

Alkoholna bolest jetre

Hustić, Ela

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:196018>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-29**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ela Hustić

Alkoholna bolest jetre

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkoj bolnici „Merkur“, Klinici za unutarnje bolesti, Zavodu za gastroenterologiju pod vodstvom izv.prof. dr. sc. Tajane Filipec-Kanižaj, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

Popis kratica:

ADH- alkoholna dehidrogenaza

NAD⁺ - nikotinamid adenin dinukleotid

ALDH- aldehyd dehidrogenaza

NAFLD- *eng.* Non Alcoholic Fatty Liver Disease

TNF- α - faktor nekroze tumora-alfa

IL-1- interleukin 1

IL-6- interleukin 6

PNPLA3- *eng.* Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3

SREBP- *eng.* Sterol regulatory element-binding protein

FAS- *eng.* Fatty acid synthase

LPS- lipopolisaharid

TLR4- *eng.* Toll-like receptor 4

IRF-3- *eng.* Interferon regulatory factor 3

Egr-1- *eng.* Early growth response protein 1

AMPK- *eng.* AMP-activated protein kinase

STAT3- *eng.* Signal transducer and activator of transcription 3

PPAR- α - *eng.* Peroxisome proliferator-activated receptor alpha

ROS- *eng.* Reactive oxygen species

NK- *eng.* Natural killer

IFN- γ - *eng.* Interferon gamma

TRAIL- *eng.* TNF-related apoptosis-inducing ligand

DAMP- *eng.* Damage-associated molecular pattern

MEOS- *eng.* Microsomal ethanol oxidizing system

IL-8- interleukin 8

IL-10- interleukin 10

IL-17- interleukin 17

CXCL1- *eng.* Chemokine ligand 1

ASH- alkoholni steatohepatitis

NASH- *eng.* Non-alcoholic steatohepatitis

HSC- *eng.* Hepatic stellate cells

GFAP- *eng.* Glial fibrillary acidic protein

TLR9- *eng.* Toll-like receptor 9

TGF- β - *eng.* Transforming growth factor beta

PDGF- *eng.* Platelet-derived growth factor

α -SMA- *eng.* Alpha-smooth muscle actin

ECM- *eng.* Extracellular matrix

MMP- *eng.* Matrix metalloproteinase

TIMP- *eng.* Tissue inhibitor of metalloproteinases

HCC- hepatocelularni karcinom

CNS- *eng.* Central nervous system

SIRS- *eng.* Systemic inflammatory response syndrome

AUDIT- *eng.* The Alcohol Use Disorders Identification Test

MCV- *eng.* Mean corpuscular volume

GGT- gama-glutamyltransferaza

AST- aspartat-aminotransferaza

ALT- alanin-aminotransferaza

INR- *eng.* International normalized ratio

PV- protrombinsko vrijeme

MET- *eng.* Motivational Enhancement Therapy

TSF- *eng.* Twelve-Step Facilitation Therapy

NMDA- N-metil-D-aspartat

GABA- *eng.* Gamma-aminobutyric acid

STOPAH- *eng.* Steroids or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis

mDF- *eng.* Maddrey discriminant function

GAHS- *eng.* Glasgow alcoholic hepatitis score

ABIC- *eng.* Age, Bilirubin, INR, Creatinine

CTP- Child- Turcotte-Pugh

MELD- *eng.* The Model for End-Stage Liver Disease

UNOS- *eng.* United Network for Organ Sharing

HVPG- *eng.* Hepatic Venous Pressure Gradient

Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. EPIDEMIOLOGIJA.....	2
3. METABOLIZAM ALKOHOLA	3
4. RIZIČNI ČIMBENICI.....	5
5. PATOGENEZA I PATOLOGIJA.....	7
5.1 Masna promjena jetre (steatoza)	8
5.2 Alkoholni steatohepatitis.....	10
5.3 Alkoholna fibroza i ciroza	13
6. KLINIČKA SLIKA.....	16
6.1 Masna promjena jetre.....	17
6.2 Alkoholni steatohepatitis.....	17
6.3 Alkoholna ciroza	18
6.3.1. Portalna hipertenzija.....	18
6.3.2. Poremećaj izlučivanja žuči	19
6.3.3. Poremećaj sintetske funkcije	20
6.3.4. Poremećaj kataboličke i detoksikacijske funkcije	20
6.3.5. Hepatorenalni sindrom	21
7. DIJAGNOSTIKA	21
7.1 Anamneza.....	22
7.2 Laboratorijski nalazi	23
7.2 Slikovne metode	24
7.3 Biopsija jetre	26
8. LIJEČENJE.....	27
9. PROGNOZA	31
10. ZAHVALE.....	34
11. LITERATURA	35
12. ŽIVOTOPIS.....	49

SAŽETAK

ALKOHOLNA BOLEST JETRE

Ela Hustić

Alkoholna bolest jetre je jedan od glavnih uzroka kronične bolesti jetre širom svijeta. Definira se kao toksično oštećenje jetre uslijed prekomjerne kronične konzumacije alkohola. Sadrži široki kliničko-histološki spektar uključujući masnu promjenu jetre, alkoholni hepatitis i cirozu jetre sa svojim komplikacijama. Neki od rizičnih čimbenika su: količina konzumiranog alkohola, obrazac pijenja, spol, pretilost, infekcija virusom hepatitisa C te genetski faktori. Masna promjena jetre ili steatoza predstavlja akumulaciju masnih kiselina u hepatocitima zbog povećanog metabolizma alkohola. Alkoholni hepatitis je parenhimna upala jetre i predispozicija za jetrenu fibrozu. Upalni citokini kao npr. TNF- α , IL-8 i IL-17, ključni su u inicijaciji i održavanju jetrene ozljede. Ciroza jetre je posljednji stadij alkoholne bolesti i karakterizirana je upalom, fibrozom i nekrozom. Simptomi su promjenjivi, ali najčešće uključuju žuticu, abdominalnu bol, povećanu i osjetljivu jetru. Komplikacije povezane sa cirozom jetre su ascites, spontani bakterijski peritonitis, hepatalna encefalopatija, hepatorenalni sindrom, hepatopulmonalni sindrom i varikoziteti jednjaka i želuca. Većini pacijenata bolest se dijagnosticira u uznapredovaloj fazi kada su mogućnosti liječenja ograničene. Najučinkovitija strategija u prevenciji progresije bolesti je produljena apstinencija. Masna promjena jetre i alkoholni hepatitis su reverzibilna stanja uz apstinenciju, dok je ciroza ireverzibilna i transplantacija jetre preostaje jedina i konačna terapija.

Ključne riječi: alkoholna bolest jetre, masna promjena jetre, alkoholni hepatitis, ciroza

SUMMARY

ALCOHOLIC LIVER DISEASE

Ela Hustić

Alcoholic liver disease is one of the main causes of chronic liver disease worldwide. It is defined as toxic liver damage due to chronic alcohol overconsumption. It comprises a wide clinical-histologic spectrum including fatty liver, alcoholic hepatitis, and liver cirrhosis with its complications. Some of the risk factors are: quantity of alcohol taken, pattern of drinking, sex, obesity, hepatitis C infection, and genetic factors. Fatty liver or steatosis represents the accumulation of fatty acids in hepatocytes due to increased alcohol metabolism. Alcoholic hepatitis is a parenchymal inflammation of the liver and it appears to predispose to liver fibrosis. Inflammatory cytokines like TNF- α , IL-8, and IL-17 are essential in the initiation and perpetuation of liver injury. Liver cirrhosis is an end stage of alcoholic liver disease characterized by inflammation, fibrosis, and necrosis. Symptoms are variable, but most commonly they involve jaundice, abdominal pain, enlarged, and tender liver. Complications associated with cirrhosis are ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, hepatopulmonary syndrome, esophageal, and gastric varices. Most patients are diagnosed at advanced stages where treatment options are limited. The most effective strategy to prevent disease progression is prolonged abstinence. Fatty liver and alcoholic hepatitis are reversible with abstinence, while cirrhosis is irreversible and liver transplantation remains the only and definitive therapy.

Keywords: alcoholic liver disease, fatty liver, alcoholic hepatitis, cirrhosis

1.UVOD

Alkoholna bolest jetre predstavlja oblik toksičnog oštećenja jetre uslijed prekomjernog konzumiranja etanola kroz duže vremensko razdoblje (1). Obuhvaća čitav niz različitih histološko-morfoloških i kliničkih promjena kao što su masna jetra, alkoholni steatohepatitis i alkoholna ciroza sa svojim komplikacijama kao završni stadij bolesti. Isto tako, kod pacijenata u uznapredovalom stadiju bolesti s razvijenom cirozom jetre, postoji povećani rizik od nastanka hepatocelularnog karcinoma (1). Ovo je kompleksna bolest koja zahtijeva posebnu pažnju i rad multidisciplinarnog tima s ciljem smanjenja nastalog oštećenja jetre, prevencije progresije bolesti i komplikacija te suzbijanja ovisnosti i promjene ponašanja. Zbog svoje visoke prevalencije, ona postaje javnozdravstveni i socioekonomski problem i čini jedan od izazova današnje struke. Najbolji pokazatelj tereta ovom bolešću je stopa mortaliteta od ciroze jetre koja je indikativna, iako procjena ima neka ograničenja (2). U kojoj mjeri alkoholna bolest jetre pogađa svjetsku populaciju, govore podaci studije Globalnog opterećenja bolestima Svjetske zdravstvene organizacije iz 2010. godine koja je pokazala da se globalno 0,9% svih smrti pripisuje alkoholom uzrokovanoj cirozi jetre (3). Novija istraživanja Svjetske zdravstvene organizacije pokazuju da je 3,3 milijuna smrtnih slučajeva, odnosno globalno 6% svih smrti, povezano s konzumacijom alkohola i da ona čini rizični faktor u više od 50% slučajeva ciroze jetre (4).

2.EPIDEMIOLOGIJA

Europa se smatra regijom svijeta u kojoj je konzumacija alkohola najveća. U više od 20% europske populacije starije od 15 godina zabilježena je barem jedna epizoda teškog opijanja, a ona se definira kao 5 ili više pića u jednoj prigodi ili 50 grama alkohola barem jednom tjedno (5). Isto tako, to je regija s najvećim udjelom smrti povezanih s alkoholom, a iznosi 6,5% svih smrtnih slučajeva (2). Međutim, postoje razlike u stopama mortaliteta između Istočne i Zapadne Europe, gdje je ona viša u istočnom dijelu te među spolovima (viša je kod muškaraca). Konzumacija alkohola tijekom 1990-ih je pala, no zabilježeno je povećanje i stabilizacija na visokim razinama u periodu između 2004. i 2006. godine s izrazitim razlikama između pojedinih zemalja (5). Tako je stopa mortaliteta od ciroze jetre izrazito pala u Austriji, Francuskoj, Njemačkoj, Italiji, Portugalu, Španjolskoj kao i u Rumunjskoj i Mađarskoj, dok je u zemljama kao što su Finska, Irska, UK te u velikom broju istočnoeuropskih zemalja, uključujući Estoniju, Litvu, Poljsku i Rusiju, uočeno povećanje stope mortaliteta (2). Zbog povećanja stope mortaliteta u pojedinim članicama unutar Europske unije se provode određene političke mjere s ciljem smanjenja negativnih trendova, a to su: povećanje poreza na prodaju alkoholnih pića, povećanje minimalne prodajne cijene alkohola, podizanje dobne granice za kupnju alkohola, zabrana konzumacije na javnim mjestima te strože kazne za vozače pod utjecajem alkohola (4). Svjetska zdravstvena organizacija je 2010. godine objavila statusno izvješće o alkoholu i zdravlju za zemlje Europe u koje je uključena i Hrvatska. Ispitavanje je uključivalo osobe starije od 15 godina i ono što se promatralo su: vrste piće koje se konzumiraju, kolika je konzumacija alkohola, obrazac pijenja, zdravstvene i socijalne posljedice te koje su mjere politike. Rezultati su pokazali da konzumacija alkoholnih pića u Hrvatskoj iznosi 15,1 litru po osobi, što je više od europskog prosjeka koji je

12,2 litre po osobi, i to najviše vina i piva (6). Nadalje, dobno standardizirana stopa mortaliteta od ciroze jetre za muškarce iznosi 38/100000, a za žene 11/100000 te u odnosu na druge uzroke mortaliteta kao što su otrovanje, nasilje i prometne nesreće, zauzima prvo mjesto (6). U tom trenu Hrvatska nije imala nacionalnu politiku o alkoholu, već samo nacрте zakona o ograničenju prodaje na određenim prodajnim mjestima, specifičnim događanjima i intoksiciranim osobama te obvezujuće propise o oglašavanju alkoholnih pića (6).

