjiti mortalitet na Listi čekanja za trasnplataciju jetre [468].

Ovakvo povezivanje prediktora ishoda, kakvo citirana studija predlaže, kada se govori o skorovima iz MELD grupe, popravilo bi status pacijenata koji imaju niske vrednosti MELD skora, a značajan ascites. Razlozi leže u rizicima koji su povezani sa postojanjem, rekurencijom i refraktarnošću ascitesa. To je pre svega rizik od nastanka hepatorenalnog sindroma, čija je prognoza veoma pesimistička, i nastanka SBP-a koji je takođe povezan sa značajnim procentom letalnih ishoda u periodu od dvanaest meseci nakon pojavljivanja.

Naša studija je poredila prognostičke skorove u predikciji pojave SBP-a i to CTP, CTPcrea I i II, MELD, integrated MELD, updated MELD, MELD Na, MESO indeks i UKELD skor. Analizom ROC krivulje u odnosu na pojavu SBP-a, utvrdili smo da CTP skor ima najveću diskriminacionu sposobnost među poređenim skorovima ($AUC=0,804$; $p=0,004$). Skor karakteriše visoka senzitivnost (100%) ali niska specifičnost (55,3%).

Analiza rezultata ovog segmenta naše studije može se bazirati na prednostima CTP skora u odnosu na MELD skor u populaciji pacijenata sa ascitesom. Skor koji u sebi sadrži kalkulisanu količinu ascitesa, a to jeste CTP skor, pokazao se kao najbolji prediktor ovog stanja. Nije se pokazalo da je MELD skor dobar prediktor ovog stanja. Među skorovima MELD grupe, najboljim se pokazao integrated MELD skor.

Ovim i naša studija potvrđuje da je potrebno skorove iz MELD grupe, dopuniti podatkom o količini ascitesa, kako bi bili precizniji prediktori za stanja koja su povezana sa ascitesom i posledicama ascitesa.

Studija Zhang-a i saradnika, koja je obradila veću populaciju pacijenata nije našla nijedan skor koji bi bio ubedljiviji od drugih analiziranih u predikciji SBP-a ali ni drugih komplikacija terminalne ciroze. Studija potvrđuje samo da komplikacije u cirozi, pa i razmatrani SBP, nose veći rizik za smrtni ishod u pacijenata [435].

Prediktivni značaj MELD skora nalaze Desai i saradnici, istraživanjem usmerenim na pronalaženje skora koji je prediktivan u odnosu na nastanak perzistentnog bakterijskog peritonitisa nakon prve epizode SBP-a. Ova grupa autora publikuje da je MELD skor vrednosti

većih od 25, prediktivan za nastanak perzistentnog bakterijskog peritonitisa u pacijenata sa terminalnom cirozom jetre. Pored toga, saopštava da je mortalitet u populaciji pacijenata sa perzistentnim bakterijskim peritonitisom statistički značajno veći nego u pacijenata sa neperzistentnim peritonitisom [469].

Vredno je podsetiti se istraživanja koja potvrđuju da je MELD skor ipak veoma koristan prognostički skor u predikciji infekcija u cirotičnim pacijenata, nevezanih sa SBP-om [470].

Ispitivanje prediktivnosti prognostičkih skorova u odnosu na smrtni ishod, u pacijenata sa SPB-om u našoj studiji, pokazalo je superiornost CTP skora, CTP crea I i CTP crea II skora. Analizirali smo generalno preživljavanje pacijenata sa SPB-om i preživljavanje pacijenata u okrviru tri meseca.

U populaciji obolelih os SBP-a, verovatnoća smrtnog ishoda sa statističkom značajnošću ($p < 0,001$), je 3,72 puta veća u poređenju sa pacijentima koji ovu komplikaciju terminalne ciroze nemaju, ukoliko je u toku aktuelne hospitalizacije njihov CTP crea II skor veći od 11,50. Veoma blisku prediktivnu vrednost imaju i ostala dva skora iz CTP grupe. Bazični CTP skor pokazuje da je rizik od smrtnog ishoda u ispitivanoj komplikaciji 3,66 puta veću u pacijenata u kojih je vrednost ovog skora veća od 10,50. Među skorovima CTP grupe, takođe dobru prediktivnu vrednost ima CTP crea I skor koji pri graničnoj vrednosti od 10,50 ukazuje na 3 puta veću verovatnoću smrtnog ishoda u ispitivanoj grupi u poređenju sa pacijentima bez ove komplikacije. Razlike među skorovima iz CTP grupe su veoma male, skoro da nisu značajne niti teorijski, a ni praktično. Pokazalo se da su sva tri skora veoma dobri pokazatelji rizika od smrtnog ishoda u SPB-u.

Ako se u razmatranje uključe i prethodne analize iz naše studije o preživljavanju u pacijenata sa terminalnom cirozom jetre, u jednomesečnom, tromesečnom i šestomesečnom praćenju, koje pokazuju da je CTP crea II najbolji prediktor smrtnog ishoda, jasno je da u praćenju SBP-a treba kao najvalidniji koristiti ovaj skor. Ovaj skor bi obuhvatio sposobnosti predikcije opšteg mortaliteta, nevezano za komplikacije i mortaliteta od spontanog bakterijskog peritonitisa posebno.

Skorovi iz MELD grupe su se u našoj studiji pokazali kao slabiji prediktori smrtnog ishoda, ali se među njima kao najbliži statističkoj značajnosti odvajaju MESO indeks pri graničnoj vrednosti od 18,50. MESO indeks pripada grupi natrijumom modifikovanih MELD skorova, koji se u našoj studiji, takođe, pokazao kao dobar prediktor mortaliteta. Među skorovima modifikovanim natrijumom, nizak nivo serumskog natrijuma najdirektnije utiče na MESO indeks.

Kako je u populaciji obolelih od SBP-a, nivo serumskog natrijuma statistički značajno niži od populacije koja nema ovu komplikaciju terminalne ciroze, to se i MESO indeks ponaša inverzno nivou serumskog natrijuma. Ovo je, matematički gledano skor koji je naj-senzitivniji u odnosu na pad serumskog natrijuma. U skladu sa time, i uz činjenicu da je nemali broj kvalitetnih studija izdvojio serumski natrijum kao nezavisni prediktor mortaliteta, ovaj prognostički skor, izveden iz MELD skora treba testirati u budućnosti. On nosi dobru prediktivnost za kratkoročno preživljavanje izvedenu iz bazičnog MELD-a i kvalitet inkorporisane hiponatremije, koja je sama po sebi važna determinanta preživljavanja. Povezivanjem ovih parametara trebalo bi da se dobije na preciznosti u analizi predikcije svih stanja povezanih sa balansom serumskog natrijuma.

Na ulogu MELD skora u prognozi SBP-a ukazuje studija Tandon. Ova uloga mogla bi se posmatrati kao posredna, jer je MELD skor prediktivan za nastanak bubrežnog popuštanja nastalog i pored upotrebe intravenskih infuzija albumina u lečenju. Bubrežna insuficijencija je najčešći razlog za smrtni ishod u pacijenata sa SBP-om. Potencijalno velika korist od upotrebe MELD skora u ovoj populaciji pacijenata je u stratifikaciji rizika za smrtni ishod, koji bi omogućio da se u najrizičnijih, preduzme „step up“ u lečenju, a to je upotreba vazokonstriktornih lekova [471].

Proučavanje prognostičkih skorova u predikciji nastanka i prognozi pojedinih komplikacija ciroze je olakšala pristup pacijentima i na neki način, primenom matematičkih modela, pojednostavila procenu težine stanja. Ipak, iako se metodologija implementacije prognostičkih skorova kroz vreme razvijala, neki parametri koji su striktno klinički i rutinski, laboratorijski, potvrdili su svoj značaj u praksi, opstajući kao bitni pokazatelji prognoze.

U studiji Thanopoulou-ove i saradnika, upravo se pažnja usmerava na ove klinički najjednostavnije procenjive parametre prognoze. Studija podstiče na uvođenje dijagnostičke abdominalne paracenteze u dnevnu rutinsku praksu u svih pacijenata sa ascitesom, kako bi se asimptomatske forme bolesti dijagnostikovale ranije. Sa druge strane, kao značajni prognostički faktori u ovoj studiji pokazali su se: broj neutrofila u ascitesu, nivo serumskog bilirubina i stanje bubrežne funkcije na početku epizode SBP-a. Kao glavni pokazatelj prognoze u preživljavanju izdvojila se funkcija bubrega, a nivo rekurencije peritonitisa zavisio je od visine CTP-skora [472].

Ako sumiramo rezultate praćenja u jednomesečnom, tromesečnom i šestomesečnom preseku, možemo zaključiti da su u sva tri vremenska preseka prognostički najznačajniji CTP crea II skor a potom i CTP skor. Na njih se treba oslanjati u proceni kratkoročnog preživljavanja u pacijenata sa SBP-om.

Među skorovima iz MELD grupe za procenu preživljavanja najznačajniji je MESO indeks koji se pokazao i kao dobar prediktor smrtnog ishoda u oba praćena intervala-jedno-mesečnom i tromesečnom.

Studija iz 2012. koja je ispitala prediktore intrahospitalnog mortaliteta pacijenata sa SPB-om, nalazi da su najbolji prediktori mortaliteta serumski bilirubin, kreatinin a među prognostičkim skorovima studija izdvaja MELD skor i iMELD skor [473].

U našoj studiji MELD skor značajno zaostaje iza sve tri varijante CTP skora, a među skorovima iz MELD grupe najbolje karakteristike ima MESO indeks, a veoma bliske karakteristike ima MELD Na skor. Možemo zaključiti da među skorovima MELD grupe u pacijenata sa SBP-om dalje treba testirati, na većem broju uzoraka skorove remodelovane serumskim natrijumom.

6.3.6. Analiza validnosti prognostičkih skorova i pojedinih nezavisnih parametara u predikciji nastanka i prognozi hepatične kome

Hepatična encefalopatija je komplikacija terminalnog stadijuma hroničnog oboljenja jetre, koja predstavlja deo prirodnog toka ciroze jetre u terminalnom stadijumu. Smatra se, da praktično svaki pacijent oboleo od ciroze jetre, ima neki stepen hepatične encefalopatije, počevši od minimalne, za koju se smatra da je imaju svi pacijenti oboleli od ciroze, sve do težih formi HE i konačno hepatične kome. Nalaz hepatične encefalopatije u pacijenta, govori nam u prilog ozbiljne i uznapredovale jetrine bolesti. Pojava periodičnih i rekurentnih formi jeste jedna od mogućih formi dekompenzacije terminalne ciroze, i uz ascites, žuticu i edeme predstavlja čest razlog za hospitalizaciju pacijenata. Rekurentne epizode hepatične encefalopatije govore o prognozi obolelog. Prema saznanjima o uticaju hepatične encefalopatije na skraćanje preživljavanja, koja su nam dostupna, sa početkom manifestne hepatične encefalopatije preživljavanje pacijenta obolelog od ciroze se sa osam godina smanjuje na dve godine. Takođe, poznato je da se postojanje HE, kao i visokog serumskog bilirubina, niskih serumskih albumina i produženog protrombinskog vremena izdvajaju kao nezavisni prediktori smrtnog ishoda [362]. Poznavanje ovakvih prognostičkih stigmata za svaku komplikaciju pojedinačno, veoma je važno u toku praćenja pacijenata na Listi čekanja za transplantaciju jetre. Često je odluka veoma teška i potrebno je u nju utkati sve parametre koji doprinose formiranju definitivne odluke o prioritetnom recipijentu.

Studija Sanyal-a i saradnika pokazuje pozitivnu korelaciju između nastanka HE i visine MELD skora, ali i između stepena HE i smrtnog ishoda [474]. Ova studija je dosta

pomogla u razmatranju HE kao komplikacije kod potencijalnih recipijenata za transplantaciju jetre, obzirom da je MELD skor odlučujući u listiranju pacijenata, ali i u mnogim drugim segmentima praćenja pacijenata koji jesu u terminalnom stadijumu ciroze, a sam po sebi ne uključuje gradus HE.

U studiji koju smo sprovedi poredili smo prognostičke faktore i druge prediktore nastanka i ishoda hepatične kome u pacijenata sa terminalnim stadijumom hroničnog obojenja jetre. Ispitivana populacija obuhvatila je 24 pacijenta koja su primljena na hospitalno lečenje u hepatičnoj komi. Najveći broj pacijenata bili su pacijenti oboleli od etilične ciroze jetre, ali nije nađena statistički značajna razlika u odnosu na etiologiju. Takođe, pacijenti se nisu razlikovali ni po starosnoj dobi.

Pacijenti sa hepatičnom komom pripadali su populaciji najtežih pacijenata, i oni su prema kriterijumu CTP skora u 96% slučajeva pripadali CTP-C kategoriji. Pojava hepatične kome često je precipitirana nekim faktorom koji destabilizuje insuficijentnu jetru i uvodi pacijenta u stanje sa nekoliko komplikacija. Ovakva precipitirana encefalopatija bila je prisutna i u našj studiji. U 17,5% slučajeva, pacijenta je u hepatičnu komu uvelo varikozno krvarenje u 5% slučajeva infekcija-i to spontani bakterijski peritonitis. U 30% slučajeva pacijenti su imali udruženu hepatičnu komu i HRS, 5% pacijenata imalo je HRS udružen sa SPB i 2,5% slučajeva imali su kombinaciju variksnog krvarenja, hepatorenalnog sindroma i kome.

Među parametrima laboratorijske obrade, pacijenti u hepatičnoj komi imali su statistički značajno više vrednosti AST, gamaGT, ALP, ureje, kreatinina, bilirubina, INR-a protrombinskog vremena i signifikantno niže vrednosti serumskih albumina, serumskog natrijuma i ukupnih proteina. Takođe, pacijenti u hepatičnoj komi imali su statistički signifikantno niži broj trombocita.

Rezultati naše studije, pokazuju da su pacijenti u hepatičnoj komi, pored drugih pokazatelja stanja, gledano iz vizure biohemijskih pokazatelja kod obolelog, u veoma ozbiljnom stadijumu bolesti. Veliki broj parametara koji su u dosadašnjim istraživanjima pokazali značaj u predikciji loše prognoze, pojavljuju se udruženo u biohemijskom profilu ovih pacijenata. Obzirom da je studija analizirala samo pacijente u hepatičnoj komi, možemo uočiti da ovu populaciju pacijenata karakteriše i najveći broj narušenih biohemijskih parametara, od kojih su neki, od prognostičkih skorova nezavisni pokazatelji prognoze. Veoma slične zaključke daju Stewart i Malinchoc koji u svojoj studiji pokazuju pozitivnu korelaciju između nivoa težine HE i drugih indikatora težine bolesti u pacijenata sa teminalnom cirozom [475].

Faktori koji precipitiraju hepatičnu encefalopatiju su brojni. U neke od njih smo imali uvid u toku aktuelne hospitalizacije, ali neki precipitirajući faktori ostali su nepoznati u popu-

laciji naših ispitanika. Često i nemamo podatke o ekscesu u ishrani, uzimanju lekova, lekovitim preparata, redovnosti u uzimanju terapije i apstiniranju od alkohola, a svi ovi faktori mogu biti veoma bitni okidači hepatične encefalopatije i progresije do hepatične kome. Pacijente smo primali u stanju hepatične kome, često bez pratnje rodbine ili staratelja, pa nekada nismo imali čak ni heteroanamnestičke podatke o faktorima koji bi doprineli razvoju ove komplikacije. Naša studija je obrađivala dakle, samo populaciju pacijenata u hepatičnoj komi i bavila se prediktorima nastanka i ishoda u ovoj grupi pacijenata.