3.METABOLIZAM ALKOHOLA

Jetra predstavlja organ koji, osim svoje sintetske i ekskretorne funkcije, ima središnju ulogu u metabolizmu i katabolizmu različitih tvari i spojeva, kako endogenih spojeva kao što su ugljikohidrati, masti i proteini, tako egzogenih koje unosimo u tijelo, npr. lijekovi, alkohol, otrovi i mnogo drugih štetnih spojeva koje nalazimo u okolišu. Glavni put razgradnje alkohola događa se u jetrenim stanicama, hepatocitima, putem tri mehanizma: oksidacijom uz alkoholnu dehidrogenazu, peroksimalnom katalazom te mikrosomalnim sustavom oksidacije (citokrom P-450). Na taj način se metabolizira više od 90% unesenog alkohola, dok manji dio, oko 10% se izluči u nerazgrađenom obliku putem mokraće, znoja i disanjem (7). Dio alkohola koji se unese oralno započinje s oksidacijom već u želucu jer tamo postoji enzim bitan za razgradnju alkohola, alkoholna dehidrogenaza (ADH) (7)(8). Međutim, mnogi faktori imaju snažan utjecaj na taj proces kao npr. ispunjenost želuca hranom. Ako je želudac prazan, alkohol brže prolazi u duodenum i apsorpcija je time brža te razine alkohola u krvi značajno rastu. S druge strane, ako je hrana prisutna (osobito masti) tada je apsorpcija alkohola sporija zbog usporavanja pražnjenja želuca i samim time može

se ostvariti prvotna razgradnja (7). Također, pokazalo se da je kod žena aktivnost enzima smanjena u odnosu na muškarce pa tako kod unesene ekvivalentne količine alkohola žene imaju veću osjetljivost i veći rizik od oštećenja jetre. Smanjena aktivnost enzima posebice je primjećena kod alkoholičarki (7)(8). Nadalje, acetilsalicilna kiselina te blokatori H₂ receptora kao što su cimetidin i ranitidin također mogu smanjiti aktivnosti enzima ADH u želucu (7). Dominantan proces i prvi korak razgradnje je oksidacija uz ADH, sustav citoplazmatskih enzima s brojnim izoenzimima, pretežito smještenim u hepatocitima (7). Zbog različite genske ekspresije ADH i polimorfizama proizlaze i individualne razlike u reakciji na prekomjerno uzimanje alkohola, iako se time ne može predvidjeti osjetljivost na razvoj alkoholne bolesti (1)(8). Kao rezultat oksidacije nastaje acetaldehid, a NADH s vodikovim ionom nastaju kao produkt redukcije NAD⁺. Drugi korak je oksidacija acetaldehida u acetat katalizirana enzimom aldehid dehidrogenazom (ALDH) i taj proces je ireverzibilan (7). Nakon toga proizvedeni acetat napušta jetru i prelazi u periferna tkiva koja ga iskorištavaju za proizvodnju acetil koenzima A, preteče glavnih makromolekula. Isto kao i ADH, ALDH pokazuje gensku varijabilnost i ima mnoge izoforme. Tako je poznato da se u 75% Azijata pojavi reaktivno crvenilo prilikom konzumacije alkohola, a razlog tome je deficijencija ALDH2 izoenzima koja uzrokuje nakupljanje acetaldehida (8). Ista reakcija vidljiva je i kod ljudi koji uzimaju disulfiram pa se javlja averzija prema daljnoj konzumaciji (8). Drugi mehanizam razgradnje je mikrosomalni sustav oksidacije etanola putem citokroma P-450 koji predstavlja obitelj hem enzima smještenih u endoplazmatskom retikulumu. Odgovorni su za metabolizam 15% alkohola pri čemu kao međuprodukti nastaju acetaldehid i hidroksilni radikali. Upravo su hidroksilni radikali jedan od faktora važnih za nastanak fibroze jer imaju sposobnost aktivacije Itoovih stanica koje se diferenciraju u

fibroblaste i luče kolagen. Najaktivnija izoforma citokroma P-450 u oksidaciji alkohola je CYP2E1 čije su razine povišene kod kronične konzumacije etanola (7). Osim toga, bitan je u interakciji alkohola i lijekova te razgradnji spojeva kao što su benzen, nitrozamini i halotani koji daju reaktivne međuprodukte i doprinose oštećenju jetre u vidu oksidativnog stresa zbog slobodnih radikala, a to je osobito izraženo kod alkoholičara. Manji dio metabolizma alkohola ostvaruje se pomoću peroksimalne katalaze koji je u odnosu na prethodna dva manje značajan, a kao međuprodukt također nastaje acetaldehid.(7)

4.RIZIČNI ČIMBENICI

Iako 10-20% ljudi koji kronično konzumiraju alkohol razviju određene stadije alkoholne bolesti jetre, pokazalo se da postoje i drugi kofaktori koji imaju ulogu u razvitku bolesti kao što su okolišni, bihevioralni te genetski (4). U većini provedenih studija ustvrdilo se da postoji direktna povezanost između količine popijenog alkohola i rizika za razvoj uznapredovalih stadija alkoholne bolesti i ciroze pa je tako kod pacijenata koji su hospitalizirani zbog alkoholnog hepatitisa i ciroze zabilježena dnevna doza unosa alkohola između 170 i 220 grama, a već pri količini od 60 grama dnevno postoji apsolutni rizik od 9,8% za razvoj ciroze jetre (9). Mnogi pacijenti razviju znakove i simptome u svojem četvrtom ili petom desetljeću života tako da je trajanje teškog pijanstva važan rizični faktor, iako je teško odrediv jer kronična konzumacija alkohola varira tijekom života (9). Prosječno iznosi 20 godina kod pacijenata s alkoholnom bolešću jetre usporedno s 13 godina koliko iznosi kod pacijenata s alkoholnim pankreatitisom (10). Još je nepoznato kako način uživanja alkohola (npr. povremeno opijanje, pijenje nezvezano uz jelo) te vrsta pića (vino

naspram piva i žestokih pića) koja se konzumiraju utječu na rizik razvoja bolesti i potrebno je provesti temeljite epidemiološke studije da bi se razaznala uzročno-posljedična veza (4). Glavna pretpostavka jest da bi povremeno opijanje moglo pogodovati razvoju alkoholnog hepatitisa, ali potrebno je provesti istraživanja kojima bi se to potvrdilo (4). Spol ima značajan doprinos pa tako žene imaju povećani rizik za razvoj jetrene bolesti zbog smanjene aktivnosti želučane alkoholne dehidrogenaze, zatim povećanog udjela masti u tjelesnoj masi i prisutnosti estrogena koji modulira aktivnost ADH (9). Pretilost se smatra jednim od najvažnijih okolišnih čimbenika koji određuju rizik za razvoj ciroze. Nedavne studije su pokazale da kod osoba koje se teže opijaju i pritom su pretile barem 10 godina, imaju dvostruki rizik za razvoj ciroze jetre (4). Postoji sinergistički utjecaj konzumacije alkohola i pretilosti na odgovor endoplazmatskog retikuluma na stanični stres, aktivaciju makrofaga tipa 1 te rezistenciju na adiponektin (11). Također, treba uzeti u obzir da osobe s prekomjernom tjelesnom težinom imaju predispozicije za razvoj NAFLD što zajedno s pretjeranom konzumacijom alkohola ima kumulativni učinak na oštećenje jetre (9). U razvijenim stadijima alkoholne bolesti jetre čest nalaz je akumulacija željeza koja je povezana s fibrozom jer alkohol i željezo djeluju sinergistički i dovode do oksidativnog stresa (2). Razina željeza koja nije vezana za transferin je značajno povećana kod osoba koje aktivno konzumiraju alkohol, dok je serumski transferin povišen kod osoba s masnom jetrom uslijed teškog opijanja, a snižen kod osoba s alkoholnom cirozom (9). S druge strane, serumski feritin je povišen i pri umjerenoj konzumaciji, ali on je slab indikator za predviđanje koncentracije željeza u jetri (9). Konačno, u osoba s hemokromatozom progresija bolesti je ubrzana ako pritom dugotrajno konzumiraju alkohol (11). Nadalje, koegzistencija kroničnog hepatitisa C i zlouporabe alkohola ubrzava jetreno oštećenje i dovodi do bržeg razvoja ciroze sa

svim svojim komplikacijama uključujući hepatocelularni karcinom (4). Genetski faktori domaćina utječu na osjetljivost prema alkoholu i posljedično na razvoj alkoholne bolesti jetri pri čemu neke studije navode da je taj utjecaj i do 50% (2). Studije provedene na blizancima ukazuju na to da monozigotni blizanci imaju viši stupanj usklađenosti prema alkoholom uzrokovanoj cirozi od dizigotnih blizanaca (12) (13). Razlika u eliminaciji alkohola među ljudima je posljedica polimorfizama gena koji kodiraju enzime koji sudjeluju u procesu oksidacije alkohola, prije svega alkoholne dehidrogenaze i acetaldehidne dehidrogenaze (4). Neke studije spominju i polimorfizme gena koji kodiraju za upalne medijatore i to TNF- α , IL-1 i IL-6 pri čemu su TNF- α i IL-1 vezani za akutna i kronična oštećenja jetre inducirana alkoholom, a IL-6 vezan je za akutnu ozljedu jetre (9)(14). Glavna determinanta i rizični čimbenik za alkoholnu bolest jetre je gen *PNPLA3* (15). Usko je vezan za metabolizam masti jer kodira enzim PNPLA3 ili adiponutrin, triacilglicerol lipazu koja posreduje u hidrolizi triacilglicerola u adipocitima (9). Međutim, ekspresija mutacijskog oblika, a to je I148M, inhibira katalitičku aktivnost enzima i ograničava hidrolizu triglicerida (9). Prema tome, varijanta enzima I148M povezuje s uznapredovalim stadijima alkoholne bolesti, cirozom jetre kao i rizikom za nastanak hepatocelularnog karcinoma (16)(17). Postoji značajna povezanost između prisutnosti genotipa *PNPLA3* rs738409 (GG) i alkoholne bolesti jetre s tendencijom progresije u Mestizo populaciji miješanog latinsko-europskog podrijetla i populaciji bijele rase (18)(19).

5.PATOGENEZA I PATOLOGIJA

Oštećenje jetre alkoholom uzrokuje specifične patološke promjene koje se mogu pojaviti istodobno ili slijediti jedna za drugom, a to su: masna promjena jetre ili

steatoza, alkoholni steatohepatitis i alkoholna ciroza. Velika većina, točnije 90-95% osoba koje konzumiraju više od 60 grama alkohola dnevno (što bi odgovaralo ½ boce vina ili više od 1 litre pive) razviju steatozu, no samo manjem broju steatoza progredira do ASH, a njih 10-20% s vremenom razvije cirozu (2).

5.1 Masna promjena jetre (steatoza)

Steatoza predstavlja rani odgovor jetre na povećanu konzumaciju alkohola pri čemu dolazi do akumulacije masti, prije svega triglicerida, fosfolipida i kolesterolskih estera u hepatocitima (11). Promjene se u početku nalaze u zoni 3, području perivenularnih hepatocita, a progresijom bolesti zahvaćaju zonu 2 i zonu 1 koja je područje periportalnih hepatocita (20). Alkohol može djelovati direktno, putem acetaldehida kao produkta oksidacije alkohola i indirektno, putem multiplih transkripcijskih faktora povezanih s metabolizmom lipida što dovodi do indukcije sinteze masnih kiselina s jedne strane odnosno inhibicije β -oksidacije s druge strane što u konačnici rezultira nakupljanjem masnih kiselina (11). Etanol potiče lipogenezu u hepatocitima tako što regulira prema gore transkripcijski faktor SREBP-1c koji je ključni regulator lipogenih enzima kao što su sintaza masnih kiselina (FAS), acetil-koenzim A karboksilaza i steroil-CoA desaturaza (8)(21). Direktno djeluje putem metabolita acetaldehida, dok indirektno aktivira procese i faktore koji stimuliraju ekspresiju SREBP-1c kao što su odgovor endoplazmatskog retikuluma na stanični stres, adenozin, endokanabinoidi, LPS signalizacija putem TLR4 i proteini TNF- α , IRF-3, Egr-1 (11). Alkohol također regulira prema dolje faktore koji reduciraju ekspresiju SREBP-1c, a to su AMPK, Sirtuin 1, adiponektin i STAT3 (20). Inhibicija β -oksidacije masnih kiselina u hepatocitima ostvaruje se putem inaktivacije PPAR- α , hormonskog receptora u jezgri koji je odgovoran za metaboličku regulaciju lipida i lipoproteina tako što kontrolira transkripciju spektra gena uključenih u transport i oksidaciju masnih kiselina (11)(22).

Osim što acetaldehid inhibira sposobnost vezanja transkripcijskih faktora na DNA u hepatocitima i time direktno smanjuje transkripcijsku aktivnost, indirektno djeluje na citokrom P450-2E1 regulacijom prema gore što smanjuje aktivnost PPAR- α , odnosno regulacijom prema dolje adiponektina i cinka koji inače aktiviraju PPAR- α (11). Drugi mehanizam lipogeneze uključuje inhibiciju AMPK, kinaze koja inače potiče oksidaciju masnih kiselina putem inaktivacije enzima acetil-CoA karboksilaze i inhibitorno djeluje na SREBP-1c (11). Na razvoj steatoze jetre mogu utjecati i povećana opskrba masnim kiselinama iz hilomikrona tankog crijeva te povećani priljev masnih kiselina iz perifernog masnog tkiva, iako ti mehanizmi nisu do kraja razjašnjeni (2). Autofagija ima važnu ulogu u odstranjenju lipidnih čestica u hepatocitima. Pokazalo se da kratkotrajna izloženost etanolu pospješuje autofagiju i sprječava nastanak steatoze dok dugotrajno konzumiranje alkohola ima suprotan učinak i dovodi do inhibicije autofagije iako se ti učinci još moraju razjasniti (11). Konačno, imunosni sustav je povezan s nastankom masne jetre. Uslijed povećane propusnosti stijenke crijeva u portalni krvotok prodiru endotoksini i lipopolisaharidi koji putem stimulacije TLR4 pokreću signalizacijsku kaskadu aktivacije Kupfferovih stanica, specijaliziranih makrofaga jetre, koje proizvode proinflamatorne citokine kao što su TNF- α , IL-6, IL-1 i reaktivne spojeve kisika (ROS) (23)(24). Upravo bi TNF- α iz Kupfferovih stanica mogao doprinijeti razvoju steatoze jetre povećanjem ekspresije mRNA za SREBP-1c (što je proučavano na hepatocitima mišje jetre) i stimulacijom sazrijevanja SREBP-1c u ljudskim hepatocitima (23). Suprotno tome, IL-6, kojeg također proizvode Kupfferove stanice, bi mogao imati protektivni učinak tako što aktivira STAT3 i posljedično umanjuje djelovanje SREBP-1c (23). Nadalje, kronična konzumacija alkohola uzrokuje aktivaciju hematopoetskih matičnih stanica, ključnih u parenhimalnoj regeneraciji jetrenog oštećenja, i povećava lučenje endokanabinoida

koji pogoduju ekspresiji SREBP-1c i posljedično akumulaciji masti u hepatocitima (25). Matične stanice mogu biti eliminirane pomoću NK stanica preko IFN- α i TRAIL, liganda povezanog s faktorom tumorske nekroze, ali kod kronične konzumacije alkohola NK citotoksičnost je inhibirana i samim time je produljeno preživljenje matičnih stanica (23). Masna jetra je najčešća mikroskopska promjena koju nalazimo kod gotovo svih alkoholičara (1). Prvo započinje kao mikrovezikularna steatoza zbog niza manjih vakuola koje ispunjavaju citoplazmu hepatocita koje se zatim spajaju pri čemu se formira vakuola koja zauzima cijelu stanicu i potiskuje jezgru hepatocita prema periferiji i takvo oštećenje hepatocita se zove baloniranje (1). Kada vakuola ispunjava cijelu stanicu tada se radi o makrovezikularnoj steatozi koja je najraniji i najčešći histološki nalaz oštećenja alkoholom (2). Obično se nazire centrilobularno, a ponekad može zahvatiti i cijeli lobul (26). Nekoć se smatrala benignim stanjem, no danas studije pokazuju da se ciroza može pojaviti nakon 10,5 godina u 10% pacijenata koji su histološki imali jednostavnu steatozu bez naznaka steatohepatitisa i fibroze, a isto tako čest je nalaz kod aktivne konzumacije alkohola i povezuje se s bržim nastankom fibroze (2). Masna jetra je reverzibilna promjena koja nestaje ako se prekida prekomjerno konzumiranje alkohola, no ako se nastavi, dolazi do razvoja alkoholnog steatohepatitisa (1).

5.2 Alkoholni steatohepatitis

Alkoholni steatohepatitis je parenhimna upala jetre s pripadajućom hepatocelularnom ozljedom i infiltracijom upalnim stanicama koja se razvija na već postojeću steatozu, iako se ne javlja kod svih pacijenata sa steatozom (2)(8). Povezuje se s progresijom fibroze i jedan je od preduvjeta za nastanak ciroze (2). Mnogi čimbenici doprinose razvitku steatohepatitisa, a jedan od njih je hepatotoksičnost etanola. Naime, u hepatocitima se etanol metabolizira u acetaldehid, visoko reaktivnu supstancu koja

se kovalentno veže za proteine i DNA i pri tome ih funkcionalno mijenja, formirajući tako autoantigene koji aktiviraju imunski sustav (27). Zahvaća intracelularne proteine kao što je tubulin te kolagen koji je najvažniji protein ekstracelularnog matriksa (8). Posljedica takvog procesa je disfunkcija stanice i aktivacija humoralne i stanične imunosti potaknuta novonastalim antigenima (8). Osim toga, acetaldehid inducira oštećenje mitohondrija i dovodi do deplecije glutationa što doprinosi nastanku oksidativnog stresa i apoptoze (2). Oštećeni hepatociti oslobađaju endogene supstance zvane DAMP koje posreduju u komunikaciju između hepatocita i imunskog sustava. Ta komunikacija se ostvaruje tako što inflamosomi (citosolni proteinski kompleksi) signalima DAMP-a povećavaju izlučivanje proinflamatornih citokina koji signaliziraju upalnim stanicama o mjestu oštećenja (28) (29). Tijekom metabolizma se također oslobađaju reaktivni spojevi kisika koji napadaju višestruko nezasićene masne kiseline i dovode do lipidne peroksidacije ukoliko ne dođe do pravodobne aktivacije antioksidantnih enzima (30). Produkti lipidne peroksidacije su malondialdehid i 4-hidroksinonenal koji se vežu za proteine i takvi spojevi služe kao antigeni na koje se stvaraju cirkulirajuća protutijela i izazivaju akumulaciju T i B-limfocita u jetri (28) (11). Smatra se da je glavni izvor slobodnih radikala i reaktivnih spojeva kisika MEOS, alternativni put metabolizma etanola koji se događa u glatkom endoplazmatskom retikulumu te je njegova aktivnost osobito izražena uslijed kronične konzumacije alkohola (31). Isto tako, pojačana indukcija i aktivnost enzima CYP2E1, koji je povezan s MEOS-om, zabilježena je kod alkoholičara i značajno doprinosi proizvodnji reaktivnih spojeva kisika, a smatra se jednim od medijatora propusnosti crijeva potaknute alkoholom (8)(32). Polimorfizmi CYP2E1 određuju razlike u podložnosti prema razvoju alkoholne bolesti jetre, a zajedno s ADH koncentriran je više u centrizonalnom području lobula gdje je oštećenje najviše

izraženo (8). Nadalje, pokazalo se da alkohol, osim što uzrokuje crijevnu disbiozu odnosno promjenu crijevne mikrobiote i povećani bakterijski rast, dovodi do pojačane propusnosti crijevne stijenke i translokacije bakterijskog lipopolisaharida (endotoksina) iz crijeva preko portalnog krvotoka u jetru (11). Bakterijski lipopolisaharid putem CD14/TLR4 receptora inducira Kupfferove stanice na sintezu proinflammatoryh citokina $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 i IL-17 i potenciranje oksidativnog stresa (28). Alkohol također aktivira komponente komplementa koje potiču proinflammatory aktivnost Kupfferovih stanica koje osim što iniciraju jetrenu ozljedu, proizvode i hepatoprotektivne citokine kao što su IL-6 i IL-10 koji reduciraju oštećenje djelujući protuupalno (28). Konačno, povišene razine IL-17 aktiviraju jetrene stielatne stanice koje zajedno sa oštećenim hepatocitima, kod kojih je aktivnost proteasoma smanjena, izlučuju kemokine (IL-8 i CXCL1) koji udruženi sa citokinima Kupfferovih stanica pokreću migraciju neutrofila u upalni milje jetre te je to esencijalno za razvoj upale inducirane alkoholom (11)(33). Upravo je infiltracija neutrofilima karakteristično patološko obilježje alkoholnog steatohepatitisa jer u drugim upalnim bolestima jetre oni uglavnom nisu prisutni i ona korelira s jačinom ASH (8)(11). Infiltrirani neutrofili ubijaju sentizirane hepatocite otpuštajući reaktivne spojeve kisika i proteaze doprinoseći tako alkoholnom oštećenju jetre (20). Ključni citokini za koje se ustanovilo da su povišeni kod pacijenata s alkoholnim steatohepatitisom, a poznati su kao posredni ili neposredni kemoatraktanti, su IL-8, IL-17 i $\text{TNF-}\alpha$ (8)(34). Mikroskopski istovremeno nalazimo masnu pretvorbu jetrenih stanica (steatozu) i skupine subletalno oštećenih hepatocita s hidropično promijenjenom citoplazmom (balonirane stanice). (1)(35) Najviše su zastupljene u području oko središnjih vena (1). Takve stanice sadrže Mallory-Denk tjelešca tzv. alkoholni hijalin, nastao kondenzacijom citoskeletnih intermedijarnih filamenata koji predstavlja svojevrsni

produkt staničnog stresa (26). Mallory-Denk tjelešca se mogu detektirati imunohistokemijskim bojanjem jer njihova prisutnost korelira s težinom steatohepatitisa, što je osobito korisno u dijagnosticiranju blažih oblika steatohepatitisa gdje nalazimo minimalno baloniranje hepatocita (26)(35). Nadalje, upala je karakterizirana infiltracijom neutrofila oko nekrotiziranih hepatocita što je specifično za ovakav oblik oštećenja (1) Posljednje, u svim oblicima steatohepatitisa vidljivo je odlaganje kolagena oko središnjih vena što dovodi do zadebljavanja njihovih stijenki, a fibroza se širi u susjedne sinusoidalne prostore i oko pojedinih stanica (perivenularna, perisinusoidalna i pericelularna fibroza).(1)(26) Portalni prostori su uredni kod steatohepatitisa jer je upala lokalizirana u centrolobularnom području, no kako bolest progredira tako se vezivo umnaža i postupno proširuje prema portalnom prostoru (26). Međutim, važno je naglasiti da mikroskopske promjene koje su uzrokovane alkoholom nisu specifične te da se slična histološka slika može naći kod osoba koje ne konzumiraju alkohol, npr. kod NASH-a (1).

5.3 Alkoholna fibroza i ciroza

Fibroza je rezultat cijeljenja (zbog dugotrajne i ponavljane ozljede jetre) gdje imamo progresivnu akumulaciju i smanjeno remodeliranje ekstracelularnog matriksa koje narušava arhitekturu parenhima jetre (36). Primjerice, nakon akutne ozljede parenhimne stanice regeneriraju i mijenjaju nekrotične ili apoptotične stanice u sklopu upalnog odgovora (37). No, ako negativni podražaj potraje, sposobnost regeneracije zakazuje i hepatociti se zamjenjuju ekstracelularnim matriksom pri čemu distribucija veziva ovisi o vrsti oštećenja (37). Konkretno, kod alkoholnog oštećenja vezivno tkivo zahvaća pericentralno i perisinusoidalno područje u ranoj fazi, a kako bolest napreduje tako se formiraju prvo kolagenski vezivni tračci koji dovode do premošćujuće fibroze koja prethodi razvoju regenerativnih čvorića i posljedično cirozi