Istraživanje koje smo sprovedi pokazuje da je mortalitet od hepatične kome veoma visok. U periodu praćenja, preminulo je 91,7% pacijenata koji su bili lečeni od hepatične kome. Najveći broj njih - 91% preminuo je u prvoj hospitalizaciji realizovanoj zbog hepatične kome ili hepatične encefalopatije koja je progredirala do hepatične kome. Praktično, od 24 smrtna ishoda od hepatične kome, 22 su se desila u prvom mesecu praćenja. Jednomešечно preživljavanje pacijenata u hepatičnoj komi veoma je nisko i prema rezultatima naše studije ono iznosi 8%.

Bustamante i saradnici su u svojoj studiji publikovanoj 1999. godine analizirali prediktore preživljavanja u pacijenata sa HE. Za razliku od naše studije koja je analizirala samo hepatičnu komu, dakle HE gradus IV, ova studija je analizirala generalno pacijente sa HE. Kao prediktore loše prognoze u pacijenata sa hepatičnom encefalopatijom studija izdvaja nekoliko nezavisnih pokazatelja loše prognoze i to; muški pol, porast nivoa serumskog bilirubina, porast nivoa ALP, porast nivoa serumskog kalijuma, porast nivoa ureje u krvi, pad serumskih albumina i sniženo protrombinsko vreme. Autori zaključuju da je ova komplikacija terminalne ciroze povezana sa niskim preživljavanjem, naročito pacijenata sa HE gradusom III-IV. Generalno, jednogodišnje preživljavanje se kreće od 42% koliko prežive pacijenti bez loših prognostičkih pokazatelja, do 7% koliko prežive pacijenti koji uz HE gradus III-IV imaju i prisutne pokazatelje loše prognoze. Autori u zaključku preporučuju da sve pacijente nakon prve epizode HE treba obraditi za transplantaciju jetre [432].

Na visok mortalitet od HE upozorava i grupa španskih autora, koja 2013. godine analizira značaj lečenja infuzijama humanih albumina u popravljanju preživljavanja pacijenata sa HE. Kao najčešće razloge smrtnog ishoda u pacijenata sa HE, i u grupi koja je lečena albuminima i u grupi koja nije dobijala albumine, autori izdvajaju sepsu udruženu sa multiorganskim popuštanjem i gastrointestinalno krvarenje. Analizom dobijenih rezultata, autori nalaze da primena albumina nije uticala na popravljavanje stadijuma HE u toku hospitalizacije, ali je sumarno uticala na popravljavanje preživljavanja nakon hospitalizacije. Stoga, autori preporučuju lečenje svih pacijenata u encefalopatiji gradusa II-IV infuzijama humanih albu-

mina. Takođe, kao važan prediktor preživljavanja u ovoj studiji izdvojio se MELD skor, čija je visina korelirala sa preživljavanjem [476].

Naša studija je, takođe, pokazala da je hepatična koma komplikacija terminalne ciroze povezana sa veoma visokim mortalitetom. Fišerovim testom dokazali smo da postoji statistički značajna povezanost između hepatične kome i smrtnog ishoda. Takođe, pokazali smo da pacijenti u hepatičnoj komi imaju statistički značajno niže preživljavanje od svih ostalih pacijenata sa terminalnom cirozom uključenih u istraživanje.

Analizirajući prognostičke skorove, došli smo do rezultata da su u populaciji pacijenata sa hepatičnom komom svi poređeni skorovi imali veoma visoke vrednosti. Ove su vrednosti bile signifikantno veće ($p < 0,001$) od vrednosti skorova u populaciji pacijenata koja ovu komplikaciju nije imala.

Bezmalob svi pacijenti (95,8%) u komi, imali su CTP skor klase C. Analizirajući ROC krivulju u cilju da odredimo koji je to prognostički skor najbolji dijagnostički marker za pojavu hepatične kome, zaključili smo da svi poređeni skorovi imaju dobru diskriminacionu sposobnost ($AUC \geq 0,8$), izuzev MELD-Na skora. Međutim, najbolje karakteristike ima CTP skor na osnovu visoke senzitivnosti i visoke specifičnosti. Pacijenti na riziku od nastanka hepatične kome su oni čiji je CTP skor veći od 10,50.

Ako posmatramo vrednosti AUC u ROC analizi za sve prognostičke skorove iz grupe CTP skorova, oni su generalno bolji prediktori nastanka hepatične kome od prognostičkih skorova iz grupe MELD skorova. CTP crea II skor ima takođe veoma dobre karakteristike, približno kao CTP skor, ima potpuno istu senzitivnost ali manju specifičnost od bazičnog CTP skora.

Kada je u pitanju preživljavanje pacijenata sa hepatičnom komom, ono je u našoj studiji ograničeno na kratkoročno; jednomesečno, tromesečno i šestomesečno. U proceni preživljavanja u kratkoročnom periodu, u našoj studiji su se kao najbolji prediktori izdvojili iMELD i MELD skor. Oba ova skora su se pokazala i kao dobri pokazatelji mortaliteta u kratkoročnom periodu generalno, u populaciji pacijenata sa terminalnim stadijumom hroničnog oboljenja jetre, pored CTP crea II skora, koji se izdvojio kao najbolji u našem istraživanju. Integrated MELD skor pokazao se, takođe, i kao dobar dijagnostički marker pojave HRS-a u pacijenata sa terminalnom cirozom. Odmah iza ova dva skora, po kvalitetu se izdvaja i MESO indeks, čije su prediktivne vrednosti veoma bliske MELD skoru. Ovaj skor se u nekoliko segmenata naše studije pokazao kao značajan u analizi prognoze pacijenata sa terminalnom cirozom. Sigurno je da će biti potrebna dodatna istraživanja ovog skora na ve-

ćem uzorku, da bi se preciznije i egzaktnije pozicionirala uloga ovog skora u prognozi pacijenata sa terminalnom cirozom.

Može se zaključiti da među prognostičkim skorovima postoji razlika u prediktivnosti nastanka komplikacije i prediktivnosti smrtnog ishoda u populaciji pacijenata sa hepatičnom komom. Naši rezultati pokazuju, naime, da je za nastanak hepatične kome najbolji prediktor CTP skor ali da su u predikciji kratkoročnog preživljavanja najbolji iMELD i bazični MELD skor. Pri graničnim vrednostima iMELD skora od 40,50 pacijenti sa hepatičnom komom imaju 21 put veću šansu za smrtni ishod u okviru jednomesečnog praćenja, od pacijenata koji ovu komplikaciju nemaju. Kada je MELD skor u pitanju, možemo zaključiti da svi pacijenti sa MELD skorom većim od 23,50 koji su u hepatičnoj imaju oko 19 puta veću šansu za smrtni ishod u jednomesečnom praćenju. Prediktivna vrednost prognostičkih skorova razlikuje se između jednomesečnog i tromesečnog praćenja. Generalno za sve skorove koje smo testirali, u odnosu na prediktivnost smrtnog ishoda u pacijenata sa hepatičnom komom, važi da im se prediktivna sposobnost povećala za period od tri meseca. Jedini skor koji je zadržao isti kvalitet u predviđanju smrtnog ishoda za oba praćena perioda je MELD Na skor. Ovaj skor se sporije menjao kroz vreme i u odnosu na MESO indeks. Za ovu pojavu objašnjenja bi bila striktno matematička i povezana sa načinom kako su kreirane formule ovih skorova. Međutim, u proceni pacijenata sa HE ne možemo se oslanjati samo na prognostičke skorove.

U tom smislu, Stewart i saradnici pored toga što ukazuju na značaj MELD skora kao pokazatelja prognoze u pacijenata sa HE, u svom istraživanju podvlače i činjenicu da je HE, sama po sebi, nezavisna od MELD skora u predikciji prognoze [475].

Ovo se odnosi u prvom redu na pacijente sa HE gradusa II-IV, te ovaj stadijum encefalopatije treba objediniti sa visinom MELD skora, pre svega u razmatranju pozicije pacijenta na Listi za transplantaciju jetre. Na ovaj način, može se izbeći jedan od glavnih nedostataka MELD skora a to je neuključivanje parametrara hepatične encefalopatije u razmatranje statusa recipijenta.

Prema rezultatima naše studije, u proceni šestomesečnog preživljavanja najbolju prediktivnu vrednost imao je integrated MELD skor, dosta slično kao u periodima jednomesečnog i tromesečnog preživljavanja. Prediktivna vrednost ovog skora se zadržala u sva tri vremenska preseka, pa možemo preporučiti ovaj skor kao veoma kvalitetan za predikciju kratkoročnog preživljavanja od 1-6 meseci praćenja.

6.3.6.1. Prediktori udruženosti hepatične kome i hepatorealnog sindroma

Govoreći o faktorima koji precipitiraju nastanak HE uopšte i hepatične kome, kao njenog najtežeg oblika, govorili smo o značaju udruženosti komplikacija jetrine bolesti sa nastankom hepatične kome. U našoj studiji značajno je bilo primećivanje da se hepatična koma javila udružena sa HRS-om u značajnom broju slučajeva, koji su imali loš ishod.

U ispitivanoj populaciji pacijenata kombinacija hepatične kome i hepatorealnog sindroma javila se 12 puta, podjednako često kod muškaraca i žena, bez signifikantne razlike u odnosu na etiologiju. Pacijenti sa ove dve komplikacije udruženo su statistički značajno češće imali CTP skor klase C.

Poređenjem svih ispitivanih prognostičkih skorova u odnosu na nastanak kombinacije ove dve teške komplikacije terminalne ciroze, zaključujemo da su svi prognostički skorovi bili signifikantno viši u populaciji pacijenata sa ovim komplikacijama, u odnosu na pacijente koji ove dve komplikacije nisu imali.

Analizom ROC krivulje ispitivanih skorova kod pacijenata sa HRS-om i komom u odnosu na ostale pacijente, došli smo do zaključka da su najbolji dijagnostički markeri ovih stanja u formi udruženih dveju komplikacija, MESO indeks i iMELD skor (AUC 0,950 vs 0,949).

7. ZAKLJUČCI

1. Na rizik od smrtnog ishoda u pacijenata sa terminalnim stadijumom hroničnog oboljenja jetre ukazuju:
 - porast numeričkih vrednosti CTP skora, MELD skora, MESO indeksa i updated MELD skora.
 - porast MESO indeksa između dve hospitalizacije zbog dekompenzovane bolesti.
 - porast INR-a
2. Najbolju diskriminativnu sposobnost u odnosu na smrtni ishod ima CTP crea II skor pri vrednostima skora višim od 11,50. Tako da kod pacijenata koji imaju porast CTP skora, MELD skora, MESO indeksa updated MELD skora i INR-a, najveći rizik od smrtnog ishoda imaju pacijenti koji pored porasta navedenih parametara imaju i CTP crea II skor viši od 11,50.
3. Najbolji prediktor jednomesečnog i tromesečnog preživljavanja u pacijenata sa terminalnom cirozom je CTP crea II skor niži od 11,50.
4. Najbolji prediktori šestomesečnog preživljavanja u pacijenata sa terminalnom cirozom su:
 - MELD skor niži od 18,50
 - CTP crea II skor niži od 11,50.
5. Najsigurniji pokazatelj prisustva jedne ili više komplikacija terminalne ciroze je CTP skor ranga C.
6. Nijedan od poređenih prognostičkih skorova ne može se koristiti kao predviđajući u odnosu na epizodu krvarenja iz varikoziteta jednjaka.
7. Najbolji pokazatelji jednomesečnog preživljavanja nakon epizode krvarenja iz varikoziteta jednjaka su:
 - CTP skor niži od 10,50
 - CTP crea I skor niži od 10,50
 - CTP crea II skor niži od 11,50

8. Nijedan od poređenih skorova nije dobar prognostički marker tromesečnog i šestomesečnog preživljavanja u pacijenata nakon epizode krvarenja iz varikoziteta jednjaka.
9. Najbolji pokazatelj rizika od nastanka hepatorenalnog sindroma je integrated MELD skor.
10. Najbolji prediktori preživljavanja u jednomesečnom, tromesečnom i šestomesečnom praćenju pacijenata nakon hospitalizacije zbog hepatorenalnog sindroma su:
 - MELD skor niži od 23,50
 - MESO indeks niže od 18,50.
11. Najbolji prediktori smrtnog ishoda u pacijenata sa spontanom bakterijskim peritonitisom su:
 - CTP skor viši od 10,50
 - CTP crea I skor viši od 10,50
 - CTP crea II skor viši od 11,50.
12. Najbolji dijagnostički marker pojave hepatičke kome je CTP skor.
13. Najbolji pokazatelj jednomesečnog, tromesečnog i šestomesečnog preživljavanja u pacijenata sa hepatičnom komom je:
 - integrated MELD skor niži od 40,50.
14. Novi prognostički skorovi, nastali remodelovanjem bazičnih, doprinose poboljšanju predviđanja prognoze u pacijenata sa analiziranim komplikacijama.
15. Testirani prognostički skorovi mogu se upotrebiti u preciznijem selektovanju prioritnog recipijenta na listi za transplantaciju jetre, što doprinosi smanjenju mortaliteta na listi.

8. LITERATURA

1. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature, and classification. **Bull World Health Organ.** 1977;55(4): 521-40.
2. Miyoshi H, Rust C, Roberts PJ, Burgart LJ, Gores GJ. Hepatocyte apoptosis after bile duct ligation in the mouse involves Fas. **Gastroenterology.** 1999;117(3):669-77.
3. Patel T, Roberts LR, Jones BA, Gores GJ. Dysregulation of apoptosis as a mechanism of liver disease: an overview. **Semin Liver Dis.** 1998;18(2):105-14.
4. Ribeiro PS, Cortez-Pinto H, Solá S, Castro RE, Ramalho RM, Baptista A, Moura MC, Camilo ME, Rodrigues CM. Hepatocyte apoptosis, expression of death receptors, and activation of NF-kappaB in the liver of nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis patients. **Am J Gastroenterol.** 2004;99(9):1708-17.
5. Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, Taniai M, Burgart LJ, Lindor KD, Gores GJ. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. **Gastroenterology.** 2003;125(2):437-43.
6. Patel T, Steer CJ, Gores GJ. Apoptosis and the liver: a mechanism of disease, growth regulation and carcinogenesis. **Hepatology.** 1999;30:811-5.
7. Canbay A, Taimr P, Torok N, Higuchi H, Friedman S, Gores GJ. Apoptotic body engulfment by a human stellate cell line is profibrogenic. **Lab Invest.** 2003;83(5):655-63.
8. Raksawan Poonkhum, Wisuit Pradidarcheep, Somneuk Nilbu-Nga, Suwadee Chaunchaiyakul. Distribution of hepatic miofibroblasts and type I and III collagen in rat liver cirrhosis induced by Thioacetamide. **Int J Morphol.** 2011;29(2):501-8.
9. Parola M, Pinzani M. Hepatic wound repair. **Fibrogenesis Tissue Repair.** 2009;2(1):4.
10. Parola M, Marra F, Pinzani M. Myofibroblast - like cells and liver fibrogenesis: emerging concepts in a rapidly moving scenario. **Mol Asp Med.** 2008;29:58-66.
11. Friedman SL. The hepatic stellate cell. New York, Thieme; 2001.
12. Bonacchi A, Petrai I, Defranco RM, Lazzeri E, Annunziato F, Efsen E, Cosmi L, Romagnani P, Milani S, Failli P, Batignani G, Liotta F, Laffi G, Pinzani M, Gentilini P, Marra F. The chemokine CCL21 modulates lymphocyte recruitment and fibrosis in chronic hepatitis C. **Gastroenterology.** 2003;125:1060-76.
13. Jarnagin WR, Rockey DC, Koteliansky VE, Wang SS, Bissell DM. Expression of variant fibronectins in wound healing: cellular source and biological activity of the EIIIA segment in rat hepatic fibrogenesis. **J Cell Biol.** 1994;127(6 Pt 2):2037-48.
14. LeCouter J, Moritz DR, Li B, Phillips GL, Liang XH, Gerber HP, Hillan KJ, Ferrara N. Angiogenesis-independent endothelial protection of liver: role of VEGFR-1. **Science.** 2003;299: 890-3.
15. Olaso E, Salado C, Egilegor E, Gutierrez V, Santisteban A, Sancho-Bru P, Friedman SL, Vidal-Vanaclocha F. Proangiogenic role of tumor-activated hepatic stellate cells in experimental melanoma metastasis. **Hepatology.** 2003;37:674-85.
16. Marra F. Chemokines in liver inflammation and fibrosis. **Front Biosci.** 2002;7:d1899-914.
17. Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Hicklin DJ, Wu Y, Yanase K, Namisaki T, Yamazaki M, Tsujinoue H, Imazu H, Masaki T, Fukui H. Vascular endothelial growth factor and receptor interaction is a prerequisite for murine hepatic fibrogenesis. **Gut.** 2003;52:1347-54.
18. Ankoma-Sey V, Wang Y, Dai. Hypoxic stimulation of vascular endothelial growth factor expression in activated rat hepatic stellate cells. **Hepatology.** 2000;31:141-8.
19. Parola M, Robino G. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. **J Hepatol.** 2001;35 :297-306.

20. Canbay A, Feldstein AE, Higuchi H, Werneburg N, Grambihler A, Bronk SF, Gores GJ. Kupffer cell engulfment of apoptotic bodies stimulates death ligand and cytokine expression. *Hepatology*. 2003;38:1188-98.
21. Bachem MG, Melchior R, Gressner AM. The role of thrombocytes in liver fibrogenesis: effects of platelet lysate and thrombocytederived growth factors on the mitogenic activity and glycosaminoglycan synthesis of cultured rat liver fat storing cells. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1989;27:555-65.
22. Gressner AM, Weiskirchen R, Breitkopf K, Dooley S. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis. *Front Biosci*. 2002;7:d793-807.
23. Marek B, Kajdaniuk D, Mazurek U, Janczewska-Kazek E, Kos-Kudla B, Strzalka B, Fila A, Niedziolka D, Beniowski M, Ostrowska Z, Borgiel-Marek H, Kajdaniuk J, Sieminska L, Nowak M, Wilczok T, Pakula D, Filipczyk P. TGF-beta1 mRNA expression in liver biopsy specimens and TGF-beta1 serum levels in patients with chronic hepatitis C before and after antiviral therapy. *J Clin Pharm Ther*. 2005;30:271-7.
24. Tsukada S, Westwick JK, Ikejima K, Sato N, Rippe RA. SMAD and p38 MAPK signaling pathways independently regulate alpha1(I) collagen gene expression in unstimulated and transforming growth factorbeta- stimulated hepatic stellate cells. *J Biol Chem*. 2005;280:10055-64.
25. Bonacchi A, Romagnani P, Romanelli RG, Efsen E, Annunziato F, Lasagni L, Francalanci M, Serio M, Laffi G, Pinzani M, Gentilini P, Marra F. Signal transduction by the chemokine receptor CXCR3: activation of Ras/ERK, Src, and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt controls cell migration and proliferation in human vascular pericytes. *J Biol Chem*. 2001;276:9945-54.
26. Dooley S, Hamzavi J, Breitkopf K, Wiercinska E, Said HM, Lorenzen J, Ten Dijke P, Gressner AM. Smad7 prevents activation of hepatic stellate cells and liver fibrosis in rats. *Gastroenterology*. 2003;125:178-91.
27. Galli A, Svegliati-Baroni G, Ceni E, Milani S, Ridolfi F, Salzano R, Tarocchi M, Grappone C, Pellegrini G, Benedetti A, Surrenti C, Casini A. Oxidative stress stimulates proliferation and invasiveness of hepatic stellate cells via a MMP2-mediated mechanism. *Hepatology*. 2005;41:1074-84.
28. Whalen R, Rockey DC, Friedman SL, Boyer TD. Activation of rat hepatic stellate cells leads to loss of glutathione S-transferases and their enzymatic activity against products of oxidative stress. *Hepatology*. 1999;30:927-33.
29. George J, Pera N, Phung N, Leclercq I, Yun Hou J, Farrell G. Lipid peroxidation, stellate cell activation and hepatic fibrogenesis in a rat model of chronic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2003;39:756-64.
30. MacDonald GA, Bridle KR, Ward PJ, Walker NI, Houghlum K, George DK, Smith JL, Powell LW, Crawford DH, Ramm GA. Lipid peroxidation in hepatic steatosis in humans is associated with hepatic fibrosis and occurs predominately in acinar zone 3. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16:599-606.
31. Carmiel-Haggai M, Cederbaum AI, Nieto N. A high-fat diet leads to the progression of non-alcoholic fatty liver disease in obese rats. *FASEB*. 2005;19(1):136-8.
32. Rachfal AW, Brigstock DR. Connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in hepatic fibrosis. *Hepatol Res*. 2003;26:1-9.
33. Gao R, Brigstock DR. Low density lipoprotein receptor related protein (LRP) is a heparin-dependent adhesion receptor for connective tissue growth factor (CTGF) in rat activated hepatic stellate cells. *Hepatol Res*. 2003;27:214-20.
34. Housset C, Rockey DC, Bissel DM. Endothelin receptors in rat liver: lipocytes as a contractile target for endothelin 1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90:9266-70.
35. Kim WR, Gores GJ, Benson JT, Therneau TM, Melton LJ 3rd. Mortality and hospital utilization for hepatocellular carcinoma in the United States. *Gastroenterology*. 2005;129 (2):486-93.
36. Gawrieh S, Papouchado BG, Burgart LJ, Kobayashi S, Charlton MR, Gores GJ. Early hepatic stellate cell activation predicts severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005;11:1207-13.

37. Carpio G, Morini S, Ginanni Corradini S, Franchitto A, Merli M, Siciliano M, Gentili F, Onetti Muda A, Berloco P, Rossi M, Attili AF, Gaudio E. Alpha-SMA expression in hepatic stellate cells and quantitative analysis of hepatic fibrosis in cirrhosis and in recurrent chronic hepatitis after liver transplantation. *Dig Liver Dis.* 2005;37:349-356.
38. Russo MW, Firpi RJ, Nelson DR, Schoonhoven R, Shrestha R, Fried MW. Early hepatic stellate cell activation is associated with advanced fibrosis after liver transplantation in recipients with hepatitis C. *Liver Transpl.* 2005;11:1235-41.
39. Dranoff GA, Wells RG. Portal fibroblasts: underappreciated mediators of biliary fibrosis. *Hepatology.* 2010;51:1434-44.
40. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology.* 2008b;134:1655-69.
41. Henderson NC, Forbes SJ. Hepatic fibrogenesis: from within and outwith. *Toxicology.* 2008; 254:130-5.
42. Kallis YN, Alison MR, Forbes SJ. Bone marrow stem cells and liver diseases. *Gut.* 2007;56: 716-24.
43. Russo FP, Alison MR, Bigger, BW, Amofah E, Florou A, Amin F, Bou-Gharios, G, Jeffery R, Iredale JP, Forbes SJ. The bone marrow functionally contributes to liver fibrosis. *Gastroenterology.* 2006;130:1807-21.
44. Valfrè di Bonzo L, Ferrero I, Cravanzola C, Mareschi K, Rustichelli D, Novo E, Sanavio F, Cannito S, Zamara E, Bertero M, Davit A, Francica S, Novelli F, Colombatto S, Fagioli F, Parola, M. Human mesenchymal stem cells as at wo-edged sword in hepatic regenerative medicine: engraftment and hepatocyte differentiation versus profibrogenic potential. *Gut.* 2008;57:223-31.
45. Kisseleva T, Uchinami H, Feirt N, Quintana-Bustamante O, Segovia JC, Schwabe RF, Brenner DA. Bone marrow-derived fibrocytes participate in pathogenesis of liver fibrosis. *J Hepatol.* 2006;45:429-38.
46. Benyon RC, Arthur MJ. Extracellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis.* 2001;21(3):373-84.
47. Li J, Rosman AS, Leo MA, Nagai Y, Lieber CS. Tissue inhibitor of metalloproteinase is increased in the serum of precirrhotic and cirrhotic alcoholic patients and can serve as a marker of fibrosis. *Hepatology.* 1994;19:1418-23.
48. Duffield JS, Forbes SJ, Constandinou CM, Clay S, Partolina M, Vuthoori S, Wu S, Lang R, Iredale JP. Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair. *J Clin Invest.* 2005;115(1):56-65.
49. Cooper RA, Arner EC, Wiley JS, Shattil SJ. Modification of red cell membrane structure by cholesterol-rich lipid dispersions: a model for the primary spur cell defect. *J Clin Invest.* 1975;55:115-26.
50. Okuda K. Discovery of vitamin B12 in the liver and its absorption factor in the stomach: a historical review. *J Gastroenterol Hepatol.* 1999;14:301-8.
51. Pitcher CS, Williams R. Reduced red cell survival in jaundice and its relation to abnormal glutathione metabolism. *Clin Sci.* 1963;24:239.
52. De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, Ayi K, Brugnara C, Manzato F, Noventa F, Stanzial AM, Solero P, Corrocher R. Hemolytic anaemia induced by ribavarin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology.* 2000; 31:997-1004.
53. Dzik WH, Jenkins RL. Renal failure from ABO haemolysis due to anti-A of graft origin following liver transplantation. *Transfusion.* 1987;27:550.
54. Brown KE, Tisdale J, Barrett AJ, Dunbar CE, Young NS. Hepatitis-associated aplastic anaemia. *N Engl J Med.* 1997;336:1059-64.
55. Goss JA, Schiller GJ, Martin P, Seu P, Stribling R, McDiarmid SV, Shackleton CR, Markowitz JS, Nuesse BJ, Goldstein LI, Busuttil RW. Aplastic anaemia complicating orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 1997;26:865-9.
56. Goulis J, Chau TN, Jordan S, Mehta AB, Watkinson A, Rolles K, Burroughs AK. Thrombopoietin concentrations are low in patients with cirrhosis and thrombocytopenia and are restored after orthotopic liver transplantation. *Gut.* 1999;44:754-8.

57. Gschwantler M, Vavrik J, Gebauer A, Kriwanek S, Schrutka-Kölbl C, Fleischer J, Madani B, Brownstone E, Tscholakoff D, Weiss W. Course of platelet counts in cirrhotic patients after implantation of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt-a prospective controlled study. *J Hepatol.* 1999;30:254-9.
58. Peck-Radosavljevic M, Zacherl J, Wichlas M, Sims P, Meng YG, Panzer S, Lipinski E, Steininger R, Mühlbacher F, Pidlich J, Gangl A. Thrombopoietic cytokines and reversal of thrombocytopenia after liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11:151-6.
59. Stiegler G, Stohlawetz P, Peck-Radosavljevic M, Jilma B, Pidlich J, Wichlas M, Höcker P, Panzer S. Direct evidence for an increase in thrombopoiesis after liver transplantation. *Eur J Clin Invest.* 1998;28:755-9.
60. Sanjo A, Sato J, Ohnishi A, Maruno J, Fukata M, Suzuki N. Role of elevated platelet associated immunoglobulin G and hypersplenism in thrombocytopenia of chronic liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18(6):638-44.
61. Rios R, Sangro B, Herrero I, Quiroga J, Prieto J. The role of thrombopoietin in the thrombocytopenia of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(6):1311-16.
62. Narita R, Asami H, Abe S, Nakamura H, Tabaru A, Yoshikawa I, Yamada S, Otsuki M. Idiopathic thrombocytopenic purpura with acute hepatitis C viral infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18(4):462-3.
63. Balaguer F, Fernández J, Lozano M, Miquel R, Mas A. Cocaine-induced acute hepatitis and thrombotic microangiopathy. *JAMA.* 2005;293(7):797-8.
64. Giannini E, Botta F, Borro P, Malfatti F, Fumagalli A, Testa E, Podestà E, Chiarbonello B, Polegato S, Mamone M, Testa R. Relationship between thrombopoietin serum levels and liver function in patients with chronic liver disease related to hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(11):2516-20.
65. Mammen EF. Coagulation defects in liver disease. *Med Clin North Am.* 1994;78(3):545-54.
66. Kerr R. New insights into haemostasis in liver failure. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003; 14 (Suppl 1):S43-45.
67. Pereira SP, Rowbotham D, Fitt S, Shearer MJ, Wendon J, Williams R. Pharmacokinetics and efficacy of oral versus intravenous mixed-micellar phylloquinone (vitamin K1) in severe acute liver disease. *J Hepatol.* 2005;42(3):365-70.
68. Kaul VV, Munoz SJ. Coagulopathy of liver disease. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2000;3(6):433-8.
69. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, Thomas D, Yates S, Williamson LM; British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force.. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol.* 2004;126(1):11-28.
70. Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. British Society of Gastroenterology. *Gut.* 1999;45(Suppl 4): IV1-IV11.
71. Sue M, Caldwell SH, Dickson RC, Macalindong C, Rourke RM, Charles C, Doobay R, Cambridge SL, Barritt AS, McCallum RW. Variation between centers in technique and guidelines for liver biopsy. *Liver.* 1996;16(4):267-70.
72. Hu KQ, Yu AS, Tiyyagura L, Redeker AG, Reynolds TB. Hyperfibrinolytic activity in hospitalized cirrhotic patients in a referral liver unit. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(5):1581-6.
73. Kahl BS, Schwartz BS, Mosher DF. Profound imbalance of pro-fibrinolytic and anti-fibrinolytic factors (tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1) and severe bleeding diathesis in a patient with cirrhosis: correction by liver transplantation. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003;14(8):741-4.
74. Ejlersen E, Melsen T, Ingerslev J, Andreasen RB, Vilstrup H. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) acutely normalizes prothrombin time in patients with cirrhosis during bleeding from oesophageal varices. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36(10):1081-5.
75. Kuter DJ, Begley CG. Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies. *Blood.* 2002;100(10):3457-69.
76. Vucelić B. Gastroenterologija i hepatologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2002:1274-7.
77. Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2000;31:1005.