(2). Fibroza je potencijalno reverzibilna ako se prekine daljnja konzumacija alkohola, za razliku od ciroze koja je ireverzibilna i kad postoji apstinencija (38). Sa staničnog aspekta glavnu ulogu u procesu fibroze imaju jetrene stelatne stanice ili Itove stanice (HSC), specifične mezenhimalne stanice lokalizirane u Disseovom prostoru koje imaju važnu ulogu u jetrenom razvoju, regeneraciji i fibrogenezi jer utječu na diferencijaciju, proliferaciju i morfogenezu drugih jetrenih stanica te su uskoj interakciji sa sinusoidalnim i jetrenim epitelijalnim stanicama (39). U normalnim okolnostima nalaze se u stanju mirovanja i pohranjuju retinoide te proizvode GFAP, no uslijed ozljede jetre one se aktiviraju postepeno gubeći dotične supstance i uz poticaj autokrinih i parakrinih fibrogenskih signala diferenciraju u miofibroblaste (36). Prvo, aktivaciju stelatnih stanica pokreću oštećeni hepatociti kod kojih je ostvarena apoptoza putem Fas i TRAIL liganda i pritom nastaju apoptotična tjelešca, nekrotični debris i oslobađa se DNA koja se veže na TLR9 stelatnih stanica (36)(40). Reaktivni spojevi kisika koji se oslobađaju iz oštećenih hepatocita, ali i upalnih stanica i Kupfferovih stanica, stimuliraju profibrogene intracelularne signalne puteve stelatnih stanica (2). Drugo, acetaldehid direktno stimulira HSC i povećava ekspresiju kolagena tip I, a njegovi spojevi malondialdehid i 4-hidroksinonenal pomažu u održavanju aktivacije (11). Bakterijski endotoksin (LPS) također ima važnu ulogu u aktivaciji Itovih stanica tako što se izravno veže na TLR4, ali i posredno djeluje na Kupfferove stanice potičući ih na proizvodnju citokina i reaktivnih spojeva kisika, te na sinusoidalne endotelijalne stanice (11)(41). S druge strane, etanol suprimira antifibrotične efekte i time su najviše pogođene NK stanice (11). Naime, aktivirane NK stanice ubijaju samo aktivirane HSC, ali ne i one u mirovanju, te ujedno suprimiraju nastanak fibroze jetre tako što proizvode IFN- γ koji inducira arest i apoptozu HSC (23)(42). U procesu fibroze oslobađaju se različiti fibrogeni medijatori

kao npr. faktori rasta, citokini, NO i ROS, no kao ključni se navode TGF- β , PDGF i angiotenzin II (37). Prije svega, TGF- β je glavni medijator u fibrogenezi kojeg osim Kupfferovih stanica proizvode i oštećeni hepatociti, endotelijalne stanice i aktivirane Itove stanice tako da djeluje autokrino i parakrino (43). On potiče diferencijaciju jetrenih stelatnih stanica u miofibroblaste, sintezu proteina izvanstaničnog matriksa, najviše kolagena tip I i inhibira njihovu degradaciju (37). Od svih faktora koji imaju profibrogeni učinak, TGF- β je najpotentniji (36). Nadalje, PDGF je potentni mitogen i potiče proliferaciju jetrenih stelatnih stanica i njihovu diferencijaciju u miofibroblaste te je reguliran prema gore u fibrotičnoj jetri (44). Među vazoaktivnim citokinima, važnu ulogu u fibrogenezi ima angiotenzin II koji inducira jetrenu upalu i stimulira aktivne HSC na staničnu proliferaciju, migraciju, sekreciju proupalnih citokina i sintezu kolagena (45). Od adipokina (citokina koji prvenstveno proizlaze iz masnog tkiva) leptin doprinosi fibrogenezi jer isto tako aktivira HSC i važan je u razvoju fibroze, a s druge strane adiponektin ima suprotno djelovanje i inhibira sam proces (46). Konačni ishod aktivacije jetrenih stelatnih stanica je nastanak miofibroblasta, heterogene skupine stanica čije podrijetlo ovisi o vrsti tkiva koje je oštećeno (43). Miofibroblasti (osim od HSC) mogu potjecati i od portalnih fibroblasta, fibrocita i mezenhimalnih stanica podrijetla iz koštane srži (47). Miofibroblasti su ključni u izgradnji vezivnog ožiljka zato što proizvode različite vrste proteina izvanstaničnog matriksa (prvenstveno kolagen tip I) te imaju kontraktilnu funkciju jer je povećana ekspresija citoskeletnog proteina α -SMA (48). Uz stanične elemente jednako važan je i izvanstanični matriks koji se pojačano akumulira u procesu fibroze zbog poremećene homeostaze pri čemu imamo povećanu sintezu i smanjenu degradaciju proteina ECM (37). Naime, remodeliranje ECM ponajprije ovisi o ravnoteži između metaloproteinaza (MMP), enzima koji razgrađuju ECM, s jedne strane i njihovih

inhibitora TIMP koji potiču fibrogenezu (49)(50). Prema tome, u procesu fibroze nalazimo smanjenu aktivnost metaloproteinaza, a regulaciju prema gore TIMP-1 (36). Važno je spomenuti da su elementi ECM aktivni sudionici u fibrogenezi jer postoji interakcija između njih i stanica putem staničnih receptora i na taj način se omogućuje pozitivna povratna sprega koja dalje amplificira proces fibroze (36). Makroskopski je jetra normalne veličine ili smanjena, a zbog obilja veziva je čvrste konzistencije, dok joj je površina zrnastog, nodularnog izgleda (1). Mikroskopski nalazimo progresiju steatohepatitisa s perivenularnom fibrozom koja može ići u dva smjera, tako da se stvaraju vezivni tračci između centralnih vena ili pak da povezuje centralnu venu s portalnim prostorom (26). Na taj način nastaje potpuna pregradnja jetrenog parenhima vezivnim pregradama koje okružuju preostale skupine hepatocita organizirane u regeneratorne čvoriće, koji su obično manjih dimenzija, što daje sliku mikronodularne ciroze (1). Unutar vaskulariziranog veziva umnažaju se žučni kanalići te nalazimo infiltraciju upalnim stanicama, neutrofilima i limfocitima (26). Konačno, hepatociti u regeneratornim čvorićima često pokazuju polimorfiju uz pojavu hiperkromatskih jezgara što ukazuje na displaziju, a tijekom vremena može doći do maligne alteracije i nastanka hepatocelularnog karcinoma (1).

6. KLINIČKA SLIKA

Alkoholna bolest jetre obuhvaća širok spektar bolesti, počevši od asimptomatskih ili blažih oblika kao npr. masna promjena jetre, preko alkoholnog steatohepatitisa sve do uznapredovalog oblika alkoholne bolesti, ciroze sa svim njezinim komplikacijama

kao što su ascites, krvarenje iz varikoziteta uslijed portalne hipertenzija, hepatalna encefalopatija i HCC. Prema tome simptomi i znakovi ovise o težini bolesti (4).

6.1 Masna promjena jetre

Pacijenti s masnom promjenom jetre obično su asimptomatski ili su simptomi minimalni i nespecifični kao što su umor, mučnina i tupi bol u desnom gornjem abdominalnom kvadrantu (38). Pri kliničkom pregledu nađe se hepatomegalija uz bolnu osjetljivost i to može biti jedini nalaz ili mogu biti prisutne blago povišene vrijednosti funkcionalnih jetrenih testova koje se dobiju kao slučajni nalaz (51). Simptomi i sama steatoza se povlače nakon nekoliko tjedana apstinencije od alkohola (4).

6.2 Alkoholni steatohepatitis

Težina kliničke slike kod alkoholnog steatohepatitisa je izrazito varijabilna što znači da se može prezentirati kao asimptomatsko stanje ili blaga bolest pa sve do fatalne insuficijencije jetre (51). Tipični klinički simptomi obuhvaćaju žuticu, naglu pojavu slabosti, mučninu, povraćanje, gubitak apetita i nenamjeren gubitak tjelesne težine (52). Također može biti prisutna bol u epigastriju ili desnom gornjem abdominalnom kvadrantu koja je ponekad dovoljno jaka da imitira kliničku sliku akutnog abdomena (53). Često je prisutna povišena temperatura, međutim ona može biti pripisana hepatitisu samo kad se isključe drugi uzroci kao što su spontani bakterijski peritonitis, upala pluća i infekcije urinarnog trakta (53). U težim slučajevima slika alkoholnog steatohepatitisa se može komplicirati ascitesom, edemima, gastrointestinalnim krvarenjima i encefalopatijom pri čemu se simptomi vezani za CNS u početku teško razlikuju od intoksikacije alkoholom ili apstinencijske krize (54)(51). Za vrijeme apstinencije nestaju žutica, ascites i encefalopatija, no u većini slučajeva pacijenti

nastavljaju kontinuirano uzimati alkohol pri čemu dolazi do akutne dekompenzacije jetre (51). Na kliničkom pregledu obično se nalazi hepatomegalija, osjetljivost jetre na palpaciju, auskultatorno šum nad jetrom te malnutricija različitog stupnja (53). Prisutnost znakova kronične bolesti jetre („spider angiomi“, palmarni eritem, žutica), znakova portalne hipertenzije (splenomegalija, ascites, hepatična encefalopatija) i znakova sindroma ustezanja (tremor, tahikardija, agitacija, delirium tremens) sugerira na uznapredovalu bolest s priležecom cirozom (55). Važno je spomenuti da kod pacijenta mogu biti prisutna 2 ili više znaka SIRS-a, a da pritom nema dokazane infekcije (56).

6.3 Alkoholna ciroza

Alkoholna ciroza predstavlja posljednji, ireverzibilni stadij alkoholne bolesti jetre kod koje simptomi bolesti nastaju nakon dugogodišnjeg konzumiranja alkohola, a zatim polako progrediraju tijekom narednih tjedana ili mjeseci (51). Klinička slika može biti različita, od asimptomatske bolesti do jetrene dekompenzacije s komplikacijama (57). Klasični klinički nalazi kod bolesnika sa cirozom jetre posljedica su: portalne hipertenzije, poremećaja izlučivanja žuči, poremećaja sintetske funkcije jetre, poremećaja detoksikacijske jetrene funkcije i hepatorenalnog sindroma (1).

6.3.1. Portalna hipertenzija

Portalna hipertenzija je klinički sindrom označen patološkim porastom tlaka u sustavu portalne vene s vrijednošću invazivno izmjerenog HVPG-a iznad 5 mmHg. Primarni uzrok portalne hipertenzije je povećanje intrahepatičnog vaskularnog otpora koji nastaje zbog intrahepatične vazokonstrikcije i strukturnih promjena parenhima jetre uslijed fibroze odnosno ciroze (59). Zbog umnožavanja veziva u području terminalnih ogranaka portalne i jetrenih vena dolazi do opstrukcije portalnog krvotoka i

nemogućnosti otjecanja krvi kroz sinusoide, a dodatni doprinos povećanju otpora u mikrocirkulaciji ostvaruju disfunkcionalne endotelijalne stanice koje povećavaju proizvodnju vazokonstriktora, a smanjuju oslobađaje vazodilatatora kao npr. NO (59)(60). Također, miofibroblasti oko sinusoida, za koje se pokazalo da imaju sposobnost kontraktilnosti, povećavaju vaskularnu rezistenciju (61). Nadalje, u fibrotičnim septama i vezivu oko regeneratorskih čvorića stvaraju se nove krvne žile i patološki vaskularni spojevi gdje krv zaobilazi sinusoide i teče izravno u središnje vene bez metaboličkih zbivanja sinteze i detoksikacije koja se normalno zbiva na razini sinusoida (59)(1). Učinak portalne hipertenzije izvan jetre ostvaruje se otvaranjem porto-sistemnih venskih kolaterala od kojih su klinički najvažniji kolateralni put preko vena želuca (vv. *gastricae breves* i vv. *coronaria ventriculi*) i ezofagusnog pleksusa do vena *azygos* i *hemiazygos* (58). Osim otvaranja kolateralne cirkulacije, prisutna je i arterijska vazodilatacija splahnhičnih krvnih žila čime se povećava splahnhični protok krvi, pogoršava portalna hipertenzija i u konačnici dovodi do hiperdinamskog cirkulacijskog sindroma koji je karakteriziran povećanim srčanim minutnim volumenom i frekvencijom, a smanjenjem sistemnog vaskularnog otpora i tlaka (62). Prema tome, u kliničkoj slici dominiraju znakovi koji nastaju kao komplikacija portalne hipertenzije: ascites, varikoziteti jednjaka i fundusa želuca koji mogu obilno krvariti, hemoroidi, vidljive periumbilikalne i umbilikalne kolaterale (*caput medusae*), splenomegalija koja uzrokuje hematološke promjene (anemija, leukopenija, trombocitopenija) zbog povećane sekvestracije krvnih stanica (63).

6.3.2. Poremećaj izlučivanja žuči

Zbog nemogućnosti izlučivanja bilirubina javlja se žutica različitog trajanja, a osim toga zbog nedostatka žuči u crijevu nastaje poremećaj apsorpcije lipida i posljedično

malapsorpcijski sindrom i steatoreja (64)(65). Manjak žuči uzrokuje smanjenu apsorpciju vitamina topivih u mastima (osobito vitamina D), stoga u kliničkoj slici nalazimo i simptome vezane za njihovu deficijenciju (66).