78. Prince M, Chetwynd A, Newman W, Metcalf JV, James OF. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. **Gastroenterology**. 2002;123:1044-51.
79. Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Fisher LD, Langworthy A. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. **Hepatology**. 1989;10:1-7.
80. Shapiro JM, Smith H, Schaffner F. Serum bilirubin: a prognostic factor in primary biliary cirrhosis. **Gut**. 1979;20:137-40.
81. Sylvestre PB, Batts KP, Burgart LJ, Poterucha JJ, Wiesner RH. Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation: histologic estimate of incidence and natural history. **Liver Transplant**. 2003;9:1086-93.
82. Porayko MK, Wiesner RH, LaRusso NF, Ludwig J, MacCarty RL, Steiner BL, Twomey CK, Zinsmeister AR. Patients with asymptomatic primary sclerosing cholangitis frequently have progressive disease. **Gastroenterology**. 1990;98:1594-602.
83. Helzberg JH, Petersen JM, Boyer JL. Improved survival with primary sclerosing cholangitis. A review of clinicopathologic features and comparison of symptomatic and asymptomatic patients. **Gastroenterology**. 1987;92(6):1869-75.
84. Schrupf E, Abdelnoor M, Fausa O, Elgjo K, Jenssen E, Kolmannskog F. Risk factors in primary sclerosin cholangitis. **J Hepatol**. 1994;21:1061-6.
85. Broomé U, Olsson R, Lööf L, Bodemar G, Hultcrantz R, Danielsson A, Prytz H, Sandberg-Gertzén H, Wallerstedt S, Lindberg G. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. **Gut**. 1996;38:610-15.
86. Seaberg EC, Belle SH, Beringer KC, Schivins JL, Detre KM. Liver transplantation in the United States from 1987-1998: updated results from the Pitt- UNOS Liver Transplant Registry. **Clin Transpl**. 1998;17-37.
87. Ben-Ari Z, Czaja AJ. Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. **Gut**. 2001;49:589-94.
88. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis after liver transplantation and other lessons of self-intolerance. **Liver Transpl**. 2002;8:505-13.
89. Heneghan MA, Portmann BC, Norris SM, Williams R, Muiesan P, Rela M, Heaton ND, O'Grady JG. Graft dysfunction mimicking autoimmune hepatitis following liver transplantation in adults. **Hepatology**. 2001;34:464-70.
90. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. **Am J Gastroenterol**. 2010;105(1):14-32.
91. Crabb DW. Pathogenesis of alcoholic liver disease: newer mechanisms of injury. **Keio J Med**. 1999;48(4):184-8.
92. Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. **Lancet**. 1995;346(8981):987-90.
93. Wiesner RH, Lombardero M, Lake JR, Everhart J, Detre KM. Liver transplantation for end-stage alcoholic liver disease: an assessment of outcomes. **Liver Transpl Surg**. 1997;3:231-9.
94. Belle SH, Beringer KC, Detre KM. Liver transplantation for alcoholic liver disease in the United States: 1988 to 1995. **Liver Transpl Surg**. 1997;3:212.
95. Watt KD, McCashland TM. Transplantation in the alcoholic patient. **Semin Liver Dis**. 2004;24(3):249-55.
96. Loudianos G, Gitlin JD. Wilson's disease. **Semin Liver Dis**. 2000;20:353-64.
97. Scott J, Gollan JL, Samourian S, Sherlock S. Wilson's disease, presenting as chronic active hepatitis. **Gastroenterology**. 1978;74(4):645-51.
98. Nazer H, Ede RJ, Mowat AP, Williams R. Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index. **Gut**. 1986;27:1377-81.
99. Dhawan A, D'Silva P, Taylor RM, Cheeseman P, Katsiyiannakis E, Baker AJ. Wilson's disease in children: predictors of outcome. Thirty years experience at King's College hospital. **J Hepatol**. 2000;32(suppl. 2):136.
100. Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome. **Hepatology**. 1994;19:583-7.
101. Bacon BR, Joseph H. Sheldon and hereditary hemochromatosis. Historical highlights. **J Lab Clin Med**. 1989;113:761-2.

102. Pippard MJ. Secondary iron overload. In: Iron metabolism in health and disease. (eds. Brock JH, Halliday JW, Pippard MJ, Powel LW), Saunders, Philadelphia, 1994;271.
103. Bacon BR, Sadiq SA. Hereditary hemochromatosis: Presentation and diagnosis in the 1990s. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:784-9.
104. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med*. 1985;313:1256-62.
105. Brandhagen DJ, Alvarez W, Therneau TM, Kruckeberg KE, Thibodeau SN, Ludwig J, Porayko MK. Iron overload in cirrhosis-HFE genotypes and outcome after liver transplantation. *Hepatology*. 2000;31(2):456-60.
106. Sikuler E, Groszman RJ. Interaction of flow and resistance in maintenance of portal hypertension in rat model. *Am J Physiol*. 1986;250:G205-G212.
107. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, Greig P, Heathcote EJ, Levy G. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology*. 1995;21:1238-47.
108. Zhang JX, Pegoli W Jr, Clemens MG. Endothelin-1 induces direct constriction of hepatic sinusoids. *Am J Physiol*. 1994;266(4Pt 1):G624-32.
109. Mittal MK, Gupta TK, Lee FY, Sieber CC, Groszmann RJ. Nitric oxide modulates hepatic vascular tone in normal rat liver. *Am J Physiol*. 1994;284:G416-G422.
110. Gupta TK, Tournier M, Chung MK, Groszmann RJ. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology*. 1998;28:926-31.
111. Rockey DC, Chung JJ. Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterology*. 1998;114:344-51.
112. Shah V, Toruner M, Haddad F, Cadelina G, Papapetropoulos A, Choo K, Sessa WC, Groszmann RJ. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with anchored caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology*. 1999;117:1222-8.
113. Bellis L, Berzigotti A, Abraldes JG, Moitinho E, García-Pagán JC, Bosch J, Rodés J. Low doses of isosorbide mononitrate attenuate the postprandial increase in portal pressure in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2003;37:378-84.
114. Van de Casteele, Omasta A, Janssens S, Roskams T, Desmet V, Nevens F, Fevery J. In vivo gene transfer of endothelial nitric oxide synthase decreases portal pressure in anesthetized carbon tetrachloride cirrhotic rats. *Gut*. 2002;51:440-5.
115. Loureiro-Silva MR, Cadelina GW, Iwakiri Y, Groszmann RJ. A liver specific nitric oxide donor improves the intra-hepatic vascular response to both portal blood flow increase and methoxamine in cirrhotic rats. *J Hepatol*. 2003;39:940-6.
116. Morales-Ruiz M, Cejudo-Martín P, Fernández-Varo G, Tugues S, Ros J, Angeli P, Rivera F, Arroyo V, Rodés J, Sessa WC, Jiménez W. Transduction of the liver with activated Akt normalizes portal pressure in cirrhotic rats. *Gastroenterology*. 2003;125:522-31.
117. Dudenhofer AA, Loureiro-Silva MR, Cadelina GW, Gupta T, Groszmann RJ. Bioactivation of nitroglycerin and vasomotor response to nitric oxide are impaired in cirrhotic rat livers. *Hepatology*. 2002;36:381-5.
118. Van De Casteele M, Van Pelt JF, Nevens F, Fevery J, Reichen J. Low NO bioavailability in CCl4 cirrhotic rat livers might result from low NO synthesis combined with decreased superoxide dismutase activity allowing superoxide-mediated NO breakdown: A comparison of two portal hypertensive rat models with healthy controls. *Comp Hepatol*. 2003;2(1):2.
119. Loureiro-Silva MR, Iwakiri Y, Abraldes JG, Haq O, Groszmann RJ. Increased phosphodiesterase-5 expression is involved in the decreased vasodilator response to nitric oxide in cirrhotic rat livers. *J Hepatol*. 2006;44:886-93.
120. Makino N, Suematsu M, Sugiura Y, Morikawa H, Shiomi S, Goda N, Sano T, Nimura Y, Sugimachi K, Ishimura Y. Altered expression of heme oxygenase-1 in the livers of patients with portal hypertensive diseases. *Hepatology*. 2001;33:32-42.
121. Grapuera M, Garcia-Pagan JC, Totos E, Claria J, Massaguer A, Bosch J, Rodés J. 5-lipoxygenase inhibition reduces intrahepatic vascular resistance of cirrhotic rat livers: a possible role of cysteinyl-leukotrienes. *Gastroenterology*. 2002;122:387-93.

122. Grapuera M, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG, Peralta C, Bragulat M, Corominola H, Bosch J, Rodés J. Cyclooxygenase-derived products modulate the increased intrahepatic resistance of cirrhotic rat livers. *Hepatology*. 2003;37:172-81.
123. Fernandez M, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. *Gastroenterology*. 2004;126:886-94.
124. Sieber CC, Sumanovski LT, Stumm M, van der Kooij M, Battegay E. In vivo angiogenesis in normal and portal hypertensive rats: role of basic fibroblast growth factor and nitric oxide. *J Hepatol*. 2001;34:644-50.
125. Chan CC, Wang SS, Lee FY, Chang FY, Lin HC, Chu CJ, Chen CT, Huang HC, Lee SD. Endothelin-1 induces vasoconstriction on portal-systemic collaterals of portal hypertensive rats. *Hepatology*. 2001;33:816-20.
126. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation in chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl. 1):S121-131.
127. Wiest R, Tsai MH, Groszmann RJ. Octreotide potentiates PKC-dependent vasoconstrictors in portal-hypertensive and control rats. *Gastroenterology*. 2001;120:975-83.
128. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role of nitric oxide? *Lancet*. 1991;337(8744):776-8.
129. Hori N, Wiest R, Groszmann RJ. Enhanced release of nitric oxide in response to changes in flow and shear stress in the superior mesenteric arteries of portal hypertensive rats. *Hepatology*. 1998;28:1467-73.
130. Iwakiri Y, Cadelina G, Sessa WC, Groszmann RJ. Mice with targeted deletion of eNOS develop hyperdynamic circulation associated with portal hypertension. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;283:G1074-81.
131. Potenza MA, Botrugno OA, De Salvia MA, Lerro G, Nacci C, Marasciulo FL, Andriantsitohaina R, Mitolo-Chieppa D. Endothelial COX-1 and -2 differentially affect reactivity of MVB in portal hypertensive rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;283:G587-94.
132. Fernández M, García-Pagán JC, Casadevall M, Mourelle MI, Piqué JM, Bosch J, Rodés J. Acute and chronic cyclooxygenase blockade in portal hypertensive rats. Influence on nitric oxide biosynthesis. *Gastroenterology*. 1996;110:1529-35.
133. McIndoe AH. Vascular lesions of portal cirrhosis. *Arch Path*. 1928;5:23-42.
134. Kitano S, Terblanche J, Kahn D, Bornman PC. Venous anatomy of the lower oesophagus in portal hypertension: practical implications. *Br J Surg*. 1986;73:525-31.
135. Bernar C, Davis JS, Riggs S, Davis JS. Diagnostic probabilities in patients with conspicuous ascites. *Arch Intern Med*. 1964;113:687-90.
136. Lawson JD, Weissbein AS. The puddle sign—an aid in the diagnosis of minimal ascites. *N Engl J Med*. 1959;260(13):652-4.
137. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, Angeli P, Porayko M, Moreau R, Garcia-Tsao G, Jimenez W, Planas R, Arroyo V. The management of ascites in cirrhotic report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003;38(1):258-66.
138. Fernandez-Esparrach G, Sanchez-Fueyo A, Gines P, Uriz J, Quinto L, Ventura P.-J, Cardenas A, Guevara M, Sort P, Jimenez W, Bataller R, Arroyo V, Rodes J. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol*. 2001;34:46-52.
139. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med*. 1992;117:215-20.
140. Wilson JA, Suguitan EA, Cassidy WA, Parker RH, Chan CH. Characteristics of ascitic fluid in the alcoholic cirrhotic. *Dig Dis Sci*. 1979;24(8):645-8.
141. Barmeir S, Lerner E, Conn HO. Analysis of ascitic fluid in cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1979;24:136-44.
142. Conn HO, Fessel JM. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis—variations on a theme. *Medicine* 1971;50:161-97.
143. Hoefs JC, Runyon B. Spontaneous bacterial peritonitis. *Disease-A-Month*. 1985;31:1-48.

144. Stassen WN, McCullough AJ, Bacon BR, Gutnik SH, Wadiwala IM, McLaren C, Kalhan SC, Tavill AS. Immediate diagnostic criteria for bacterial infection of ascitic fluid - evaluation of ascitic fluid polymorphonuclear leukocyte count, Ph, and lactate concentration, alone and in combination. **Gastroenterology**. 1986;90:1247-54.
145. Buø L, Karlsrud TS, Dyrhaug G, Bell H, Engström L, Johansen HT, Aasen AO. The fibrinolytic system in human ascites. **Scand J Gastroenterol**. 1995;30:1101-7.
146. Wilkinson SP, Davidson AR, Henderson J, Williams R. Ascites reinfusion using rhodiascit apparatus-clinical experience and coagulation abnormalities. **Postgrad Med J**. 1975;51:583-7.
147. Leveen HH, Ahmed N, Hutto RB, LeVeen EG. Coagulopathy post peritoneovenous shunt. **Ann Surg**. 1987;205:305-11.
148. Cejudo-Martín P, Ros J, Navasa M, Fernández J, Fernández-Varo G, Ruiz-del-Arbol L, Rivera F, Arroyo V, Rodés J, Jiménez W. Increased production of vascular endothelial growth factor in peritoneal macrophages of cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. **Hepatology**. 2001;34(3):184A.
149. Witte MH, Witte CL, Dumont AE. Estimated net transcapillary water and protein flux in the liver and intestine of patients with portal-hypertension from hepatic cirrhosis. **Gastroenterology**. 1981;80:265-72.
150. Laine GA, Hall JT, Laine SH, Granger J. Trans-sinusoidal fluid dynamics in canine liver during venous hypertension. **Circ Res**. 1979;45(3):317-23.
151. Greenway CV, Lauth WW. Effects of hepatic venous pressure on transsinusoidal fluid transfer in liver of anesthetized cat. **Circ Res**. 1970;26:697-703.
152. Huet PM, Goresky CA, Villeneuve JP, Marleau D, Lough JO. Assessment of liver microcirculation in human cirrhosis. **J Clin Invest**. 1982;70:1234-44.
153. Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. **Gastroenterology**. 1984;87:1120-26.
154. Buhac I, Jarmolych J. Histology of intestinal peritoneum in patients with cirrhosis of liver and ascites. **Am J Dig Dis**. 1978;23:417-22.
155. Witte MH, Witte CL, Dumont AE. Progress in liver disease-physiological factors involved in causation of cirrhotic ascites. **Gastroenterology**. 1971;61:742-50.
156. Witte CL, Witte MH, Cole WR, Chung YC, Bleisch VR, Dumont AE. Dual origin of ascites in hepatic cirrhosis. **Surg Gynecol Obstet/Int Abstracts Surg**. 1969;129(5):1027-33.
157. Laleman W. Role of vasoactive substances and cellular effectors in the pathophysiology of cirrhotic portal hypertension: the past, the present and the future--Georges Brohé Lecture. **Acta Gastroenterol Belg**. 2009;72(1):9-16.
158. Bataller R, Gines P, Arroyo V. Practical recommendations for the treatment of ascites and its complications. **Drugs**. 1997;54(4):571-80.
159. Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassara L, Maggi A, Fusini M, Cesana B. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. **Amer J Gastroenterol**. 1993;88:514-19.
160. Santos J, Planas R, Pardo A, Durandez R, Cabre E, Morillas RM, Granada ML, Jimenez JA, Quintero E, Gassull MA. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. **J Hepatol**. 2003;39:187-92.
161. Rössle M, Ochs A, Gülberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, Olschewski M, Reiser M, Gerbes AL. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. **N Engl J Med**. 2000;342(23):1701-7.
162. Stanley MM, Ochi S, Lee KK, Nemchausky BA, Greenlee HB, Allen JI, Allen MJ, Baum RA, Gadacz TR, Camara DS. Peritoneovenous shunting as compared with medical treatment in patients with alcoholic cirrhosis and massive ascites. **N Engl J Med**. 1991;321:1632-8.
163. Kakizaki S, Katakai K, Yoshinaga T, Higuchi T, Takayama H, Takagi H, Nagamine T, Mori M. Hepatic hydrothorax in the absence of ascites. **Liver**. 1998;18:216-20.
164. Lazaridis KN, Frank JW, Krowka MJ, Kamath PS. Hepatic hydrothorax: pathogenesis, diagnosis and management. **Amer J Med**. 1999;107:262-7.
165. Skorecki K, Wai Ming Leung, Campbell P, Warner LC, Wong PY, Bull S, Logan AG, Blendis LM. Role of a trial natriuretic peptide in the natriuretic response to central volume

- expansion induced by head-outwater immersion in sodium-retaining cirrhotic subjects. *Am J Med.* 1988;85:375-82.
166. Gatta A, Angeli P, Caregaro L, Menon F, Sacerdoti D, Merkel C. A pathophysiological interpretation of unresponsiveness to spironolactone in a stepped-care approach to the diuretic treatment of ascites in nonazotemic cirrhotic patients. *Hepatology.* 1991;14:231-6.
 167. Middeke M, Pinter W, Jahn M, Holzgreve H. Diuretika-induziert Oedeme. *Dtsch Med Wschr.* 1990;115:216-9.
 168. Sheehan J, White A. Diuretic-associated hypomagnesaemia. *Brit Med J.* 1982;285:1157-9.
 169. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldegue X, Planas R, Luiz-del-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Gines P, Rodes J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *New Engl J Med.* 1999;341(6):403-9.
 170. Gentilini P, Casigni-Raggi V, di Fiore G, Romanelli RG, Buzzelli G, Pinzani M, la Villa G, Laffi G. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepatol.* 1999;30:639-45.
 171. Wilcox CM, Woods BL, Mixon HT. Prospective evaluation of a peritoneal dialysis catheter system for large volume paracentesis. *Amer J Gastroenterol.* 1992;87:1443-6.
 172. Acharya, S.K., Balwinder, S., Padhee, A.K., Nijhawan, S., Tandon, B.N. Large volume paracentesis and intravenous dextran to treat tense ascites. *J Clin Gastroenterol.* 1992;14:31-5.
 173. Fassio E, Terg R, Landeira G, Abecasis R, Salemne M, Podesta A, Rodriguez P, Levi D, Kravetz D. Paracentesis with dextran 70 vs. paracentesis with albumin in cirrhosis with tense ascites. Results of a randomized study. *J Hepatol.* 1992;14:310-6.
 174. Garcia-Compean D, Zacarias Villarreal J, Bahena Cuevas H, Garcia Cantu DA, Estrella M, Garza Tamez E, Valadez Castillo R, Barragan RF. Total therapeutic paracentesis (TTP) with and without intravenous albumin in the treatment of cirrhotic tense ascites: a randomized controlled trial. *Liver.* 1993;13:233-8.
 175. Bernhoft RA, Pellegrini CA, Way LW. Peritoneovenous shunt for refractory ascites: operative complications and long-term results. *Arch Surg.* 1982;117:631-5.
 176. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol.* 2000;32:142-53.
 177. Navasa M, Rodes J. Bacterial infections in cirrhosis. *Liver Int.* 2004;24:277-80.
 178. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology.* 2009;49:2087-107.
 179. Wong CL, Holroyd-Leduc J, Thorpe KE, Straus SE. Does this patient have bacterial peritonitis or portal hypertension? How do I perform a paracentesis and analyze the results? *JAMA.* 2008;299:1166-78.
 180. Angeloni S, Leboffe C, Parente A, Venditti M, Giordano A, Merli M, Riggio O. Efficacy of current guidelines for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in the clinical practice. *World J Gastroenterol.* 2008;14:2757-62.
 181. Conn HO. Spontaneous peritonitis and bacteremia in laennec's cirrhosis caused by enteric organisms. A relatively common but rarely recognized syndrome. *Ann Intern Med.* 1964;60:568-80.
 182. Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis: historical perspective. *J Hepatol.* 2004;41(4):522-7.
 183. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernández J, González M, Navasa M, Monescillo A, Albillos A, Jiménez W, Arroyo V. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology.* 2003;38(5):1210-8.
 184. Pérez-Paramo M, Muñoz J, Albillos A, Freile I, Portero F, Santos M, Ortiz-Berrocal J. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology.* 2000;31:43-8.
 185. Garcia-Tsao G, Lee FY, Barden GE, Cartun R, West AB. Bacterial translocation to mesenteric lymph nodes is increased in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology.* 1995;108:1835-41.

186. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taurá P, Fuster J, García-Valdecasas JC, Lacy A, Suárez MJ, Rimola A, Rodés J. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2001;34:32-7.
187. Guarner C, Runyon BA. Macrophage function in cirrhosis and the risk of bacterial infection. *Hepatology.* 1995;22:367-9.
188. Gomez F, Ruiz P, Schreiber AD. Impaired function of macrophage Fc gamma receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. *N Engl J Med.* 1994;331:1122-8.
189. Llach J, Rimola A, Navasa M, Ginès P, Salmerón JM, Ginès A, Arroyo V, Rodés J. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. *Hepatology.* 1992;16(3):724-7.
190. Runyon BA. Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology.* 1998;8:632-5.
191. Garcia-González M, Boixeda D, Herrero D, Burgaleta C. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on leukocyte function in cirrhosis. *Gastroenterology.* 1993;105(2):527-31.
192. Guarner C, González-Navajas JM, Sánchez E, Soriando G, Francés R, Chiva M, Zapater P, Benlloch S, Muñoz C, Pascual S, Balanzó J, Pérez-Mateo M, Such J. The detection of bacterial DNA in blood of rats with CCl₄-induced cirrhosis with ascites represents episodes of bacterial translocation. *Hepatology.* 2006;44(3):633-9.
193. Boixeda D, Luis de DA, Aller R, Martín de Argila C. Spontaneous bacterial peritonitis. Clinical and microbiological study of 233 episodes. *J Clin Gastroenterol.* 1996; 23:275-9.
194. Dinis-Ribeiro M, Cortez-Pinto H, Marinho R, Valente A, Raimundo M, Salgado MJ, Ramalho F, Alexandrino P, Carneiro-de-Moura M. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with hepatic cirrhosis: evaluation of a treatment protocol at specialized units. *Rev Espan Enferm Dig.* 2002;94:478-81.
195. Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In: Sleisenger and Fordran's gastrointestinal and liver disease. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MD (eds), 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2006:1935-64.
196. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology.* 1991;100(6):1737-42.
197. Gómez-Jiménez J, Ribera E, Gasser I, Artaza MA, Del Valle O, Pahissa A, Martínez-Vázquez JM. Randomized trial comparing ceftriaxone with cefonicid for treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37:1587-92.
198. Ricart E, Soriano G, Novella MT, Ortiz J, Sàbat M, Kolle L, Sola-Vera J, Miñana J, Dedéu JM, Gómez C, Barrio JL, Guarner C. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2000;32:596-602.
199. Garcia-Tsao G. Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis. *J Hepatol.* 2005; 42(Suppl.):S85.
200. Terg R, Cobas S, Fassio E, Landeira G, Ríos B, Vasen W, Abecasis R, Ríos H, Guevara M. Oral ciprofloxacin after a short course of intravenous ciprofloxacin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: results of a multicenter, randomized study. *J Hepatol.* 2000;35:564-9.
201. Angeli P, Guarda S, Fasolato S, Miola E, Craighero R, Piccolo F, Antona C, Brollo L, Franchin M, Cillo U, Merkel C, Gatta A. Switch therapy with ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: similar efficacy at lower cost. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:75-84.
202. Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis. In: Clinical gastroenterology and hepatology. Weinstein WM, Hawkey CJ, Bosch J (eds). Philadelphia: Elsevier; 2005:723.
203. Bauer TM, Follo A, Navasa M, Vila J, Planas R, Clemente G, Vargas V, Bory F, Vaquer P, Rodés J. Daily norfloxacin is more effective than weekly rifloxacin in prevention of spontaneous bacterial peritonitis recurrence. *Dig Dis Sci.* 2002;47:1356-61.
204. Dagher L, Moore K. The hepatorenal syndrome. *Gut.* 2001;49:729-37.
205. Hecker R, Sherlock S. Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet.* 1956;271(6953):1121-5.

206. Epstein M, Berk DP, Hollenberg NK, Adams DF, Chalmers TC, Abrams HL, Merrill JP. Renal failure in the patient with cirrhosis. The role of active vasoconstriction. **Am J Med.** 1970;49(2):175-85.
207. Arroyo V, Hecker R, Sherlock S. Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. **Lancet.** 2002;(1956)2:1221-5.
208. O'Grady JG. Clinical disorders of renal function in acute liver failure. In: Arroyo V, Gines P, Rodes J et al. (eds) Ascites and renal dysfunction in liver disease. Malden: Blackwell Publishing; 2005:383-93.
209. Arroyo V, Guevara M, Gines P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. **Gastroenterology.** 2001;122(6):1658-76.
210. Guevara M, Bru C, Gines P, Ginès P, Fernández-Esparrach G, Sort P, Bataller R, Jiménez W, Arroyo V, Rodés. Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites. **Hepatology.** 1998;28 (1):39-44.
211. Gines P, Guevara M. Good news for hepatorenal syndrome. **Hepatology.** 2002;36(2):504-6.
212. Lee SS. Cardiac dysfunction in spontaneous bacterial peritonitis: a manifestation of cirrhotic cardiomyopathy? **Hepatology.** 2003;38(5):1089-91.
213. Gines A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, Navasa M, Clària J, Rimola A, Arroyo V, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. **Gastroenterology.** 1993;105(1):229-36.
214. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Gines P, Moreira V, Milicua JM, Jimenez W, Arroyo V. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. **Hepatology.** 2005;42:439-47.
215. Del Olmo JA, Pena A, Serra MA, Wassel AH, Benages A, Rodrigo JM. Predictors of morbidity and mortality after the first episode of upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis. **J Hepatol.** 2000;32(1):19-24.
216. Cardenas A, Gines P, Uriz J, Bessa X, Salmerón JM, Mas A, Ortega R, Calahorra B, De Las Heras D, Bosch J, Arroyo V, Rodés J. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. **Hepatology.** 2001;34:671-6.
217. Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. **Lancet.** 2003;362:1819-27.
218. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J, Ginès P. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. **Hepatology.** 2005;41(6):1282-9.
219. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Schölmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. **Hepatology.** 1996;23:164-76.
220. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. **Gut.** 2007;56:1310-18.
221. Detroz B, Honore P, Monami B, Meurisse M, Canivet JL, Legrand M, Damas P, Jacquet N. Combined treatment of liver failure and hepatorenal syndrome with orthotopic liver transplantation. **Acta Gastro-Enterol Belg.** 1992;55:350-7.
222. Akriviadis 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;119:1637-48.
223. Soper CP, Latif AB, Bending MR. Amelioration of hepatorenal syndrome with selective endothelin-A antagonist. **Lancet.** 1996;347:1842-43.
224. Holt S, Goodier D, Marley R, Patch D, Burroughs A, Fernando B, Harry D, Moore K. Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N-acetylcysteine. **Lancet.** 1999;353: 294-5.
225. Ortega R, Ginès P, Uriz J, Cárdenas A, Calahorra B, De Las Heras D, Guevara M, Bataller R, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. **Hepatology.** 2002;36:941-8.

226. Duvoux C, Zanditenas D, Hezode C, Chauvat A, Monin JL, Roudot-Thoraval F, Mallat A, Dhumeaux D. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. **Hepatology**. 2002;36:374-80.
227. Solanki P, Chawla A, Garg R, Gupta R, Jain M, Sarin SK. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. **J Gastroenterol Hepatol**. 2003;18:152-6.
228. Mulkay JP, Louis H, Donckier V, Bourgeois N, Adler M, Deviere J, Le Moine O. Long-term terlipressin administration improves renal function in cirrhotic patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. **Acta Gastroenterol Belg**. 2001;64:15-19.
229. Colle I, Durand F, Pessione F, Rassiat E, Bernuau J, Barrière E, Lebrec D, Valla DC, Moreau R. Clinical course, predictive factors and prognosis in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome treated with terlipressin: a retrospective analysis. **J Gastroenterol Hepatol**. 2002;17:882-8.
230. Halimi C, Bonnard P, Bernard B, Mathurin P, Mofredj A, di Martino V, Demontis R, Henry-Biabaud E, Fievet P, Opolon P, Poynard T, Cadranet JF. Effect of terlipressin (Glypressin (R)) on hepatorenal syndrome in cirrhotic. patients: results of a multicentre pilot study. **Eur J Gastroenterol Hepatol**. 2002;14:153-8.
231. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichaï P, Abergel A, Halimi C, Pauwels M, Bronowicki JP, Giostra E, Fleuret C, Gurnot D, Nouel O, Renard P, Rivoal M, Blanc P, Coumaros D, Ducloux S, Levy S, Pariente A, Perarnau JM, Roche J, Scribe-Outtas M, Valla D, Bernard B, Samuel D, Butel J, Hadengue A, Platek A, Lebrec D, Cadranet JF. Terlipressin in patients with cirrhosis and type-1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. **Gastroenterology**. 2002;122:923-30.
232. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. **Hepatology** 2004;40:55-64.
233. Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, Klehr HU, Kramer HJ, Spengler U, Schild H, Sauerbruch T. Long-term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. **Gut**. 2000;47:288-95.
234. Catalina MV, Barrio J, Anaya F, Salcedo M, Rincón D, Clemente G, Bañares R. Hepatic and systemic haemodynamic changes after MARS in patients with acute on chronic liver failure. **Liver Int**. 2003;23:39-43.
235. Jalan R, Sen S, Steiner C, Kapoor D, Alisa A, Williams R. Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis. **J Hepatol**. 2003;38:24-31.
236. Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg BS. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. **Transplantation**. 1995;59:361-5.
237. Cordoba J, Minguez B. Hepatic encephalopathy. **Semin Liver Dis**. 2008;28:70-80.
238. Jalan R, Williams R. Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. **Blood Purif** 2002;20:252-61.
239. Albrecht J, Norenberg MD. Glutamine: a Trojan horse in ammonia neurotoxicity. **Hepatology**. 2006;44:788-94.
240. Görg B, Foster N, Reinehr R, Bidmon HJ, Höngen A, Häussinger D, Schliess F. Benzodiazepine-induced protein tyrosine nitration in rat astrocytes. **Hepatology**. 2003;37:334-42.
241. Häussinger D, Kircheis G, Fischer R, Schliess F, vom Dahl S. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? **J Hepatol**. 2000;32:1035-8.
242. Butterworth RF. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: new insights from neuroimaging and molecular studies. **J Hepatol**. 2003;39:278-85.
243. Michalak A, Rose C, Butterworth J, Butterworth RF. Neuroactive amino acids and glutamate (NMDA) receptors in frontal cortex of rats with experimental acute liver failure. **Hepatology**. 1996;24:908-13.
244. Mullen KD, Jones EA. Natural benzodiazepines and hepatic encephalopathy. **Semin Liver Dis**. 1996;16:255-64.