6.3.3. Poremećaj sintetske funkcije

Kod pacijenta s uznapredovalom alkoholnom bolesti jetre poremećena je sinteza albumina što u kombinaciji s povećanom retencijom vode i soli dovodi do dilucije albumina u izvanstaničnom prostoru i hipoalbuminemije (67). Smanjenjem osmotskog tlaka krvi dolazi do nastanka edema, ascitesa i hidrotoraksa (68). Također, pacijenti s ascitesom imaju visoki rizik od nastanka spontanog bakterijskog peritonitisa kao komplikacije (69). Isto tako, dolazi do hemostatskih abnormalnosti, kao npr. neodgovarajuće sinteze faktora zgrušavanja, pojačane fibrinolize, diseminirane intravaskularne koagulacije, trombocitopenije i disfunkcije trombocite, zbog čega pacijenti imaju povećani rizik od krvarenja (70). Manji znakovi koji ukazuju na tendenciju krvarenju kod pacijenata sa cirozom su hematomi, petehije, purpura, epistaksa, krvarenje desni i metroragija, no imaju i povećani rizik od krvarenja tijekom invazivnih zahvata, kao što su biopsija jetre i operacije, a može doći i do postoperativnog krvarenja (70).

6.3.4. Poremećaj kataboličke i detoksikacijske funkcije

U alkoholnoj cirozi poremećena je funkcija razgradnje, a to se najviše odražava na metabolizam estrogena. U perifernim tkivima dolazi do pretvorbe androstendiona u estron, a zbog smanjenog hepatičnog klirensa androstendiona dolazi do porasta razine estrona (71). Prema tome, kod muških pacijenata nalazimo znakove hiperestrinizma kao što su „spider angiomi“ po koži, palmarni eritem, ginekomastija i atrofija testisa (72)(73). Najteži poremećaj je zasigurno hepatalna encefalopatija koja

nastaje zbog toksičnog djelovanja amonijaka i drugih neurotoksičnih i/ili neuroaktivnih tvari kao npr. mangan, merkaptani, bilirubin itd., koji zaobilaze jetru zbog porto-sistemnog shunta i nerazgrađeni dolaze direktno u mozak (74). Prezentira se širokim spektrom nespecifičnih neuroloških i psihijatrijskih manifestacija, a neke od njih su: asteriksija ili tzv. „flapping“ tremor kao rani znak encefalopatije, ekstrapiramidalni simptomi, promjene ponašanja, dezorijentiranost, motorne abnormalnosti, a može doći do progresije u stupor ili komu (75).

6.3.5. Hepatorenalni sindrom

Hepatorenalni sindrom je ozbiljna komplikacija ciroze jetre koja uključuje funkcionalno zatajenje bubrega uslijed jetrene bolesti (76). Splanhnična vazodilatacija uzrokuje smanjenje efektivnog krvnog volumena i arterijsko punjenje što u kombinaciji s posljedičnom aktivacijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava i renalne vazokonstrikcije dovodi do hipoperfuzije bubrega te pada glomerularne filtracije (77). Kod pacijenata se javlja retencija natrijeva klorida i vode, a klinički se očituje progresivnom oligurijom i anurijom (76).

7. DIJAGNOSTIKA

Rana i točna dijagnoza alkoholne bolesti jetre od najveće je važnosti jer pacijentima omogućuje da pravodobno promijene stil života, preveniraju ili kontroliraju svoju bolest i spriječe moguće komplikacije (78). Poznato je da pacijenti s jetrenom bolešću alkoholne etiologije često imaju već uznapredovale stadije bolesti s komplikacijama u odnosu na one s NASH-om (79).

7.1 Anamneza

Pri sumnji na alkoholnu bolest jetre potrebno je uzeti detaljnu anamenu i ispitati navike konzumiranja alkohola pri čemu se pitanja odnose na vrstu alkoholnog pića (pivo, vino, žestoka pića), obrasce pijenja (dnevno, uz obrok, pojačano tijekom vikenda), frekvenciju opijanja, datum kada je posljednji put konzumirano alkoholno piće te moguće prijašnje pokušaje pacijenta da prestane s konzumiranjem alkohola (klub anonimnih alkoholičara, susreti sa savjetnikom o ovisnosti, hospitalizacije radi detoksifikacije) (4). Svi pacijenti s kliničkim znakovima alkoholne bolesti jetre ili oni s povišenim serumskim transaminazama trebali bi se podvrgnuti testu probira na alkoholizam (80). Primarni test probira i zlatni standard je AUDIT, upitnik koji ima visoku osjetljivost i specifičnost u kliničkom okruženju različitih zemalja, a razvijen je od strane Svjetske zdravstvene organizacije (81). Sastoji se od 10 pitanja koja istražuju konzumaciju (1.-3. pitanje), ovisnost (4.-6. pitanje) i probleme povezane s alkoholom (7.-10. pitanje) i konačni rezultat može biti u intervalu od 0 do 40 (2). Vrijednost rezultata koja je ≥ 8 za muškarce do 60 godina, odnosno ≥ 4 za žene, adolescente i muškarce starije od 60 godina, smatra se pozitivnim „screening“ testom (2). Skraćena inačica AUDIT-a (AUDIT-c) obuhvaća prva tri pitanja vezana za konzumaciju alkohola i jednako je točna kao i inicijalni probirni test u dijagnosticiranju alkoholizma, a vrijednosti iznose ≥ 4 za muškarce, odnosno ≥ 3 za žene (82). Nadalje, CAGE upitnik se najviše koristi (iako mu je osjetljivost i specifičnost nešto manja od prethodna dva) zbog svoje kratkoće (sastoji se od 4 pitanja) i jednostavnosti (odgovori su da ili ne) što je osobito korisno za liječnike obiteljske medicine (83). Test se smatra pozitivnim ako je pacijent odgovorio pozitivno na dva ili više pitanja (83). U slučaju neadekvatne anamneze ili otporu pacijenta da se izjasni o svojim navikama konzumiranja alkohola, možemo se poslužiti alkoholnim

biomarkerima kao što su MCV, aminotransferaze i GGT koji su osjetljivi, ali nedovoljno specifični kod pacijenata sa cirozom (4). Noviji biomarkeri koriste metabolite alkohola, a jedan od njih je etil glukuronid koji može otkriti prisutnost alkohola 3 do 4 dana nakon konzumacije, no zbog svoje visoke osjetljivosti može dati lažno pozitivne rezultate pri nenamjernoj izloženosti alkoholu (npr. lijekovi koji sadrže etanol, dezificijensi itd.) (84).

7.2 Laboratorijski nalazi

Nakon anamneze i kliničkog pregleda slijedi standardna laboratorijska evaluacija koja ne može potvrditi dijagnozu alkoholne bolesti jetre, ali određene laboratorijske abnormalnosti kod pacijenata s rizikom kao i izvjesni biomarkeri mogu sugerirati prisutnost bolesti (80). Laboratorijske pretrage uključuju: kompletnu krvnu sliku, testove jetrene funkcije (serumske transaminaze, alkalna fosfataza, bilirubin, GGT), serumski albumin, testove koagulacije (protrombinsko vrijeme, INR) (38). Transaminaze (AST i ALT) su markeri hepatocelularnog oštećenja i njihove povećane vrijednosti (koje obično ne prelaze 300 IU/ml) te omjer AST:ALT (koji je barem 2:1) ukazuju na oštećenje uzrokovano alkoholom (85). Upravo je disproporcionalni rast AST u odnosu na ALT karakterističan za alkoholnu bolest jetre, a razloge tome je manji porast ALT uslijed deficijencije piridoksina (85). Povišene vrijednosti GGT-a često se nalaze kod pacijenata koji konzumiraju alkohol, iako to nije specifičan nalaz (38). Isto vrijedi i za alkalnu fosfatazu koja se, da bi se potvrdilo da je hepatalnog podrijetla, mjeri istovremeno s GGT-om (85). S druge strane, smanjenje albumina (< 3.5 g/dl) ukazuje na jetreno oštećenje koje traje dulje od 3 tjedna, a nalazimo ga kod pacijenata sa cirozom ili malnutricijom i jedan je od prediktora mortaliteta (86)(38). Zbog smanjene sinteze faktora zgrušavanja (osobito onih koji su ovisni o vitaminu K) dolazi do produljenja protrombinskog vremena što je

osjetljiviji pokazatelj oštećenja jetrene funkcije od albumina, a do promjena u protrombinskom vremenu dolazi unutar 24 sata od nastupa bolesti (85). Isto tako, makrocitoza je čest nalaz kod kronične konzumacije alkohola zbog manjka vitamina B12 ili folata odnosno toksičnog djelovanja alkohola (38). Povišenje vrijednosti kreatinina u uznapredovalim stadijima treba pobuditi sumnju na hepatorenalni sindrom (87).

Prema tome, kod pacijenata s masnom promjenom jetre nalazimo normalne ili blago povišene vrijednosti AST i ALT (AST tipično viši od ALT), povišeni GGT, dok su serumski bilirubin i INR normalni (54). Laboratorijski nalazi kod alkoholnog steatohepatitisa pokazuju sljedeće: povišenu vrijednost AST (ne više od 300 IU/ml), omjer $AST/ALT > 2$, povišeni bilirubin ($> 80 \mu\text{mol/L}$), neutrofiliju te ovisno o težini bolesti može biti produljeno protrombinsko vrijeme, povišen INR i smanjen serumski albumin (88). Karakteristični nalazi za alkoholnu cirozu uključuju: disproporcionalno povećanje AST u odnosu na ALT, hipoalbuminemiju, hiperbilirubinemiju, anemiju, leukopeniju, trombocitopeniju, produljeno protrombinsko vrijeme, povišen INR (57).

7.2 Slikovne metode

Ultrazvučna dijagnostika, CT i MR su metode kojima možemo detektirati prisutnost jetrene bolesti, no njima se ne može potvrditi alkoholna etiologija bolesti (80). Nadalje, dotične slikovne metode nam pomažu da isključimo ostale uzroke abnormalnih laboratorijskih nalaza kod pacijenata koji konzumiraju alkohol kao što su infiltrativne bolesti, opstruktivnu bilijarnu patologiju i neoplastične bolesti jetre (80). Posebice su važne u dijagnosticiranju ciroze i identifikaciji hepatocelularnog karcinoma (54). Ultrazvuk je osnovna, neinvazivna metoda koja se rutinski koristi u inicijalnoj evaluaciji jetre (89). Prisutnost masti u jetri je vidljiva ultrazvukom pa se

tako u steatozi vidi jetra s hiperehogenom strukturom, no kod pacijenata koji imaju manje od 30% jetre zahvaćene steatozom osjetljivost ultrazvuka je manja (38). U ultrazvučnoj dijagnostici alkoholnog hepatitisa možemo vidjeti masne promjene, znakove priležeće ciroze ili ascites, no najznačajniji nalaz je prisutnost dilatirane intrahepatalne arterijske grane susjedno od portalne vene tzv. „pseudo parallel channel sign“ (90). Nadalje, ispitivanje protoka krvi Doppler-UZV-om pokazuje povišenu vršnu brzinu sistoličkog protoka u hepatalnoj arteriji ili pak povećanje promjera žile (91). Kod pacijenata s fibrozom ultrazvuk pokazuje grub odjek signala, a ako je ciroza već razvijena vidljivi su noduli koji čine nepravilne konture na površini jetre (92). Što se tiče CT dijagnostike, hepatična steatoza se vrlo lako može prikazati nekontrastnim CT-om (osobito makroskopska mast u jetri) koristeći se atenuacijskim razlikama jetre i slezene, dok se u cirozi pronalaze sljedeće karakteristike: atrofija desnog režnja, hipertrofija repatog režnja i lateralnog segmenta lijevog režnja, parenhimna nodularnost, atenuacija hepatalne vaskulature, splenomegalija, venske kolaterale i ascites (80). Nadalje, jetrena steatoza se može prikazati MR tehnikama (tipom gradient echo) kao i protonskom MR spektroskopijom kojom se kvantificira sadržaj masti i služi za procjenu volumnih frakcija masti u jetri te dobro korelira s histološkim nalazom (38). Nalazi MR-a koji sugeriraju na pristunost alkoholne ciroze uključuju povećanje repatog režnja, prisutnost stražnjeg desnog jetrenog usjeka („right posterior hepatic notch sign“) i manjih regeneratornih čvorića (80). Tehnike CT i MR ne koriste se kao inicijalne pretrage jer su preskupe i nedovoljno dostupne što je njihov ograničavajući faktor u odnosu na ultrazvuk (80). Jedna od novijih slikovnih metoda je tranzijentna elastografija (FibroScan) kojom se može detektirati i kvantificirati jetrena fibroza i ciroza mjerenjem tvrdoće jetre te nalaz stupnja fibroze dobro korelira s bioptičkim nalazom (93).

7.3 Biopsija jetre

Biopsija u većine pacijenata nije potrebna za konačnu dijagnozu alkoholne bolesti jetre jer su dovoljni klinički i laboratorijski nalazi kod pacijenata sa dugotrajnom i značajnom konzumacijom alkohola bez rizičnih faktora za druge bolesti jetre i negativnim testovima na hepatitis (38). Isto tako, to je invazivna metoda sa značajnim morbiditetom pa se ne preporučuje svim pacijentima sa suspektnom alkoholnom bolesti, no ona je potrebna u slučaju da nakon neinvazivne evaluacije bolesti dijagnoza ostaje nesigurna te kada postoje istovremeno drugi kofaktori ili uzroci jetrene bolesti koje je potrebno isključiti (38). Nadalje, biopsijom utvrđujemo težinu same bolesti (38). Odluku o izvođenju biopsije donosimo na temelju određenih indikacija, a to su: 1) kod svih pacijenata s povišenim transaminazama dulje od 6 mjeseci bez jasnog objašnjenja (čak kad su pacijenti asimptomatski), 2) kod pacijenata s povišenim transaminazama i dokazom klinički značajne jetrene disfunkcije (npr. hipoalbuminemija, abnormalno PV), 3) kod pacijenata kojima se ne može postaviti dijagnoza ALD na temelju kliničkih i laboratorijskih nalaza, 4) kod pacijenata koji imaju više od jedne vrste jetrene bolesti (npr. kombinacija alkoholizma i hepatitisa C) gdje se biopsijom odredi koliki je relativni doprinos drugih čimbenika bolesti, 5) kada je potrebno detaljnije odrediti prognozu bolesti (38). Biopsija jetre trenutno je zlatni standard za određivanje dijagnoze i procjenu težine alkoholne bolesti (prije svega steatoze, stadija fibroze) te je jedina metoda kojom se može diferencirati pojedini stadiji bolesti (steatoza od steatohepatitisa) na temelju histoloških značajki, a daje nam i važne prognostičke informacije za dotičnog pacijenta (80). Način izvođenja i pristup ovisi o stadiju jetrene bolesti tako da se biopsija može provesti perkutanim pristupom, a kod uznapredovalih stadija

transjugularno zbog značajnog ascitesa i opasnosti od mogućeg krvarenja uslijed poremećaja koagulacije (94). Histološke značajke pojedinih stadija alkoholne bolesti jetre opisane su u poglavlju iznad (vidi 5. Patogeneza i patologija).

8. LIJEČENJE

Temelj liječenja alkoholne bolesti jetre je apstinencija koja značajno smanjuje mortalitet, bez obzira na stadij i težinu bolesti (95). Iako se statistički značajna korist apstinencije primijećuje nakon barem 18 mjeseci od prestanka konzumacije, u slučaju steatoze potpuni oporavak je moguć nakon 4-6 tjedana nekonzumiranja alkohola (54) (96). Osim toga, poboljšava kliničke ishode bolesti pa tako smanjuje progresiju fibroze, ciroze i portalne hipertenzije (54). Prema tome, dugotrajna apstinencija je ključna i potrebna je snažna promocija i potpora pacijentima da bi se ona i održala jer je zabilježen visok rizik od recidiva kod svih pacijenata u bilo koje vrijeme, a da pri tom nema poznatih rizičnih čimbenika koji bi predvidjeli mogući relaps (96). Postoji nekoliko metoda kojima se potiče i održava apstinencija, a započinje se psihijatrijskim liječenjem ovisnosti pomoću psihoterapija kao što su kognitivno-bihevioralna terapija, terapija poboljšanja motivacije (MET) i TSF (54). Zatim, farmakoterapija je važna u prevenciji relapsa, a od lijekova se koriste: ALDH inhibitor (disulfiram), opioidni antagonisti (naltrekson, nalmeften), antagonist NMDA receptora (akamprosata), agonist GABA receptora (baklofen) (96). U slučaju sindroma ustezanja, benzodiazepini se smatraju zlatnim standardom u terapiji (2). Pacijenti s alkoholnom bolešću jetre često su pothranjeni s deficijencijom osnovnih vitamina i minerala zbog smanjenog unosa hrane, anoreksije, promjene okusa i mirisa, mučnine, malapsorpcije, hipermetaboličkog stanja i neodgovarajuće sinteze proteina

(97). Također, prisutni su specifični simptomi vezani uz manjak određenog vitamina ili minerala kao npr. Wernickova encefalopatija koja je povezana s nedostatkom tiamina (54). Stoga je nutritivna terapija usmjerena na nadomještanje deficitarnih vitamina i minerala, osiguravanje odgovarajuće prehrane i pravilnog unosa kalorija s ciljem poboljšanja jetrene funkcije, nutritivnog i mentalnog statusa i sveukupnog preživljenja (98). Prehrana mora sadržavati 1.2-1.5 grama proteina po kilogramu na dan i 35-40 kcal/kg dnevno da se održi ravnoteža dušika, tako što s jedne strane preveniramo nastanak hepatične encefalopatije, a s druge strane imamo pozitivnu bilancu proteina i sprječavamo daljnju razgradnju mišića kod pacijenata (99).

Što se tiče liječenja alkoholnog steatohepatitisa, primjena odgovarajuće terapije ovisi o prethodno izračunatim prognostičkim rezultatima koji predviđaju visoki rizik od rane smrti (2). Različite studije pokazuju nedosljedne rezultate o utjecaju primjene kortikosteroida na preživljenje pacijenata i to ponajviše zbog varijacija u težini bolesti, no najveća randomizirana kontrolirana studija iz Ujedinjenog Kraljevstva (STOPAH studija) ustvrdila je da su pacijenti, koji su liječeni kortikosteroidima, imali veće 28-dnevno preživljenje od onih pacijenata koji su primali placebo (4). Također, metaanalize randomiziranih studija (uključujući i STOPAH studiju) pokazale su da je primjena kortikosteroida djelotvorna u smanjenju kratkoročnog mortaliteta za 46% (4). Unatoč varijabilnim stopama preživljenja među studijama kao i ograničenom broju pacijenata koji imaju korist od kortikosteroidne terapije, nije zabilježena nijedna teška komplikacija vezana za liječenje kortikosteroidima te se prema smjernicama oni koriste kao prva linija liječenja teških oblika alkoholnog steatohepatitisa (54). U tu svrhu koriste se prednizolon u dozi od 40 mg dnevno kroz 4 tjedna ili metilprednizolon u dozi od 32 mg dnevno intravenozno u slučaju da pacijenti ne

mogu uzimati terapiju oralno (4). Nakon ordiniranja terapije, kroz tjedan dana se prati odgovor pacijenta na terapiju koristeći Lille score prema kojem se određuje nastavak liječenja kortikosteroidima ili prekid (4). Ukoliko je Lille score manji od 0.45 nastavlja se liječenje kroz 3 tjedna, a ako je veći ili jednak od 0.45 prekida se s terapijom kortikosteroidima i treba razmotriti mogućnost transplantacije jetre kod selekcioniranih pacijenata jer takva vrijednost ukazuje na pacijente koji ne odgovaraju na terapiju (tzv. „non-responders“) i daljnje liječenje povećava rizik od infekcije i smrti (2). Prekid uzimanja kortikosteroida osobito se preporuča kod pacijenata koji se klasificiraju kao tzv. „null responders“ čiji je Lille score veći od 0.56 (2). Postoje određena ograničenja primjene kortikosteroidne terapije, a odnose se na sljedeće kontraindikacije: sepsa, krvarenje iz probavnog trakta, hepatorenalni sindrom, aktivna hepatitis B infekcija i aktivna tuberkuloza (78). Aktivna infekcija, nekontrolirani diabetes mellitus i krvarenje iz probavnog trakta ostaju relativne kontraindikacije, no nedavne studije su pokazale da ne treba isključivati kortikosteroidnu terapiju kod pacijenata s infekcijom nakon primljene odgovarajuće antimikrobne terapije (4). U slučaju sepse, gastrointestinalnog krvarenja i hepatorenalnog sindroma odabire se pentoksifilin kao prva linija liječenja (2). To je inhibitor produkata citokina (pa tako i $\text{TNF-}\alpha$) i stopa preživljavanja je usko vezana uz smanjenje incidencije hepatorenalnog sindroma kao uzroka smrti (78). Međutim, pentoksifilin se nije pokazao učinkovitim kao zamjenska terapija kod pacijenata koji ne odgovaraju na inicijalnu kortikosteroidnu terapiju (2). Ostali lijekovi kao što su: infliksimab, etanercept, N-acetilcistein, vitamin E, silimarin, propiltiouracil i kolhicin, iako djeluju hepatoprotektivno nisu pokazali značajan utjecaj na stopu preživljavanja (78). Liječenje alkoholne ciroze, osim navedenih općih mjera, uključuje prevenciju i liječenje komplikacija koje su specifične za cirozu (Tablica 1), no definitivna terapija

je transplantacija jetre (78). Pacijenti s ustanovljenom cirozom jetre imaju visoki rizik pojave hepatocelularnog karcinoma pa su potrebni probirni testovi, kao i za bolesti pojedinih organskih sustava (kardiovaskularni, živčani, gastrointestinalni) (100).

Tablica 1. Liječenje komplikacija ciroze. Preuzeto i izmijenjeno prema: Jaurigue MM, Cappell Mitchell S (54)

Komplikacije	Liječenje
Ascites	Apstinencija; restrikcija soli u prehrani; oralni diuretici; prekid NSAID-a Refraktorni ascites: periodične terapijske paracenteze; TIPS; midodrin; peritoneovenozni shunt
Spontani bakterijski peritonitis	Empirijska antibiotska terapija cefotaksimom 2g svakih 8 sati (dok se čekaju mikrobiološke kulture) Dugoročno: profilaksa norfloksacinom ili trimetoprim-sulfometoksazolom nakon 1 zabilježene epizode SBP/ kod pacijenta s varikoznim krvarenjem
Varikoziteti jednjaka i želuca	Profilaksa nadololom ili propranololom za manje varikozitete s visokim rizikom od krvarenja/ srednje/ velike Endoskopska ligacija za srednje/velike varikozitete s visokim rizikom od krvarenja
Hepatalna encefalopatija	Korekcija precipitirajućih faktora; laktuloza i/ili rifaksim, suportivna terapija
Hepatorenalni sindrom	Inicijalna nadoknada volumena; albumin i terlipresin/albumin i oktreotid plus midodrin; dijaliza; transplantacija jetre
Hepatopulmonalni sindrom	Simptomatska terapija s dugoročnom terapijom kisikom; transplantacija jetre

Transplantacija jetre je jedina i konačna terapija za pacijenta s alkoholnom cirozom i terminalnim stadijem jetrene bolesti pa je tako alkoholna bolest jetre druga je najčešća indikacija za transplantaciju u SAD-u, odmah nakon kronične infekcije hepatitisom C (78). Većina transplantacijskih centara određuje prioritete među pacijentima prema MELD scoru te zahtijeva apstinenciju u trajanju od 6 mjeseci jer taj vremenski period omogućuje pacijentima s dekompenziranim oblikom ciroze oporavak od bolesti kao i isključenje pacijenata s visokom rizikom od recidiva bolesti s liste čekanja (78). Pacijenti koji su transplantirani zbog alkoholne bolesti jetre imaju višu incidenciju razvoja određenih malignoma (osobito gornjeg dišnog sustava i gornjeg dijela probavnog trakta) i kardiovaskularnih bolesti nakon transplantacije, stoga ih je potrebno temeljito dijagnostički obraditi prije i nakon transplantacije jetre (2). Određeni broj pacijenata s teškim oblikom alkoholnog hepatitisa se ne oporavi unatoč apstinenciji i farmakološkoj terapiji i za njih nije moguće postići preduvjet apstinencije od 6 mjeseci, već im je potrebna rana transplantacija jetre jer su nedavne studije pokazale da je šestomjesečna stopa preživljenja viša kod onih koji su rano transplantirani (78). Radi nemogućnosti postizanja apstinencijskog perioda i etičkih implikacija, rana transplantacija u bolesnika s alkoholnim steatohepatitisom provodi se u samo nekim transplantacijskim centrima u posebno selekcioniranih pacijenata i uz strogi multidisciplinarni pristup odabiru kandidata.

9. PROGNOZA

Nekoliko prognostičkih sistema je razvijeno i validirano s ciljem procjene težine i konačne prognoze kod pacijenata s alkoholnom bolešću jetre, prije svega alkoholnog steatohepatitisa (mDF, GAHS, ABIC, Lille) i alkoholne ciroze (CTP, MELD) (96).