245. Crespin J, Nemcek A, Rehkemper G, Blei AT. Intrahepatic portal-hepatic venous anastomosis: a portal-systemic shunt with neurological repercussions. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1568-71.
246. Rama Rao KV, Jayakumar AR, Norenberg DM. Ammonia neurotoxicity: role of the mitochondrial permeability transition. *Metab Brain Dis*. 2003;18:113-27.
247. Romero-Gomez M. Role of phosphate-activated glutaminase in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2005;20:319-25.
248. OldeDamink SW, Deutz NE, Dejong CH, Soeters PB, Jalan R. Interorgan ammonia metabolism in liver failure. *Neurochem Int*. 2002;41:177-88.
249. Merli M, Lucidi C, Pentassuglio I, Giannelli V, Giusto M, Di Gregorio V, Pasquale C, Nardelli S, Lattanzi B, Venditti M, Riggio O. Increased risk of cognitive impairment in cirrhotic patients with bacterial infections. *J Hepatol*. 2013;59:243-50.
250. Bosoi CR, Parent-Robitaille C, Anderson K, Tremblay M, Rose CF. AST-120 (spherical carbon adsorbent) lowers ammonia levels and attenuates brain edema in bile duct-ligated rats. *Hepatology*. 2011;53:1995-2002.
251. Wright G, Vairappan B, Stadlbauer V, Mookerjee RP, Davies NA, Jalan R. Reduction in hyperammonaemia by ornithine phenylacetate prevents lipopolysaccharide-induced brain edema and coma in cirrhotic rats. *Liver Int*. 2012;32:410-19.
252. Jiang W, Desjardins P, Butterworth RF. Direct evidence for central proinflammatory mechanisms in rats with experimental acute liver failure: protective effect of hypothermia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009;29:944-52.
253. Chang CC, Wang SS, Huang HC, Chan CY, Lee FY, Lin HC, Nong JY, Chuang CL, Lee SD. Selective cyclooxygenase inhibition improves hepatic encephalopathy in fulminant hepatic failure of rat. *Eur J Pharmacol*. 2011;666:226-32.
254. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy -definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology.Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002;35:716-21.
255. Blei AT, Córdoba J. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(7):1968-76.
256. Butterworth RF. Neuronal cell death in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2007;22:309-20.
257. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff L, Levy LL. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology*. 1977;72:573-83.
258. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Rückert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2001;34:768-73.
259. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Häussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2002;35:357-66.
260. Shimamoto C, Hirata, I, Katsu K. Breath and blood ammonia in liver cirrhosis. *Hepato-Gastroenterol*. 2000;47:443-5
261. Amodio P, del Piccolo F, Marchetti P, Angeli P, Iemmolo R, Caregaro L, Merkel C, Gerunda G, Gatta A. Clinical features and survival of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology*. 1999;29:1662-7.
262. Amodio P, del Piccolo F, Petteno E, Mapelli D, Angeli P, Iemmolo R, Muraca M, Musto C, Gerunda G, Rizzo C, Merkel C, Gatta A. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2001;35:37-45.
263. Hartmann IJC, Groeneweg M, Quero JC, Beijeman SJ, de Man RA, Hop WCJ, Schalm SW. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Amer J Gastroenterol*. 2000;95:2029-34.
264. Keohane PP, Attrill H, Grimble G, Spiller R, Frost P, Silk DBA. Enteral nutrition in malnourished patients with hepatic cirrhosis and acute encephalopathy. *J Parent Ent Nutr*. 1983;7:346-9.

265. D'Amico G. Esophageal varices: from appearance to rupture; natural history and prognostic indicators. In: Groszmann RJ, Bosch J (eds). Portal Hypertension in the 21st Century. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2004:147-54.
266. Capron JP, Lemay JL, Muir JF, Dupas JL, Lebrec D, Gineston JL. Portal vein thrombosis and fatal pulmonary thromboembolism associated with oral contraceptive treatment. *J Clin Gastroenterol*. 1981;3:295-8.
267. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Gao H, Makuch R; Portal Hypertension Collaborative Group. Beta-blockers to prevent gastro-esophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005;353(21):2254-61.
268. Merkel C, Marin R, Angeli P, Zanella P, Felder M, Bernardinello E, Cavallarin G, Bolognesi M, Donada C, Bellini B, Torboli P, Gatta A; Gruppo Triveneto per l'Iperensione Portale. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2004;127:476-84.
269. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, Attili AF, Riggio O. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2003;38:266-72.
270. Zoli M, Merkel C, Magalotti D, Gueli C, Grimaldi M, Gatta A, Bernardi M. Natural history of cirrhotic patients with small esophageal varices: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2003;95:503-8.
271. NIEC. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices (see comments). *N Engl J Med*. 1988;319:983-9.
272. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis*. 1999;19:475-505.
273. Merkel C, Zoli M, Siringo S, van Buuren H, Magalotti D, Angeli P, Sacerdoti D, Bolondi L, Gatta A. Prognostic indicators of risk for first variceal bleeding in cirrhosis: a multicenter study in 711 patients to validate and improve the North Italian Endoscopic Club (NIEC) index (in process citation). *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2915-20.
274. García-Pagán JC, Feu F, Castells A, Luca A, Hermida RC, Rivera F, Bosch J, Rodés J. Circadian variations of portal pressure and variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1994;19:595-601.
275. de Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2001;5:645-63.
276. D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*. 2003;38:599-612.
277. Bernard B, Grangé JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding; a meta-analysis. *Hepatology*. 1999;29:1655-61.
278. Goulis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet*. 1999;353:139-42.
279. Ben-Ari Z, Cardin F, McCormick AP, Wannamethee G, Burroughs AK. A predictive model for failure to control bleeding during acute variceal haemorrhage. *J Hepatol*. 1999;31:443-50.
280. del Olmo JA, Peña A, Serra MA, Wassel AH, Benages A, Rodrigo JM. Predictors of morbidity and mortality after the first episode of upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2000;32:19-24.
281. Graham D, Smith J. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1981;80:800-6.
282. Bernard B, Cadranet JF, Valla D. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology*. 1995;108:1828-34.
283. Vivas S, Rodriguez M, Palacio MA, Linares A, Alonso JL, Rodrigo L. Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. *Dig Dis Sci*. 2001;46:2752-7.

284. Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jiménez E, Marrero JM, Buceta E, Sánchez J, Castellot A, Peñate M, Cruz A, Peña E. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology*. 2004;40:793-801.
285. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2005;43:167-76.
286. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodés J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology*. 2003;37:902-8.
287. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, Alberts J, Rodes J, Fischer R, Bermann M. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1990;99:1401-7.
288. Bosch J. Is treatment with nadolol effective against the growth of small esophageal varices in patients with cirrhosis? *Nature Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2:18-19.
289. Abraczinskas DR, Ookubo R, Grace ND, Groszmann RJ, Bosch J, Garcia-Tsao G, Richardson CR, Matloff DS, Rodés J, Conn HO. Propranolol for the prevention of first esophageal variceal hemorrhage: a lifetime commitment? *Hepatology*. 2001;34:1096-102.
290. Albillos A, Lledó JL, Rossi I, Pérez-Páramo M, Tabuenca MJ, Bañares R, Iborra J, Garrido A, Escartín P, Bosch J. Continuous prazosin administration in cirrhotic patients: effects on portal hemodynamics and on liver and renal function. *Gastroenterology*. 1995;109:1257-65.
291. Schneider AW, Kalk JF, Klein CP. Effect of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. *Hepatology*. 1999;29:334-9.
292. González-Abraldes J, Albillos A, Bañares R, Del Arbol LR, Moitinho E, Rodríguez C, González M, Escorsell A, García-Pagán JC, Bosch J. Randomized comparison of long-term losartan versus propranolol in lowering portal pressure in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2001;121:382-8.
293. Schepke M, Werner E, Biecker E, Schiedermaier P, Heller J, Neef M, Stoffel-Wagner B, Hofer U, Caselmann WH, Sauerbruch T. Hemodynamic effects of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology*. 2001;121:389-95.
294. Fiorucci S, Antonelli E, Morelli O, Mencarelli A, Casini A, Mello T, Palazzetti B, Tallet D, del Soldato P, Morelli A. NCX-1000, a NO-releasing derivative of ursodeoxycholic acid, selectively delivers NO to the liver and protects against development of portal hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:8897-902.
295. Witzel L, Wolbergs E, Merki H. Prophylactic endoscopic sclerotherapy of oesophageal varices: a prospective controlled study. *Lancet*. 1985;1:773-5.
296. Prophylactic sclerotherapy for esophageal varices in men with alcoholic liver disease: a randomized, single-blind, multicenter clinical trial. The Veterans Affairs Cooperative Variceal Sclerotherapy Group. *N Engl J Med* 1991;324:1779-84.
297. Santangelo WC, Dueno MI, Estes BL, Krejs GJ. Prophylactic sclerotherapy of large esophageal varices. *N Engl J Med*. 1988;13:814-8.
298. Fardy JM, Laupacis A. A meta-analysis of prophylactic endoscopic sclerotherapy for esophageal varices. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:1938-48.
299. Lay CS, Tsai YT, Teg CY, Shyu WS, Guo WS, Wu KL, Lo KJ. Endoscopic variceal ligation in prophylaxis of first variceal bleeding in cirrhotic patients with high-risk esophageal varices. *Hepatology*. 1997;25:1346-50.
300. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Lin CK, Hsu PI, Chiang HT. Prophylactic banding ligation of high-risk esophageal varices in patients with cirrhosis: a prospective, randomized trial. *J Hepatol*. 1999;31:451-6.
301. De BK, Ghoshal UC, Das T, Santra A, Biswas PK. Endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleed: preliminary report of a randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999;14:220-4.

302. Imperiale TF, Chalasani N. A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology*. 2001;33:802-7.
303. Sarin SK, Lamba GS, Kumar M, Misra A, Murthy NS. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. *N Engl J Med*. 1999;340:988-93.
304. Svoboda P, Kantorova I, Ochmann J, Kozumplik L, Marsova J. A prospective randomized controlled trial of sclerotherapy versus ligation in the prophylactic treatment of high-risk esophageal varices. *Surg Endosc*. 1999;13:580-4.
305. Kravetz D, Bosch J, Arderiu M, Pilar Pizcueta M, Rodés J. Hemodynamic effects of blood volume restitution following a hemorrhage in rats with portal hypertension due to cirrhosis of the liver: influence of the extent of portal-systemic shunting. *Hepatology*. 1989;9:808-14.
306. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, D'Amico G, Albillos A, González Abraldes J, Fabricius S, Erhardtsen E, de Franchis R; European Study Group on rFVIIa in UGI Haemorrhage. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology*. 2004;127:1123-30.
307. Bernard B, Grangé JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a meta-analysis. *Digestion*. 1998;59(Suppl 2):54-7.
308. Reichen J. Liver function and pharmacological considerations in pathogenesis and treatment of portal hypertension. *Hepatology*. 1990;11:1066-78.
309. Escorsell A, Ruiz del Arbol L, Planas R, Albillos A, Bañares R, Calès P, Pateron D, Bernard B, Vinel JP, Bosch J. Multicenter randomized controlled trial of terlipressin versus sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding: the TEST study. *Hepatology*. 2000;32:471-6.
310. Bosch J, Kravetz D, Rodes J. Effects of somatostatin on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver: comparison with vasopressin. *Gastroenterology*. 1981;80:518-25.
311. Villanueva C, Ortiz J, Miñana J, Soriano G, Sàbat M, Boadas J, Balanzó J. Somatostatin treatment and risk stratification by continuous portal pressure monitoring during acute variceal bleeding. *Gastroenterology*. 2001;121:110-7.
312. Abraldes JG, Bosch J. Somatostatin and analogues in portal hypertension. *Hepatology*. 2002;35:1305-12.
313. Calès P, Masliah C, Bernard B, Garnier PP, Silvain C, Szostak-Talbodec N, Bronowicki JP, Ribard D, Botta-Fridlund D, Hillon P, Besseghir K, Lebrec D; French Club for the Study of Portal Hypertension. Early administration of vapreotide for variceal bleeding in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2001;344:23-8.
314. D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, Pagliaro L. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis. *Gastroenterology*. 2003;124:1277-91.
315. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1995;123:280-7.
316. Bañares R, Albillos A, Rincón D, Alonso S, González M, Ruiz-del-Arbol L, Salcedo M, Molinero LM. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology*. 2002;35:609-15.
317. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology*. 1995;22:332-54.
318. de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol*. 2000;33:846-52.
319. Cook D, Laine L. Indications, technique, and complications of balloon tamponade for variceal gastrointestinal bleeding. *J Intensive Care Med*. 1992;7:212-8.
320. Azoulay D, Castaing D, Majno P, Saliba F, Ichai P, Smail A, Delvart V, Danaoui M, Samuel D, Bismuth H. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2001;35:590-7.
321. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JI, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60:646-49.

322. Lucey MR, Brown KA, Everson GT, Fung JJ, Gish R, Keeffe EB, Kneteman NM, Lake JR, Martin P, McDiarmid SV, Rakela J, Shiffman ML, So SK, Wiesner RH. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: A report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. **Liver Transpl Surg.** 1997;3:628-37.
323. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Bellini B, Bighin R, Gatta A. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. **Hepatology.** 2000;32:930-934.
324. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, Rigamonti A, Barbara C, Grigioni W, Mazziotti A, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. **Hepatology.** 1992;16:132-7.
325. Mansour A, Watson W, Shayani V, Pickleman J. Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge. **Surgery.** 1997;122:730-5 discussion 735-6.
326. Gluud C, Henriksen JH, Nielsen G. Prognostic indicators in alcoholic cirrhotic men. **Hepatology** 1988;8:222-7.
327. Planas R, Balleste B, Alvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, Santos J, Coll S, Morillas RM, Solà R. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. **J Hepatol.** 2004;40:823-30.
328. van Dam GM, Gips CH, Reisman Y, Maas KW, Purmer IM, Huizenga JR, Verbaan BW. Major clinical events, signs and severity assessment scores related to actual survival in patients who died from primary biliary cirrhosis. A long-term historical cohort study. **Hepatogastroenterology.** 1999;46:108-15.
329. Shetty K, Rybicki L, Carey WD. The Child-Pugh classification as a prognostic indicator for survival in primary sclerosing cholangitis. **Hepatology.** 1997;25:1049-53.
330. Zeitoun G, Escolano S, Hadengue A, Azar N, El Younsi M, Mallet A, Boudet MJ, Hay JM, Erlinger S, Benhamou JP, Belghiti J, Valla D. Outcome of Budd-Chiari syndrome: a multivariate analysis of factors related to survival including surgical portosystemic shunting. **Hepatology.** 1999;30:84-9.
331. Fleck A, Raines G, Hawker F, Trotter J, Wallace PI, Ledingham IM, Calman KC. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. **Lancet.** 1985;1:781-4.
332. Henriksen JH, Parving HH, Christiansen L, Winkler K, Lassen NA. Increased transvascular escape rate of albumin during experimental portal and hepatic venous hypertension in the pig. Relation to findings in patients with cirrhosis of the liver. **Scand J Clin Lab Invest.** 1981;41:289-99.
333. Moseley RH. Sepsis and cholestasis. **Clin Liver Dis.** 2004;8:83-94.
334. Kunze K. Metabolic encephalopathies. **J Neurol.** 2002;249:1150-9.
335. Vileneuve JP, Infante-Rivard C, Ampelas M, Pomier-Layrargues G, Huet PM, Marleau D. Prognostic value of the aminopyrine breath test in cirrhotic patients. **Hepatology.** 1986;6:928-31.
336. Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU, Binder L, Pichlmayr R. Prediction of one-year pretransplantation survival in patients with cirrhosis. **Hepatology.** 1991;14:1029-34.
337. Abad-Lacruz A, Cabré E, González-Huix F, Fernández-Bañares F, Esteve M, Planas R, Llovet JM, Quer JC, Gassull MA. Routine tests of renal function, alcoholism, and nutrition improve the prognostic accuracy of Child-Pugh score in nonbleeding advanced cirrhotics. **Am J Gastroenterol.** 1993;88:382-7.
338. Cooper G, Bellamy P, Dawson N. A prognostic model for patients with end-stage liver disease. **Gastroenterology.** 1997;113:1278-88.
339. Fernández-Esparrach G, Sánchez-Fueyo A, Ginès P, Uriz J, Quintó L, Ventura PJ, Cárdenas A, Guevara M, Sort P, Jiménez W, Bataller R, Arroyo V, Rodés J. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. **J Hepatol.** 2001;34:46-52.
340. Angermayr B, Cejna M, Karel F, Gschwantler M, Koenig F, Pidlich J, Mendel H, Pichler L, Wichlas M, Kreil A, Schmid M, Ferlitsch A, Lipinski E, Brunner H, Lammer J, Ferenci P,