Sustav bodovanja koji je prvi razvijen i najviše se koristi je tzv. „Maddrey discriminant function“ (mDF) čiji se izračun temelji na vrijednosti protrombinskog vremena i ukupnog bilirubina te se njime predviđa rani mortalitet kod pacijenata s alkoholnim hepatitisom i objektivno određuje kojima će kortikosteroidna terapija biti od koristi (54). Vrijednost manja od 32 ($mDF < 32$) ukazuje na oblik alkoholnog hepatitisa koji nije težak sa 10% mortalitetom, a ako je vrijednost veća ili jednaka od 32 ($mDF \geq 32$) tada se radi o teškom obliku alkoholnog hepatitisa s mortalitetom između 30%-60% bez terapije i u tom slučaju se ordiniraju kortikosteroidi (54). „Glasgow alcoholic hepatitis score“ (GAHS) je multivariabilni model koji koristi dob, ukupni bilirubin, vrijednosti serumske uree, protrombinsko vrijeme i broj leukocita, a njime se određuje podgrupa pacijenata s $mDF \geq 32$ koji bi imali koristi od kortikosteroidne terapije (80). Dakle, pacijenti koji imaju GAHS veći ili jednak 9 imaju lošiju prognozu ako se ne liječe kortikosteroidima i njima se stopa preživljavanja povećava nakon primjene lijeka, a kod pacijenta koji imaju GAHS manji od 9, stopa preživljavanja se nije mijenjala uslijed rane primjene terapije i nisu imali primjetnu korist (101). Najnoviji sustav bodovanja tzv. ABIC uključuje dob, ukupni bilirubin, INR i kreatinin te stratificira pacijente na temelju prognoze bolesti, tj. prema riziku za mortalitet unutar 90 dana pa tako imamo kategoriju niskog (< 6.71), srednjeg ($6.71-8.99$) i visokog (≥ 9.00) rizika (54). Posljednja dva sustava bodovanja su obećavajući prognostički indikatori i vodiči za liječenje, ali se rijetko koriste u kliničkoj praksi (54). Lille score evaluira odgovor pacijenta s alkoholnim hepatitisom na kortikosteroidnu terapiju nakon 7. dana primjene pomoću promjene vrijednosti serumskog bilirubina i pomaže u odluci o daljnjem nastavku liječenja (80). Uključuje 6 varijabli, a to su: dob, vrijednost albumina, vrijednost serumskog bilirubina 0. dan, vrijednost serumskog bilirubina 7. dan, protrombinsko vrijeme i prisutnost renalne insuficijencije (54).

Najviše se koristi za predviđanje šestomjesečnog preživljenja pacijenata s alkoholnim hepatitisom na kortikosteroidnoj terapiji pri čemu vrijednost manja od 0.45 predviđa 15% mortalitet, a vrijednost veća ili jednaka 0.45 predviđa 75% mortalitet (54). Sljedeća dva sustava bodovanja primjenjiva su za cirozu svih etiologija, a prethodni navedeni su specifični za alkoholnu bolest jetre (54). Child-Turcotte-Pugh score najstariji je sustav bodovanja koji predviđa sveukupno preživljenje, razvoj komplikacija i kirurški rizik, a temelji se na 5 parametara: vrijednosti serumskog bilirubina, vrijednosti albumina, protrombinsko vrijeme, težinu encefalopatije i ascitesa (57). Taj sustav klasificira pacijente u 3 kategorije, a to su: klasa A (1-6 bodova), klasa B (7-9 bodova) i klasa C (10-15) pri čemu je bolest teža što je više bodova (54). Nekad se koristio u određivanju prioriternih kandidata za transplantaciju jetre, no zbog ograničenja kao što su subjektivnost pri bodovanju i korištenje vrijednosti protrombinskog vremena umjesto točnijeg INR, zamijenjen je kvantitativnijim i manje subjektivnim MELD scorom (54). „Model for End-Stage Liver Disease“ ili MELD score je prvotno razvijen s ciljem procjene kratkoročne prognoze kod cirotičnih pacijenata koji se podvrgavaju TIPS-u, no pokazalo se da može i pouzdano procijeniti kratkoročno preživljenje kod pacijenata s bilo kojim oblikom kronične bolesti jetre (54). Prilikom izračuna koriste se vrijednosti serumskog bilirubina, kreatinina i INR (54). Danas ga koriste UNOS i Eurotransplant za određivanje prioriternih kandidata za transplantaciju jetre pošto relativno točno predviđa tromjesečni mortalitet kod pacijenata koji čekaju transplantaciju (54). Isto tako, nedavno je u izračun uvrštena i vrijednost koncentracije natrija (MELD-Na score) kako bi se što točnije predvidio mortalitet (54).

10. ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici izv. prof. dr.sc. Tajani Filipec-Kanižaj na uloženom trudu i vremenu te pomoći pruženoj tijekom izrade ovog diplomskog rada .

Zahvalila bih svojoj obitelji i prijateljima na bezuvjetnoj podršci i razumijevanju tijekom čitavog školovanja.

11. LITERATURA

1. Damjanov I, Seiwert S, Jukić S, Nola M. Patologija. 4. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
2. Association E. Clinical Practical Guidelines EASL Clinical Practical Guidelines : Management of Alcoholic Liver Disease. J Hepatol [Internet]. 2012.;57(2):399–420. Preuzeto od: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.04.004>
3. Rehm J, Samokhvalov A V., Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. J Hepatol. 2013.;59(1):160–8.
4. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. Am J Gastroenterol [Internet]. Nature Publishing Group; 2018.;(November 2017):1–20. Preuzeto od: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ajg.2017.469>
5. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. J Hepatol [Internet]. 2013.;58(3):593–608. Preuzeto od: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.12.005>
6. Who. European Status Report on Alcohol and Health 2010. Heal San Fr [Internet]. 2010.;<http://www.who.int>:373. Preuzeto od: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:European+Status+Report+on+Alcohol+and+Health+2010#2>
7. Cederbaum AI. Alcohol Metabolism. Clin Liver Dis [Internet]. Elsevier Inc;

- 2012.;16(4):667–85. Preuzeto od: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2012.08.002>
8. Friedman SL. Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease. UpToDate [Internet]. 2014.;20(3):1. Preuzeto od: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-alcoholic-liver-disease>
 9. Lazo M, Mitchell MC. Alcoholic and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. 2016.;(2). Preuzeto od: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-20538-0>
 10. Mezey E, Kolman CJ, Diehl AM, Mitchell MC, Herlong HF. Alcohol and dietary intake in the development of chronic pancreatitis and liver disease in alcoholism. *Am J Clin Nutr*. 1988.;48(1):148–51.
 11. Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: Pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011.;141(5):1572–85. Preuzeto od: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.09.002>
 12. Reed T, Page WF, Viken RJ, Christian JC. Genetic predisposition to organ-specific endpoints of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996.;20(9):1528–33.
 13. Z. H, G.S. O. Evidence of genetic predisposition to alcholic cirrhosis and psychosis: Twin concordances for alcholism and its biological end points by zygoty among male veterans. *Alcohol Clin Exp Res*. 1981.;5(2):207–15.
 14. Khoruts A, Stahnke L, McClain CJ, Logan G, Allen JI. Circulating tumor necrosis factor, IL-1 and IL-6 concentrations in chronic alcoholic patients. *Hepatology*. 1991.;13(24):267–76.
 15. Liangpunsakul S, Beaudoin JJ, Shah VH, Puri P, Sanyal AJ, Kamath PS, i ostali. Interaction between the patatin-like phospholipase domain-containing

- protein 3 genotype and coffee drinking and the risk for acute alcoholic hepatitis. *Hepatol Commun* [Internet]. 2018.;2(1):29–34. Preuzeto od: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep4.1123>
16. Burza MA, Pirazzi C, Maglio C, Sjöholm K, Mancina RM, Svensson PA, i ostali. PNPLA3 I148M (rs738409) genetic variant is associated with hepatocellular carcinoma in obese individuals. *Dig Liver Dis* [Internet]. Editrice Gastroenterologica Italiana; 2012.;44(12):1037–41. Preuzeto od: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2012.05.006>
 17. Burza MA, Molinaro A, Attilia ML, Rotondo C, Attilia F, Ceccanti M, i ostali. PNPLA3 I148M (rs738409) genetic variant and age at onset of at-risk alcohol consumption are independent risk factors for alcoholic cirrhosis. *Liver Int*. 2014.;34(4):514–20.
 18. Tian C, Stokowski RP, Kershenobich D, Ballinger DG, Hinds DA. Variant in PNPLA3 is associated with alcoholic liver disease. *Nat Genet* [Internet]. Nature Publishing Group; 2010.;42(1):21–3. Preuzeto od: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.488>
 19. Stickel F, Buch S, Lau K, Zu Schwabedissen HM, Berg T, Ridinger M, i ostali. Genetic variation in the PNPLA3 gene is associated with alcoholic liver injury in caucasians. *Hepatology*. 2011.;53(1):86–95.
 20. Xu J, Liu X, Gao B, Karin M, Tsukamoto H, Brenner D, i ostali. New Approaches for Studying Alcoholic Liver Disease. *Curr Pathobiol Rep* [Internet]. 2014.;2(4):171–83. Preuzeto od: <http://link.springer.com/10.1007/s40139-014-0053-z>

21. Eberlé D, Hegarty B, Bossard P, Ferré P, Foufelle F. SREBP transcription factors: Master regulators of lipid homeostasis. *Biochimie*. 2004.;86(11):839–48.
22. Botta M, Audano M, Sahebkar A, Sirtori C, Mitro N, Ruscica M. PPAR Agonists and Metabolic Syndrome: An Established Role? *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018.;19(4):1197. Preuzeto od: <http://www.mdpi.com/1422-0067/19/4/1197>
23. Byun J-S, Jeong W-I. Involvement of Hepatic Innate Immunity in Alcoholic Liver Disease. *Immune Netw* [Internet]. 2010.;10(6):181. Preuzeto od: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.4110/in.2010.10.6.181>
24. Lu YC, Yeh WC, Ohashi PS. LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine*. 2008.;42(2):145–51.
25. Liu J. Ethanol and liver: Recent insights into the mechanisms of ethanol-induced fatty liver. *World J Gastroenterol*. 2014.;20(40):14672–85.
26. Lefkowitz JH. Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis*. 2005.;9(1):37–53.
27. Kurien BT, Scofield RH. Autoimmunity and oxidatively modified autoantigens. *Autoimmun Rev*. 2008.;7(7):567–73.
28. Dunn W, Shah VH. Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis* [Internet]. Elsevier Inc; 2016.;20(3):445–56. Preuzeto od: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2016.02.004>
29. Martin-Murphy B V., Holt MP, Ju C. The role of damage associated molecular pattern molecules in acetaminophen-induced liver injury in mice. *Toxicol Lett*

- [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2010.;192(3):387–94. Preuzeto od: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.11.016>
30. Situnayake RD, Crump BJ, Thurnham DI, Davies JA, Gearty J, Davis M. Lipid peroxidation and hepatic antioxidants in alcoholic liver disease. *Gut*. 1990.;31(11):1311–7.
 31. Li S, Tan H-Y, Wang N, Zhang Z-J, Lao L, Wong C-W, i ostali. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2015.;16(11):26087–124. Preuzeto od: <http://www.mdpi.com/1422-0067/16/11/25942/>
 32. Forsyth CB, Voigt RM, Keshavarzian A. Intestinal CYP2E1: A mediator of alcohol-induced gut leakiness. *Redox Biol* [Internet]. Elsevier; 2014.;3:40–6. Preuzeto od: <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2014.10.002>
 33. Xu R, Huang H, Zhang Z, Wang FS. The role of neutrophils in the development of liver diseases. *Cell Mol Immunol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2014.;11(3):224–31. Preuzeto od: <http://dx.doi.org/10.1038/cmi.2014.2>
 34. Bird GL, Sheron N, Goka AK, Alexander GJ, Williams RS. Increased plasma tumor necrosis factor in severe alcoholic hepatitis. *Ann Intern Med*. 1990.;112(12):917–20.
 35. Yeh MM, Brunt EM. Pathological features of fatty liver disease. *Gastroenterology* [Internet]. Elsevier, Inc; 2014.;147(4):754–64. Preuzeto od: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.056>
 36. Elpek GÖ. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver

- fibrosis: An update. *World J Gastroenterol*. 2014.;20(23):7260–76.
37. Bataller R, Brenner D. Liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2005.;115(2):209–18.
 38. Friedman SL. Clinical manifestations and diagnosis of alcoholic fatty liver disease and alcoholic cirrhosis [Internet]. UpToDate. 2015. Preuzeto od: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-alcoholic-fatty-liver-disease-and-alcoholic-cirrhosis>
 39. Yin C, Evason K. Hepatic stellate cells in liver development, regeneration, and cancer. *J Clin Invest* [Internet]. 2013.;123(5):1902–10. Preuzeto od: <http://europepmc.org/abstract/MED/23635788>
 40. Wang S, Pacher P, De Lisle RC, Huang H, Ding WX. A Mechanistic Review of Cell Death in Alcohol-Induced Liver Injury. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016.;40(6):1215–23.
 41. Ceccarelli S, Mina M, et al. PN. LPS-induced TNF- α factor mediates pro-inflammatory and pro-fibrogenic pattern in non-alcoholic fatty liver disease. *Oncotarget*. 2015.;6(39):41434.
 42. Ancini RAM, Ezequel ANNEMAJ, Enedetti ANB, Baroni GS, D'Ambrosio L, Curto P, i ostali. Interferon gamma decreases hepatic stellate cell activation and extracellular matrix deposition in rat liver fibrosis. *Hepatology* [Internet]. 1996.;23(5):1189–99. Preuzeto od: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8621153>
 43. Hautekeete ML, Geerts A. The hepatic stellate (Ito) cell: its role in human liver disease. *Virchows Arch*. 1997.;430(3):195–207.

44. Ying HZ, Chen Q, Zhang WY, Zhang HH, Ma Y, Zhang SZ, i ostali. PDGF signaling pathway in hepatic fibrosis pathogenesis and therapeutics (Review). *Mol Med Rep.* 2017.;16(6):7879–89.
45. Bataller R, Ginès P, Nicolás JM, Görbig MN, Garcia-Ramallo E, Gasull X, i ostali. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. *Gastroenterology.* 2000.;118(6):1149–56.
46. Marra F. Leptin and liver fibrosis: A matter of fat. *Gastroenterology.* 2002.;122(5):1529–32.
47. Kisseleva T, Brenner DA. Anti-fibrogenic strategies and the regression of fibrosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011.;25(2):305–17.
48. Kisseleva T. The origin of fibrogenic myofibroblasts in fibrotic liver. *Hepatology.* 2017.;65(3):1039–43.
49. Duarte S, Baber J, Fujii T, Coito AJ. Matrix metalloproteinases in liver injury, repair and fibrosis. *Matrix Biol [Internet]. Elsevier B.V.;* 2015.;44–46:147–56. Preuzeto od: <http://dx.doi.org/10.1016/j.matbio.2015.01.004>
50. Hemmann S, Graf J, Roderfeld M, Roeb E. Expression of MMPs and TIMPs in liver fibrosis - a systematic review with special emphasis on anti-fibrotic strategies. *J Hepatol.* 2007.;46(5):955–75.
51. Ivančević Ž. Harrison Principi interne medicine. prvo hrvat.
52. Bruha R, Dvorak K, Petřtyl J. Alcoholic liver disease. 2012.;4(3):85.
53. Friedman S. Alcoholic hepatitis: Clinical manifestations and diagnosis - UpToDate [Internet]. 2018. Preuzeto od:

<https://www.uptodate.com/contents/alcoholic-hepatitis-clinical-manifestations-and-diagnosis>

54. Jaurigue MM, Cappell MS. Therapy for alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014.;20(9):2143–58.
55. Basra G, Basra S, Parupudi S. Symptoms and signs of acute alcoholic hepatitis. *World J Hepatol*. 2011.;3(5):118–20.
56. Javier M, José A. Systemic Inflammatory Response and Serum Lipopolysaccharide Levels Predict Multiple Organ Failure and Death in Alcoholic Hepatitis. 2015.;62(3):762–72.
57. Kao J-H, Huang, Yang. Pathogenesis and management of alcoholic liver cirrhosis: a review. *Hepatic Med Evid Res* [Internet]. 2010.;1. Preuzeto od: <http://www.dovepress.com/pathogenesis-and-management-of-alcoholic-liver-cirrhosis-a-review-peer-reviewed-article-HMER>
58. Pulanić R. Portalna hipertenzija. *Lijec Vjesn*. 1966.;88(12):1475–506.
59. Iwakiri Y. Pathophysiology of Portal Hypertension. 2012.;40(6):1301–15.
60. Iwakiri Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int*. 2012.;32(2):199–213.
61. Rockey DC, Weisiger RA. Endothelin induced contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: Implications for regulation of portal pressure and resistance. *Hepatology*. 1996.;24(1):233–40.
62. Bolognesi M, Di Pascoli M, Verardo A, Gatta A. Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol*.

2014.;20(10):2555–63.

63. Sharma M, Rameshbabu CS. Collateral Pathways in Portal Hypertension. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. Elsevier; 2012.;2(4):338–52. Preuzeto od: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jceh.2012.08.001>
64. Losowsky MS, Walker BE. Liver Disease and Malabsorption. *Gastroenterology* [Internet]. The Williams & Wilkins Co.; 1969.;56(3):589–600. Preuzeto od: [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(69\)80169-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(69)80169-1)
65. Williams CN, Sidorov JJ. Steatorrhea in patients with liver disease. *Can Med Assoc J* [Internet]. 1971.;105(11):1143–6 passim. Preuzeto od: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5150072> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1931370>
66. Konstantakis C, Tselekouni P, Kalafateli M, Triantos C. Vitamin D deficiency in patients with liver cirrhosis. *Ann Gastroenterol* [Internet]. 2016.;29(293):297–306. Preuzeto od: www.annalsgastro.gr
67. Bernardi M, Maggioli C, Zaccherini G. Human albumin in the management of complications of liver cirrhosis. 2012.;126(1–2):76–85.
68. Kashani A, Landaverde C, Medici V, Rossaro L. Fluid retention in cirrhosis: Pathophysiology and management. *Qjm*. 2008.;101(2):71–85.
69. Biecker E. Diagnosis and therapy of ascites in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2011.;17(10):1237–48.
70. Peck-Radosavljevic M. Review article: Coagulation disorders in chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007.;26(SUPPL. 1):21–8.

71. Longcope C, Pratt JH, Schneider S, Fineberg E. Estrogen and androgen dynamics in liver disease. *J Endocrinol Investig Off J Ital Soc Endocrinol.* 1984.;7(6):629–34.
72. Barnett Zumoff, Jack Fishman, T.F. Gallagher LH. Estradiol Metabolism in Cirrhosis. *J Clin Invest* [Internet]. 1968.;47(3):20–5. Preuzeto od: <https://pdfs.semanticscholar.org/2639/d6d310f19250c6834b82ec00c471c3a2dc58.pdf>
73. Li CP, Lee FY, Hwang SJ, Chang FY, Lin HC, Lu RH, i ostali. Spider angiomas in patients with liver cirrhosis: Role of alcoholism and impaired liver function. *Scand J Gastroenterol.* 1999.;34(5):520–3.
74. Butterworth RF. Role of circulating neurotoxins in the pathogenesis of hepatic encephalopathy: potential for â€¦. *Liver Int* [Internet]. 2003.;23(2):0. Preuzeto od: [http](http://www.liv-int.com)
75. Association A, Diseases L, Association E. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol* [Internet]. 2014.;xxx(2):715–35. Preuzeto od: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042%5Cnhttp://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827814003900>
76. Ng CKF, Chan MHM, Tai MHL, Lam CWK. Hepatorenal syndrome. *Clin Biochem Rev* [Internet]. 2007.;28(1):11–7. Preuzeto od: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1904420&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

77. Fukazawa K, Lee T. Updates on Hepato-Renal Syndrome. 2012.;40(6):1301–15.
78. Dugum M, Mccullough A. Review Article Diagnosis and Management of Alcoholic Liver Disease. 2015.;3:109–16.
79. Orntoft NW, Sandahl TD, Jepsen P, Vilstrup H. Short-term and Long-term Causes of Death in Patients With Alcoholic Hepatitis in Denmark. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. Elsevier; 2014.;12(10):1739–44. Preuzeto od: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.04.020>
80. Torruellas C, French SW, Medici V. Diagnosis of alcoholic liver disease. World J Gastroenterol. 2014.;20(33):11684–99.
81. Gache P, Michaud P, Landry U, Accietto C, Arfaoui S, Wenger O, i ostali. The alcohol use disorders identification test (AUDIT) as a screening tool for excessive drinking in primary care: Reliability and validity of a french version. Alcohol Clin Exp Res. 2005.;29(11):2001–7.
82. Bradley KA, Debenedetti AF, Volk RJ, Williams EC, Frank D, Kivlahan DR. AUDIT-C as a brief screen for alcohol misuse in primary care. Alcohol Clin Exp Res. 2007.;31(7):1208–17.
83. Aertgeerts B, Buntinx F, Kester A. The value of the CAGE in screening for alcohol abuse and alcohol dependence in general clinical populations: A diagnostic meta-analysis. J Clin Epidemiol. 2004.;57(1):30–9.
84. Litten RZ, Bradley AM, Moss HB. Alcohol biomarkers in applied settings: Recent advances and future research opportunities. Alcohol Clin Exp Res.

2010.;34(6):955–67.

85. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2017.;112(1):18–35. Preuzeto od: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2016.517>
86. Walayat S, Martin D, Patel J, Ahmed U, N. Asghar M, Pai AU, i ostali. Role of albumin in cirrhosis: from a hospitalist's perspective. *J Community Hosp Intern Med Perspect* [Internet]. Taylor & Francis; 2017.;7(1):8–14. Preuzeto od: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20009666.2017.1302704>
87. Frazier TH, Stocker AM, Kershner NA, Marsano LS, McClain CJ. Treatment of alcoholic liver disease. *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 2011.;4(1):63–81. Preuzeto od: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756283X10378925>
88. Parker R, McCune CA. Diagnosis and treatment of alcoholic hepatitis. *Frontline Gastroenterol* [Internet]. 2014.;5(2):123–9. Preuzeto od: <http://fg.bmj.com/lookup/doi/10.1136/flgastro-2013-100373>
89. Taylor KJW, D P, Gorelick FS, Rosenfield AT. Ultrasonography of Alcoholic Liver Disease with Histological Correlation '. *Ultrasound*. 1979.;
90. Reynolds T. phic Diagnosis of Acute Alcoholic Hepatitis. 1993.;
91. Abhilash H, Mukunda M, Sunil P, Devadas K, Vinayakumar KRN. Hepatic artery duplex doppler ultrasound in severe alcoholic hepatitis and correlation with maddrey's discriminant function. *Ann Gastroenterol*. 2015.;28(2):271–5.
92. Saverymuttu SH, Joseph AEA, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*.

1986.;292(6512):13–5.

93. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castéra L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): A prospective study. *Gut*. 2006.;55(3):403–8.
94. Dhanda AD, Collins PL, McCune CA. Is liver biopsy necessary in the management of alcoholic hepatitis? *World J Gastroenterol*. 2013.;19(44):7825–9.
95. Pessione F, Ramond MJ, Peters L, Pham BN, Batel P, Rueff B, et al. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. *Liver Int*. 2003.;23(1):45–53.
96. Rosato V, Abenavoli L, Federico A, Masarone M, Persico M. Pharmacotherapy of alcoholic liver disease in clinical practice. *Int J Clin Pract*. 2016.;70(2):119–31.
97. McClain C, Barve S. Alcoholic Liver Disease and Malnutrition. *Alcohol Clin ...* [Internet]. 2011.;35(5):815–20. Preuzeto od: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1530-0277.2010.01405.x/full>
98. Gossum V, Cabre E, He X, Jeppesen P, Krznaric Z, Messing B, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: *Gastroenterology*. 2009.;28:415–27.
99. O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2010.;51(1):307–28. Preuzeto od:

<http://doi.wiley.com/10.1002/hep.23258>

100. Joshi K, Kohli A, Manch R, Gish R. Alcoholic Liver Disease: High Risk or Low Risk for Developing Hepatocellular Carcinoma? Clin Liver Dis [Internet]. Elsevier Inc; 2016.;20(3):563–80. Preuzeto od: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2016.02.012>
101. Forrest EH, Morris AJ, Stewart S, Phillips M, Oo YH, Fisher NC, i ostali. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. Gut. 2007.;56(12):1743–6.

12. ŽIVOTOPIS

OSOBNİ PODACI

Ime i prezime: Ela Hustić

Datum rođenja: 1.5.1993.

Mjesto rođenja: Zagreb, Hrvatska

Adresa: Zrinski Frankopana 9, Krapina

Kontakt: elahustic@gmail.com

ŠKOLOVANJE

Fakultet: Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu (2012.-2018.)

Srednja škola: Srednja škola Krapina, smjer- prirodoslovno-matematička gimnazija (2008.-2012.)

Osnovna škola: Osnovna škola „August Cesarec“, Krapina (2000.-2008.)

AKTIVNOSTI PRI MEDICINSKOM FAKULTETU

2015.-2018. Demonstrator na Zavodu za histologiju i embriologiju

2017./2018. Demonstrator na Katedri za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb

2017. 46. simpozij Hrvatskog društva za dječju neurologiju- pasivni sudionik

POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: aktivno služenje engleskim i njemačkim jezikom