- Gangl A, Peck-Radosavljevic M. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut*. 2003;52(6):879-85.
341. Samiullah S, Qasim R, Khalid S, Hussain BG, Mukhtair J, Akbar Y. Evaluation of creatinine-modified Child-Pugh score for predicting short-term prognosis of patients with decompensated cirrhosis of liver as compared to original Child-Pugh score. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2009;21(2):64-7.
 342. Institute of Medicine. Analysis of waiting times. In: Committee on Organ Procurement and Transplantation: Assessing Current Policies and Potential Impact of the DHHS Final Rule. Washington, DC: National Academy Press, 1999:57-78.
 343. United Network for Organ Sharing. Policy 3.6. Allocation of livers. Available at: www.unos.org. Accessed: October 13, 2000.
 344. Annual Report of the US Scientific Registry for Organ Transplantation and the Organ Procurement and Transplantation Network-Transplant Data 1990-1999. UNOS, Richmond, VA, and the Division of Transplantation, Bureau of Health Resources and Services Administration, US Department of Health and Human Services, Rockville, MD, 2000.
 345. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular portosystemic intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31:864-71.
 346. Said A, Williams J, Holden J, Remington P, Gangnon R, Musat A, Lucey MR. Model of end-stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol*. 2004;40:897-903.
 347. Martin AP, Bartels M, Hauss J, Fangmann J. Overview of the MELD score and the UNOS adult liver allocation system. *Transplant Proc*. 2007;39:3169-74.
 348. Ravaioli M, Grazi GL, Ballardini G, Cavarini G, Ercolani G, Cescon M, Zanello M, Cucchetti A, Tuci F, Del Gaudio M, Varotti G, Vetrone G, Trevisani F, Bolondi L, Pinna AD. Liver transplantation with the Meld system: a prospective study from a single European center. *Am J Transplant*. 2006;6:1572-7.
 349. Brown RS, Lake JR. The survival impact of liver transplant in the MELD era, and the future for organ allocation and distribution. *Am J Transplant*. 2005;5:203-4.
 350. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl*. 2004;10:7-15.
 351. Benckert C, Quante M, Thelen A, Bartels M, Laudi S, Berg T, Kaisers U, Jonas S. Impact of the MELD allocation after its implementation in liver transplantation. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(7-8):941-8.
 352. Dutkowski P, Oberkofler CE, Béchir M, Müllhaupt B, Geier A, Raptis DA, Clavien PA. The model for end-stage liver disease allocation system for liver transplantation saves lives, but increases morbidity and cost: a prospective outcome analysis. *Liver Transplantation*. 2011;17(6):674-84.
 353. Onaca NN, Levy MF, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Fasola CG, Thomas MJ, Weinstein JS, Murray NG, Goldstein RM, Klintmalm GB. A correlation between the pretransplantation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003;9:117-23.
 354. Desai NM, Mange KC, Crawford MD, Abt PL, Frank AM, Markmann JW, Velidedeoglu E, Chapman WC, Markmann JF. Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function. *Transplantation*. 2004;77:99-106.
 355. Jacob M, Copley LP, Lewsey JD, Gimson A, Toogood GJ, Rela M, van der Meulen JH; UK and Ireland Liver Transplant Audit. MELD pretransplant score and post liver transplantation survival in the UK and Ireland. *Liver Transpl*. 2004;10:903-7.
 356. Kremers WK, van IJperen M, Kim WR, Freeman RB, Harper AM, Kamath PS, Wiesner RH. MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in OPTN/UNOS status 1 patients. *Hepatology*. 2004;39(3):764-9.
 357. Schepke M, Roth F, Fimmers R, Brensing KA, Sudhop T, Schild HH, Sauerbruch T. Comparison of MELD, Child-Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients

- undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1167-74.
358. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, Krom RA, Kim WR. MELD and PELD: application on survival models to liver allocation. *Liver Transpl*. 2001;7:567-80.
 359. Llach J, Ginès P, Arroyo V, Rimola A, Titó L, Badalamenti S, Jiménez W, Gaya J, Rivera F, Rodés J. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology*. 1988;94:482-7.
 360. Cornelli MG, Nicholson S, Richa J, Son C, Michalek J, Wolf SE, Stewart R. Liver dysfunction by model for end-stage liver disease score improves mortality prediction in injured patients with cirrhosis. *J Trauma*. 2011;71(1):6-11.
 361. Miniño AM, Heron MP, Smith BL. Deaths: Preliminary Data for 2004. *Nat Vital Stat Rep*. 2006;54(19):1-49.
 362. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatology*. 2006;44:217-31.
 363. Diehl A. Alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 22nd ed. Philadelphia: Saunders; 2004:935-6.
 364. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: the model for end-stage liver disease - should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Alimentary Pharmacol Therapeutics*. 2005;22:1079-89.
 365. Cardenas A. Hepatorenal Syndrome: A dreaded complication of end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:460-7.
 366. Massie AB, Caffo B, Gentry SE, Hall EC, Axelrod DA, Lentine KL, Schnitzler MA, Gheorghian A, Salvalaggio PR, Segev DL. MELD exceptions and rates of waiting list outcomes. *Am J Transplant*. 2011;11(11):2362-71.
 367. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology*. 2004;41:32-9.
 368. Londoño MC, Guevara M, Rimola A, Navasa M, Taurà P, Mas A, García-Valdecasas JC, Arroyo V, Ginès P. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology*. 2006;130:1135-43.
 369. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology*. 2006;130:1652-60.
 370. Koller H, Rosenkranz A. Hyponatremia to be an excellent predictor of outcome in patients with advanced cirrhosis. *Liver Transpl*. 2005;11:1001-2.
 371. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl*. 2005;11(3):336-43.
 372. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, Fisher RA, Mihas AA. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology*. 2004;40:802-10.
 373. Cywinski JB, Mascha E, Miller C, Eghtesad B, Nakagawa S, Vincent JP, Pesa N, Na J, Fung JJ, Parker BM. Association between donor-recipient serum sodium differences and orthotopic liver transplant graft function. *Liver Transpl*. 2008;14:59-65.
 374. Wong VW, Chim AM, Wong C, Sung JJ, Chan HL. Performance of the new MELD-Na score in predicting 3-month and 1-year mortality in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Liver Transpl*. 2007;13:1228-35.
 375. Luca A, Angermayr B, Bertolini G, Koenig F, Vizzini G, Ploner M, Peck-Radosavljevic M, Gridelli B, Bosch J. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. *Liver Transpl*. 2007;13(8):1174-80.
 376. Young AL, Rajagenashan R, Asthana S, Peters CJ, Toogood GJ, Davies MH, Lodge JP, Pollard SG, Prasad KR. The value of MELD nad sodium in assessing potential liver transplant recipients in the United Kingdom. *Transpl Int*. 2007;20:331-7.

377. Selcuk H, Uruc I, Temel MA, Ocal S, Huddam B, Korkmaz M, Unal H, Kanbay M, Savas N, Gur G, Yilmaz U, Haberal M. Factors prognostic of survival in patients awaiting liver transplantation for end-stage liver disease. *Dig Dis Sci*. 2007;52:3217-23.
378. Londoño MC, Cardenas A, Guevara M, Quintó L, de Las Heras D, Navasa M, Rimola A, Garcia-Valdecasas JC, Arroyo V, Ginès P. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut*. 2007;56:1283-90.
379. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, Edwards E, Therneau TM. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*. 2008;359:1018-26.
380. Barber KM, Pioli S, Blackwell JE. Development of a UK score for patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2007;46:510A.
381. Sharma P, Schaubel DE, Sima CS. Re-weighting the model for end-stage liver disease score components. *Gastroenterology*. 2008;135:1575-81.
382. Huo TI, Wang YW, Yang YY. Model for end-stage liver disease score to serum sodium ratio index as a prognostic predictor and its correlation with portal pressure in patients with liver cirrhosis. *Liver Int*. 2007;27:498-506.
383. Centers for Disease Control and Prevention. 2009 mortality data in patients with chronic liver disease or cirrhosis. Available from <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/liverdis.htm>. Accessed Sep 2012.
384. Available at http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2010/flash/03_liver/index.html#/2/. Accessed September 9, 2012.
385. US Department of Health, Education, and Welfare. Vital Statistics of the United States, Mortality. (annual publication) NWCashington, D. C.: Gov. Ptg. Office.
386. US Bureau of the Census. Vital Statistics Rates in the United States, 1900-1940. Washington, D. C.: Gov. Ptg. Office, 1943.
387. Powell WJ Jr, Klatskin G. Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. *Am J Med*. 1968;44:406-20.
388. Worner TM, Lieber CS. Perivenular fibrosis as precursor lesion of cirrhosis. *JAMA*. 1985;254(5):627-30.
389. Chedid A, Mendenhall CL, Gartside P, French SW, Chen T, Rabin L. Prognostic factors in alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1991;86:210-17.
390. Weissberg JI, Andres LL, Smith CI, Weick S, Nichols JE, Garcia G, Robinson WS, Merigan TC, Gregory PB. Survival in chronic hepatitis B: An Analysis of 379 Patients. *Ann Intern Med*. 1984;101(5):613-16.
391. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36:S35-46.
392. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, Nevens F, Solinas A, Mura D, Brouwer JT, Thomas H, Njapoum C, Casarin C, Bonetti P, Fuschi P, Basho J, Tocco A, Bhalla A, Galassini R, Noventa F, Schalm SW, Realdi G. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997;112:463-72.
393. Mahl TC, Shockcor, W, Boyer JL. Primary biliary cirrhosis: Survival of a large cohort of symptomatic and asymptomatic patients followed for 24 years. *J Hepatol*. 1994; 20:707-13.
394. Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER, Ludwig J, MacCarty RL, Hunter EB, Fleming TR, Fisher LD, Beaver SJ, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology*. 1989;10:430-6.
395. Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP, Marotta PJ, LaRusso NF, Porayko MK, Hay JE, Gores GJ, Charlton MR, Ludwig J, Poterucha JJ, Steers JL, Krom RA. Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. *Hepatology*. 1999;29:1050-6.
396. Bassett ML, Halliday JW, Powell LW. Value of hepatic iron measurements in early hemochromatosis and determination of the critical iron level associated with fibrosis. *Hepatology*. 1986;6:24-9.
397. Strickland GT, Frommer D, Leu ML, Pollard R, Sherlock S, Cumings JN. Wilson's disease in the United Kingdom and Taiwan I. General characteristics of 142 cases and prognosis. II. A genetic analysis of 88 cases. *Q J Med*. 1973;42:619-38.

398. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P; CAPPS Investigators. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology*. 2006;44:1535-42.
399. Ahluwalia V, Wade JB, Thacker L, Kraft KA, Sterling RK, Stravitz RT, Fuchs M, Bouneva I, Puri P, Luketic V, Sanyal AJ, Gilles H, Heuman DM, Bajaj JS. Differential impact of hyponatremia and hepatic encephalopathy on health-related quality of life and brain metabolite abnormalities in cirrhosis. *J Hepatol*. 2013;59(3):467-73.
400. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41:32-9.
401. Adroguer HJ and Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000;342:1581-9.
402. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, Rimola A, Gassull MA, Arroyo V, Rodés J. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology*. 1994;20:1495-501.
403. Dawwas MF, Lewsey JD, Neuberger JM, Gimson AE. The impact of serum sodium concentration on mortality after liver transplantation: a cohort multicenter study. *Liver Transpl*. 2007;13(8): 1115- 24.
404. Solà E, Watson H, Graupera I, Turón F, Barreto R, Rodríguez E, Pavesi M, Arroyo V, Guevara M, Ginès P. Factors related to quality of life in patients with cirrhosis and ascites: relevance of serum sodium concentration and leg edema. *J Hepatol*. 2012;57:1199-206.
405. Pereira G, Guevara M, Fagundes C, Solà E, Rodríguez E, Fernández J, Pavesi M, Arroyo V, Ginès P. Renal failure and hyponatremia in patients with cirrhosis and skin and soft tissue infection. A retrospective study. *J Hepatol*. 2012;56:1040 -6.
406. Abelman WH. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: A historical perspective. *Hepatology*. 1994;20:1356-8.
407. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 1998;317:235-40.
408. Myers RP, Tandon P, Ney M, Meeberg G, Faris P, Shaheen AA, Aspinall AI, Burak KW. Validation of the five-variable Model for End Stage Liver Disease (5v MELD) for prediction mortality on the Liver transplant waiting list. *Liver Int*. 2014;34(8):1176-83.
409. Francoz C, Belghiti J, Durand F. Indication of liver transplantation in patients with complications of cirrhosis. *Best Practise Res Clin Gastroenterol*. 2007;21:175-90.
410. Leise MD, Kim WR, Kremers WK, Larson JJ, Benson JT, Therneau TM. A revised model for end-stage liver disease optimizes prediction of mortality among patients awaiting liver transplantation. *Gastroenterology*. 2011;140:1952-60.
411. Erlinger S, Benhamou J. Cirrhosis: clinical aspects. In: McIntyre N, Benhamou J, Rizzetto M, Rodes J, eds. Oxford textbook of clinical hepatology. Oxford: University Press, 1990:380.
412. Sherlock S, Dooley J, eds. Diseases of the liver and biliary system, 11th edn. Oxford, UK, and Malden, MA, USA: Blackwell Science, 2002.
413. D'Amico G, Morabito A, and Pagliaro L. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis*. 1986;31-5:468-75.
414. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Christensen E, Gine's P, Kim WR, et al. Prognostic indicators in cirrhosis. In: de Franchis R, ed. Portal Hypertension IV. Proceedings of the Fourth: Proceedings of the Fourth Baveno International Consensus Workshop. MA, Wiley-Blackwell, 2005:53-103.
415. Forman LM, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from Child to MELD. *Hepatology*. 2001;33:473-75.
416. Weismüller TJ, Prokain J, Becker T, Barg-Hock H, Klempnauer J, Manns MP, Strassburg CP. Prediction of survival after liver transplantation by pre-transplant parameters. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43:736-46.
417. Lv XH, Liu HB, Wang Y, Wang BY, Song M, Sun MJ. Validation of model of end-stage liver disease score to serum sodium ratio index as a prognostic predictor in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;29:1547-53.
418. Papatheodoradis GV, Cholongitas E, Dimitriadou E, Toulomi G, Sevastianos V, Archimandritis AJ. MELD vs Child-Pugh and creatinine modified Child Pugh score for predicting survival in patients with decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2005;11(20):3099-104.

419. Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, Wong F, Kowdley KV, Benner K, McCashland T; North American Study for the Treatment of Refractory Ascites Group. The North American study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology*. 2003;124:634-41.
420. Chawla YK, Kasshinath RC, Duseja A, Dhiman RK. Predicting mortality Across a Broad Spectrum of Liver Disease-An Assessment of Model for End Stage Liver Disease (MELD), Child-Turcotte-Pugh (CTP) and Creatinine-Modified CTP scores. *J Clin Hepatol*. 2011;1: 161-8.
421. Huo TL, Lin HC, Wu JC, Lee FY, Hou MC, Lee PC, Chang FY, Lee SD. Proposal of a modified Child-Turcotte-Pugh scoring system and comparison with the model for end stage liver disease for outcome prediction in patients with cirrhosis. *Liver Transpl*. 2006;12:65-71.
422. Huo T, Lin HC, Huo SC, Lee PC, Wu JC, Lee FY, Hou MC, Lee SD. Comparison of four model for end-stage liver disease-based prognostic system for cirrhosis. *Liver Transpl*. 2008; 14(6):837-44.
423. Abuassi S, Mihas A, Williams L, Gilles H, Heuman DM. MELD and CTP scores are equivalent predictors of mortality in cirrhotic veterans referred for orthotopic liver transplantation (OLT). *Hepatology*. 2001;34:207A.
424. Lim YS, Larson TS, Benson JT, Kamath PS, Kremers WK, Therneau TM, Kim WR. Serum sodium, renal function, and survival of patients with end-stage liver disease. *J Hepatol*. 2010; 52:523-8.
425. Francoz C, Prie D, Abdel Razek W, Moerau A, Beghiti J, Valla D and Durand F. Inaccuracies of creatinine and creatinine based equations in candidates for liver transplantation with low creatinine; Impact on the model for end stage liver disease scor. *Liver Transpl*. 2010;16: 1169-77.
426. Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, Senzolo M, Rolles K, Patch D, Burroughs AK. A Systematic Review of the Performance of the Model of End-Stage Liver Disease (MELD) in the setting of Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12:1049-61.
427. Foxton MR, Al-Freah MA, Portal AJ, Sizer E, Bernal W, Auzinger G, Rela M, Wendon JA, Heaton ND, O'Grady JG, Heneghan MA. Increased model for end-stage liver disease score at the time of liver transplant results in prolonged hospitalization and overall intensive care unit costs. *Liver Transplant*. 2010;16(5):668-77.
428. Vaa BE, Asrani SK, Dunn W, Kamath PS, Shah VH. Influence of serum sodium on MELD-based survival prediction in alcoholic hepatitis. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:37-42.
429. Magder LS, Regev A, Mindikoglu AL. Comparison of seven liver allocation models with respect to lives saved among patients on the liver transplant waiting list. *Transplant Int*. 2012;25:409-15.
430. Merion RM, Wolfe RA, Dykstra DM, Leichtman AB, Gillespie B, Held PJ. Longitudinal assessment of mortality risk among candidates for liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003; 9:12-18.
431. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver Cirrhosis; a Danish population based cohort study. *Hepatology*. 2010;51(5):1675-82.
432. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, Rodés J. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1999;30:890-5.
433. Fleckenstein JF, Frank SM, Thuluvath PJ. Presence of autonomic neuropathy is a poor prognostic indicator in patients with advanced liver disease. *Hepatology*. 1996;23(3):471-5.
434. Xie YD, Feng B, Gao Y, Wei L. Characteristics of alcoholic liver disease and predictive factors for mortality of patients with alcoholic cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2013;12(6):594-601.
435. Zhang QB, Chen YT, Lion GD, Qian CC, Chen SJ, Huang KH. A combination of models for end-stage liver disease and cirrhosis-related complications to predict the prognosis of liver cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36:583-91.
436. Andreu M, Sola R, Sitges-Serra A, Alia C, Gallen M, Vila MC, Coll S, Oliver MI. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology*. 1993;104:1133-8.
437. Shear L, Kleinerman J, Gabuzda GJ. Renal failure in patients with cirrhosis of the liver: I clinical and pathologic characteristics. *Am J Med*. 1965;39:184-92.

438. Salerno F, Cazzaniga M, Merli M, Spinzi G, Saibeni S, Salmi A, Fagiuoli S, Spadaccini A, Trotta E, Laffi G, Koch M, Riggio O, Boccia S, Felder M, Balzani S, Bruno S, Angeli P; Italian Association of the Hospital Gastroenterologists (AIGO) investigators. Diagnosis, treatment and survival of patients with hepatorenal syndrome: A survey on daily medical practice. *J Hepatol.* 2011;55:1241-8.
439. Licata A, Maida M, Bonaccorso A, Macaluso FS, Cappello M, Craxi A, Almasio PL. Clinical course and prognostic factors of hepatorenal syndrome; A retrospective single center cohort study. *World J Hepatol.* 2013;5(12):687-91.
440. Watt K, Uhanova J, Minuk G. Hepatorenal syndrome: Diagnostic accuracy, clinical features and outcome in a tertiary care center. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2046-50.
441. Jiang M, Liu F, Xiong WJ, Chen XM. Comparison of four models for end-stage liver disease in evaluating the prognosis of cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2008;14(42): 6546-60.
442. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, Arndorfer J, Christensen L, Merion RM. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med.* 2003;349:931-40.
443. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 2002;35:1179-85.
444. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R; United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003;124:91-6.
445. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:269-78.
446. Caregaro L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A, Alberino F, Gatta A. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med.* 1994;154:201-5.
447. Roy L, Legault L, Pomier-Layrargues G. Glomerular filtration rate measurement in cirrhotic patients with renal failure. *Clin Nephrol.* 1998;50:342-6.
448. Orlando R, Floreani M, Padrini R, Palatini P. Evaluation of measured and calculated creatinine clearances as glomerular filtration markers in different stages of liver cirrhosis. *Clin Nephrol.* 1999;51:341-7.
449. Angeli P, Gines P. Hepatorenal syndrome, MELD score and liver transplantation: An evolving issue with relevant implications for clinical practise. *J Hepatol.* 2012;57:1135-40.
450. Altman C, Grange JD, Amiot X, Pelletier G, Lacaine F, Bodin F, Etienne JP. Survival after a first episode of spontaneous bacterial peritonitis. Prognosis of potential candidates for orthotopic liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol.* 1995;10:47-50.
451. Srikrueja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu KQ. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2005;42:700-6.
452. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33:464-70.
453. Chalasani N, Kahi C, Francois F, Pinto A, Marathe A, Bini EJ, Pandya P, Sitaraman S, Shen J. Model for end-stage liver disease (MELD) for predicting mortality in patients with acute variceal bleeding. *Hepatology.* 2002;35:1282-4.
454. Chen WT, Lin CY, Sheen IS, Huang CW, Lin TN, Lin CJ, Jeng WJ, Huang CH, Ho YP, Chiu CT. MELD score can predict early mortality in patients with rebleeding after band ligation for variceal bleeding. *World J Gastroenterol.* 2011;17:2120-5.
455. Flores-Rendon AR, Gonzalez-Gonzalez JA, Garcia-Compean D, Maldonado-Garza HJ, Garza-Galindo AA. Model for end stage of liver disease (MELD) is better than the Child-Pugh score for predicting in hospital mortality related to esophageal variceal bleeding. *Ann Hepatol.* 2008;7(3):230-4.
456. Orloff MJ, Vaida F, Isenberg JI, Wheeler HO, Haynes KS, Jinich-Brook H, Rapier R, Hye RJ, Orloff SL. Child-Turcotte score versus MELD for prognosis in a randomized controlled trial

- of emergency treatment of bleeding esophageal varices in cirrhosis. *J Surg Res.* 2012;170(1): 139-46.
457. Augustin S, Gonz'alez A and Genesc'a J. Acute esophageal variceal bleeding: current strategies and new perspectives. *World J Hepatol.* 2010;2:261-74.
458. Sempere L, Palazon M, Sanchez-Paya J, Pascual S, de Madaria M, Poveda J, Carnicer F, Zapater P, Perez-Mateo M. Assessing the short-and long-term prognosis of patients with cirrhosis and acute variceal bleeding. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009;101(4):236-48.
459. Pérez-Ayuso RM, Piqué JM, Bosch J, Panés J, González A, Pérez R, Rigau J, Quintero E, Valderrama R, Viver J, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet.* 1991;337:1431-4.
460. Bosch J, Garcia-Pagan JC. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet.* 2003;361:952-4.
461. Wyszomirska JR, Wasilewicz MP, Wunch E, Szymanik B, Jarosz K, Wojcicki M, Milkiewicz P. Assessment of a modified child-pugh-turcotte score to predict early mortality after liver transplantation. *Transplant Preceding* 2009;41:3114-6.
462. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology.* 2002;35:140-8.
463. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1993;18:353-8.
464. Nobre SR, Cabral JE, Gomes JJ, Leitão MC. In-hospital mortality in spontaneous bacterial peritonitis: a new predictive model. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:1176-81.
465. Thuluvath PJ, Morss S, Thompson R. Spontaneous bacterial peritonitis in-hospital mortality, predictors of survival, and health care costs from 1988 to 1998. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96:1232-6.
466. Silvain C, Besson I, Ingrand P, Mannant PR, Fort E, Beauchant M. Prognosis and long-term recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *J Hepatol.* 1993;19:188-9.
467. Lata J, Fejfar T, Krechler T, Musil T, Husová L, Senkyřík M, Dolina J, Vanasek T. Spontaneous bacterial peritonitis in the Czech Republic: prevalence and aetiology. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15(7):739-43.
468. Samsouk M, Kornfield R, Vittingoff E, Inadomi JM, Biggins SW. Moderate ascites identifies patients with low model for end-stage liver disease scores awaiting livertransplantation who have a high mortality risk. *Liver Transplant.* 2011;17:129-36.
469. Desai AP, Reau N, Reddy G, Te HS, Mohanty S, Satoskar R, De Voss A, Jansen D. Persistent spontaneous bacterial peritonitis: a common complications in patients with spontaneous bacterial peritonitis and a high score in the model for end-stage liver disease. *Ther Adv Gastroenterol.* 2010;5(5):275-83.
470. Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernández J, Martín-Llahí M, Baccaro ME, Navasa M, Bru C, Arroyo V, Rodés J, Ginès P. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology.* 2005;129:1944-53.
471. Tandon P, Garcia-Tsao G. Renal dysfunction is the most important independent predictor of mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(3):260-5.
472. Thanopoulou AC, Koskinas JS, Hadziyannis SJ. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP): Clinical, laboratory and prognostic features. A single-center experience. *Europ J Internal Med.* 2002;13:194-8.
473. Musskopf MI, Fonseca FP, Gass J, de Mattos AZ, John JA, de MELLO Brandao AB. Prognostic factors associated with in hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Ann Hepatol.* 2012;6:915-20.
474. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, Shiffman ML, Heuman D, Coterrell A, Fisher RA, Contos MJ, Mills AS. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology.* 2006;43: 682-9.
475. Stewart CA, Malinchoc M, Kim WR, Kamath PS. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver Transplant.* 2007;13:1366-71.

476. Simon Talero M, Garcia-Martinez R, Torrens M, Augustin S, Gomez S, Pereira G, Guevara M, Gines P, Soriano G, Roman E, Sanchez-Delgrado J, Ferrer R, Nieto JC, Sunye P, Fuentes I, Esteban R, Cordoba J. Effects of intravenous albumin in patients with cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy: A randomised double-blind study. *J Hepatol*. 2013;59:1184-92.

Biografija

Mirjana Radisavljević rođena je 24.septembra 1972. u Vrbasu. Osnovnu školu "Vuk Karadžić" završila u Lovćencu kao nosilac Vukove diplome. Gimnaziju prirodno-matematičkog smera završila u Vrbasu, a 1991. godine upisala Medicinski fakultet u Nišu. Diplomirala 1998. godine sa prosečnom ocenom 9,29. Od 2000. godine zaposlena na Klinici za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog Centra u Nišu. Iste godine započela je specijalizaciju iz oblasti Interne medicine i upisala postdiplomeske studije. Specijalizirala 2007. godine. Magistarski rad iz oblasti Gastroenterologije na temu: "Komparativna analiza biohemijskih i histopatoloških pokazatelja transformacije epitela u gastroezofagusnoj refluksnoj bolesti", odbranila 2010.godine.

Od 2012. godine na užim specijalističkim studijama iz oblasti Gastroenterologija i hepatologija. U okviru svog rada u Kliničkom Centru Niš, od 2010. godine član je tima za transplantaciju jetre. Član je Udruženja gastroenterologa Srbije, a od 2015 je i sekretar Hepatološke sekcije Srpskog lekarskog društva. Autor je i koautor nekoliko stručnih radova iz oblasti gastroenterologije i hepatologije. Recenzent je u časopisu World Journal of Gastroenterology. Živi u Nišu, udata, majka jednog deteta.



Univerzitet u Nišu

Izjava 1.

IZJAVA O AUTORSTVU

Izjavljujem da je doktorska disertacija, pod naslovom

KOMPARACIJA PROGNOСТИČKIH SKOROVA U ODNOSU NA ISHOD KOD PACIJENATA SA TERMINALNIM STADIJUMOM HRONIČNOG OBOLJENJA JETRE

koja je odbranjena na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu:

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada;
- da ovu disertaciju, ni u celini, ni u delovima, nisam prijavljivao na drugim fakultetima, niti univerzitetima;
- da nisam povredio autorska prava, niti zloupotrebio intelektualnu svojinu drugih lica.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci, koji su u vezi sa autorstvom i dobijanjem akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada, i to u katalogu Biblioteke, Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Nišu, kao i u publikacijama Univerziteta u Nišu.

U Nišu, _____ 2015. godine

Autor disertacije: **dr Mirjana Radisavljević**

Potpis autora disertacije:



Univerzitet u Nišu

Izjava 2.

IZJAVA
O ISTOVETNOSTI ŠTAMPANE I ELEKTRONSKE VERZIJE DOKTORSKE
DISERTACIJE

Ime i prezime autora: **dr Mirjana Radisavljević**

Naslov disertacije: **KOMPARACIJA PROGNOСТИČKIH SKOROVA U**
ODNOSU NA ISHOD KOD PACIJENATA SA
TERMINALNIM STADIJUMOM HRONIČNOG
OBOLJENJA JETRE

Mentor: **Prof. dr Goran Bjelaković**

Izjavljujem da je štampana verzija moje doktorske disertacije istovetna elektronskoj verziji, koju sam predao za unošenje u **Digitalni repozitorijum Univerziteta u Nišu.**

U Nišu, _____ 2015. godine

Potpis autora disertacije:



Univerzitet u Nišu

Izjava 3.

IZJAVA O KORIŠĆENJU

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Nikola Tesla“ da, u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Nišu, unese moju doktorsku disertaciju, pod naslovom:

KOMPARACIJA PROGNOСТИČКИH SKOROVA U ODNOSU NA ISHOD KOD PACIJENATA SA TERMINALNIM STADIJUMOM HRONIČNOG OBOLJENJA JETRE

Disertaciju sa svim prilogima predala sam u elektronskom formatu, pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju, unetu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Nišu, mogu koristiti svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons), za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo (CC BY)
2. **Autorstvo – nekomercijalno (CC BY-NC)**
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerađe (CC BY-NC-ND)
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima (CC BY-NC-SA)
5. Autorstvo – bez prerađe (CC BY-ND)
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima (CC BY-SA)

(Molimo da podvučete samo jednu od šest ponuđenih licenci; opis licenci dat je u nastavku teksta).

U Nišu, _____ 2015. godine

Autor disertacije: **dr Mirjana Radisavljević**

Potpis autora disertacije:
