

# Oralna patologija u bolesnika s cirozom jetre

---

Debeljak, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:700311>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 4.0 International](#)/[Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Ana Debeljak

# **ORALNA PATOLOGIJA U BOLESNIKA S CIROZOM JETRE**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2020. godina

Rad je ostvaren na: Katedri za internu medicinu, Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Mentor rada: doc. dr. sc. Marko Nikolić, Katedra za internu medicinu, Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika:

Lektor engleskog jezika:

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Datum obrane rada: \_\_\_\_\_

Rad sadrži: 39 stranica

1 tablicu

1 CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihova podrijetla.

## **Zahvala**

Želim zahvaliti svojoj obitelji, posebice roditeljima i sestri, na neizmjernoj ljubavi, podršci i strpljenju tijekom mog studiranja te što nikad nisu gubili vjeru u mene.

Zahvaljujem svojim prijateljicama, Silviji, Kristini, Dorotei i Elviri, na prijateljstvu i velikoj podršci što u sretnim, što u teškim trenucima.

Posebno bih zahvalila svojem mentoru doc. dr. sc. Marku Nikoliću na trudu, velikoj pomoći i stručnim savjetima pri pisanju ovoga diplomskog rada.

## **ORALNA PATOLOGIJA U BOLESNIKA S CIROZOM JETRE**

### **Sažetak**

Ciroza jetre predstavlja značajan javnozdravstveni problem širom svijeta. Ona zapravo podrazumijeva postepeno oštećenje jetrenih stanica što na koncu dovodi do poremećaja njezine kompletne strukture i funkcija. Razni su etiološki uzroci koji dovode do ciroze, a najčešći od njih su alkohol, virusni hepatitis B i C, poremećaji metabolizma, autoimune bolesti jetre te dugotrajni zastoj žuči. Jetra, kao najveća žlijezda u organizmu, obavlja niz za život važnih funkcija. Napredovanjem ciroze narušavaju se i jetrene funkcije što dovodi do manifestacija te sistemske bolesti na probavnom, krvotvornom, srčano-žilnom, respiratornom, bubrežnom, endokrinom sustavu te koži. Oralne manifestacije obuhvaćaju pojačana i spontana krvarenja, pojačanu osjetljivost na bakterijske infekcije što dovodi do parodontitisa, žuticu sluznice, hiposalivaciju. Nažalost, ciroza jetre manifestira se raznolikom slikom atipičnih simptoma što dovodi do postavljanja dijagnoze kada je ova bolest već uvelike u uznapredovalom stadiju. U dijagnostičkom postupku, uz slikovne metode i laboratorijske pretrage, najvažnija je biopsija jetre kojom se tipičnom histološkom slikom uspostavlja konačna dijagnoza. Do danas ciroza jetre smatra se ireverzibilnom bolešću te nije moguće njeno izlječenje te zlatni standard u terminalnom stadiju ostaje transplantacija jetre.

**Ključne riječi:** ciroza jetre; oralne manifestacije

## **ORAL PATHOLOGY IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS**

### **Summary**

Liver cirrhosis is a significant public health problem worldwide. It actually involves gradual damage to liver cells which ultimately leads to disruption of its complete structure and functions. There are various etiological causes that lead to cirrhosis, the most common of which are alcohol, viral hepatitis B and C, metabolic disorders, autoimmune liver disease, and long-term bile stasis. The liver, as the largest gland in the body, performs a number of vital functions. With the progression of cirrhosis, liver functions are disrupted, which leads to the manifestations of this systemic disease on the digestive, hematopoietic, cardiovascular, respiratory, renal, and endocrine systems, as well as skin. Oral manifestations include increased and spontaneous bleeding, increased sensitivity to bacterial infections leading to periodontitis, jaundice, and hyposalivation. Unfortunately, cirrhosis of the liver is manifested by a diverse picture of atypical symptoms which lead to a diagnosis when this disease is already greatly advanced. In the diagnostic procedure, in addition to radiological and laboratory tests, the most important is a liver biopsy, which establishes the final diagnosis with a typical histological picture. To date, liver cirrhosis is considered an irreversible disease and it is not possible to cure it, and the gold standard in the final stage remains liver transplantation.

**Keywords:** liver cirrhosis, oral manifestations

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. JETRA .....	3
2.1. Građa jetre.....	4
2.2. Funkcije jetre.....	6
2.2.1. Metabolizam bjelančevina .....	6
2.2.2. Metabolizam masti .....	7
2.2.3. Metabolizam ugljikohidrata.....	7
2.2.4. Metabolizam bilirubina i žučnih kiselina .....	7
2.2.5. Metabolizam vitamina i minerala.....	7
2.2.6. Metabolizam hormona.....	8
2.2.7. Metabolizam lijekova i toksina .....	8
3. CIROZA JETRE .....	9
3.1. Etiologija ciroze jetre .....	10
3.2. Patogeneza ciroze jetre .....	10
3.2.1. Jetrene zvjezdane stanice.....	11
3.2.2. Jetrene sinusoidalne endotelne stanice .....	11
3.2.3. Kupfferove stanice .....	12
3.2.4. Hepatociti.....	12
3.2.5. Uloga citokina u nastanku ciroze jetre .....	13
3.3. Klinička slika .....	13
3.4. Dijagnostika ciroze jetre .....	14
3.4.1. Laboratorijske vrijednosti.....	15
3.4.2. Radiološke pretrage.....	15
3.4.3. Biopsija jetre .....	16
3.5. Klasifikacija ciroze jetre .....	17
3.6. Komplikacije ciroze jetre.....	18
3.6.1. Portalna hipertenzija.....	18
3.6.2. Ascites .....	18

3.6.3.	Varikoziteti .....	19
3.6.4.	Krvarenje .....	19
3.6.5.	Spontani bakterijski peritonitis .....	20
3.6.6.	Encefalopatija .....	20
3.6.7.	Promjene kože.....	20
3.6.8.	Hepatorenalni sindrom .....	21
3.6.9.	Hepatocelularni karcinom (HCC) .....	21
3.7.	Liječenje ciroze jetre .....	22
3.8.	Oralna patologija u bolesnika s cirozom jetre.....	23
3.8.1.	Krvarenje, petehije, gingivalno krvarenje .....	23
3.8.2.	Parodontitis .....	24
3.8.3.	Hiposalivacija .....	25
3.8.4.	Žutica sluznice .....	25
3.9.	Stomatološki tretman bolesnika s cirozom jetre .....	26
3.9.1.	Rizik od infekcije .....	26
3.9.2.	Hemostaza.....	28
3.9.3.	Lijekovi u dentalnoj medicini i njihov metabolizam .....	29
4.	RASPRAVA .....	31
5.	ZAKLJUČAK .....	33
6.	LITERATURA.....	35
7.	ŽIVOTOPIS.....	38



## **Popis skraćenica**

HSC – eng. hepatic stellate cells ili zvjezdaste stanice jetre

LSEC – eng. liver sinusoidal endothelial cells ili endotelne stanice jetrenog sinusoida

PDGF – trombocitni faktor rasta

TGF- $\beta$  – transformirajući faktor rasta

TNF- $\alpha$  – faktor nekroze tumora

IL-1 - interleukin

AST – aspartat - aminotransferaza

ALT – alanin - aminotransferaza

CT – kompjuterizirana tomografija

MR – magnetna rezonanca

HCC – hepatocelularni karcinom

PV – protrombinsko vrijeme

INR – internacionalni normirajući omjer

PLT – broj trombocita

## **1. UVOD**

Ciroza jetre kronična je bolest koju obilježava oštećenje jetrenog tkiva, stvaranje fibroznih ožiljaka i progresivno propadanje jetrene funkcije, nakupljanje tekućine u abdomenu (ascites), krvarenja (koagulopatija), povišen tlak u portalnim krvnim žilama (portalna hipertenzija) i poremećaj određenih moždanih funkcija (hepatička encefalopatija) (1).

Ciroza je završna faza brojnih jetrenih bolesti, obilježena potpunim poremećajem njezine strukture i funkcije te je značajan uzrok obolijevanja i smrtnosti. Brojni su uzročni čimbenici ciroze: alkohol, virusni hepatitis B i C, poremećaji metabolizma, autoimune bolesti jetre te dugotrajni zastoj žuči (2).

Klinička je slika ciroze jetre vrlo složena, a posljedice zatajenja brojnih metaboličkih funkcija ove „kemijske tvornice” manifestiraju se sistemski na različitim organskim sustavima kao što su probavni, krvotvorni, srčano-žilni, plućni, bubrežni, endokrini te koža (3).

2015. je godine ciroza zahvatila 2,8 milijuna ljudi svjetske populacije i rezultirala s 1,3 milijuna smrtnih slučajeva. Od tih smrti, alkohol je uzrokovao 348 000, hepatitits C 326 000, a hepatitis B 371 000 (4). Izraz ciroza datira od 1819. godine, od grčke riječi kirros što označava žućkastu boju oboljele jetre (5).

Svrha je ovog rada prikazati cirozu jetre kao sistemsku bolest, koja predstavlja veliki javno zdravstveni problem razvijenih i siromašnih naroda te približiti doktorima dentalne medicine kliničke simptome koji mogu ukazivati na manifestaciju ciroze u usnoj šupljini. Cilj je ukazati i na važnost redovitih cjelokupnih sistemskih pregleda i obraćanje pažnje na brojne parametre kako bi izbjegli neželjene komplikacije, odnosno posljedice pri liječenju pacijenata s cirozom jetre.

## **2. JETRA**

Jetra je najveći unutarnji organ. U odrasla čovjeka teži oko 1.2-1.5 kg. Smještena je u desnom gornjem dijelu trbuha i najvećim dijelom zaštićena rebrima. Zauzima središnje mjesto u metabolizmu izmjene tvari u organizmu. Zbog niza važnih, za život neophodnih, funkcija koje obavlja često se naziva „kemijskom tvornicom“ našeg organizma. Kroz jetru prolazi oko 1.5 L krvi u minuti, što je oko 1/4 ukupne količine krvi koju izbací srce. Dvije trećine te količine krvi dolaze u jetru putem portalne vene. Njome u jetru dospíjevaju tvari koje se apsorbiraju u probavnom traktu, nakon čega se u jetri prerađuju, pohranjuju ili ponovno izlučuju u krvotok (6).

Jetra je središte brojnih fizioloških procesa te ima više funkcija. Propadanjem ili bolestima jetre te funkcije se postupno narušavaju i dovode do mnogobrojnih zdravstvenih problema te bez pravodobnog liječenja, nažalost, često dovode i do smrtnog ishoda.

## **2.1. Građa jetre**

Jetra je sastavljena od više tipova stanica što uključuje hepatocite, bilijarne epitelne stanice (kolangiociti), zvjezdane stanice, Kupfferove stanice i endotelne stanice jetrenog sinusoida. Svaka od ovih vrsta stanica posjeduje jedinstvene funkcije koje reguliraju rad jetre na više razina.

Hepatociti su primarna vrsta epitelnih stanica u jetri. Oni čine većinu volumena jetre i obavljaju mnoge funkcije pripisane jetri. U jetrenim hepatocitima stvara se žuč koja žučnim kapilarama izlazi iz lobula formirajući interlobularne kanaliće. Iz tih kanalića žuč odlazi u sve veće vodove sve do 5-6 cm dugog zajedničkog žučnog voda (lat. ductus hepaticus communis), koji nastaje spajanjem lijevog i desnog žučnog voda. Ti kanalići su omotani vezivnim tkivom. Zajednički jetreni vod s izvodnim kanalom (lat. ductus cysticus) žučnog mjehura stvara glavni žučovod (lat. ductus choledochus). Sustavom žučnih kanala izlučuju se žuč i u njoj otopljene tvari iz jetre u žučni mjehur (5).

Kolangiociti su sljedeća najbrojnija skupina epitelnih stanica jetre i imaju epitelnu funkciju kao stanice koje oblažu lumen žučnih kanala (5).

Zvjezdane stanice predstavljaju dinamičnu staničnu populaciju koja može postojati u stanju mirovanja ili aktivnosti. Zvjezdane stanice u stanju mirovanja pohranjuju vitamin A u kapljicama masti. Oštećenjem jetre dolazi do aktiviranja zvjezdanih stanica, njihovog razmnožavanja i

progresivnog gubitka zalihe vitamina A. Odgovorne su i za taloženje i organizaciju kolagena u ozlijeđenoj jetri što pridonosi ožiljkavanju jetre, što može napredovati do ciroze (5).

Kupfferove stanice su zapravo makrofazi u jetri. Oni prepoznaju brojne patogene podražaje uvedene portalnom cirkulacijom i mogu postići proupalnu ili protuupalnu ulogu u zacjeljivanju rana u jetri, ovisno o brojnim čimbenicima (5).

Endotelne stanice jetrenog sinusoida su specijalizirane stanice s jedinstvenim karakteristikama. Ove stanice formiraju fenestre na sinusnom lumenu. Ovakva je organizacija bitna za razmjenu proteina i čestica između plazme i staničnih vrsta jetre, održavajući određene funkcije barijera (5).

Jetra se sastoji od 2 režnja (lat. lobus), od kojih je desni oko 6 puta veći od lijevog. Granicu između režnjeva jetre označavaju na njenoj gornjoj strani srpasti ligament (lat. lig. falciforme hepatis), a na njenoj donjoj strani lijevi sagitalni žlijeb (lat. fissura sagittalis sinistra). Desni režanj je gornjom granicom u visini petog rebra, a donji rub je na desnoj strani ispod prsnog koša. Gornja je strana jetre konveksna i naliježe uz ošit i prednji trbušni zid. Prekriva ju peritoneum te ju za ošit i prednji trbušni zid pričvršćuje srpasti ligament. U svom donjem, slobodnom, rubu sadrži oblu svezu jetre (lat. ligamentum teres hepatis), koja čini zaostatak pupčane vene. Donja strana (lat. facies visceralis hepatis) je konkavna i spušta se koso prema dolje i udesno. Na donjoj strani jetre nalaze se tri žlijeba, jedan poprečni i dva sagitalna, koji zajedno oblikuju slovo H. Poprečni žlijeb podrazumijeva vrata ili hilus jetre kroz koji prolaze krvne žile, živci i žučni kanali. Lijevi sagitalni žlijeb je zapravo duboka pukotina (lat. fissura sagittalis sinistra) koja sadrži ligamentum teres hepatis i ligamentum venosum. U prednjem dijelu desnog žlijeba nalazi se žučni mjehur smješten u udubini koja se naziva fossa vesicae fallae. Jetru obavija vezivna ovojnica, koja se naziva Glissonova ovojnica, a u području jetrenih vrata naziva se capsula fibrosa perivascularis. Jetra, posjeduje dvostruki krvožilni sustav. Oko 80% krvi ulazi u jetru portalnim krvotokom kroz venu porte, a oko 20 % kroz arteriju hepatiku. Jetra je tako bogato opskrbljena krvlju. Hepatičnom arterijom jetra dobiva hranu i kisik, a portalnim krvotokom dopijevaju u jetru hranjive tvari i ostali sastojci koji su apsorbirani u probavnom sustavu (tanko crijevo, debelo crijevo) te se u jetri uglavnom i metaboliziraju (5).

Stanice jetre organizirane su oko funkcionalne strukturne jedinice jetre - lobula. On se sastoji od nakupine hepatocita koji su organizirani u tipičnom šesterokutnom obliku oko središnje vene. Jetrene režnjiće međusobno odvaja vezivna pregrada koja sadrži venule nastale grananjem portalne vene i jetrene arteriole nastale grananjem jetrenih arterija te žučne kanale i limfne žile. U vezivnim pregradama, jetrenim sinusoidama, teče venska krv iz portalnih venula prema središtu jetrenog režnjića u centralnu venu. Jetrene sinusoidne sadrže brojne otvore kroz koje produkti iz venske krvi odlaze u prostor između stanica stijenke sinusoida i jetrenih stanica. Taj se prostor naziva Disseov prostor, iz kojega tekućina odlazi u limfne žile. Centralne vene svakog režnjića ulijevaju se u veće sabirne vene, sve do jetrenih vena (4-5 jetrenih vena) koje se ulijevaju u gornju šuplju venu (lat. vena cava inferior) (7).

## **2.2. Funkcije jetre**

Jetra je najveća žlijezda u ljudskom organizmu, služi za skladištenje hranjivih tvari te neutraliziranje štetnih. Ima vrlo važnu ulogu u nizu metaboličkih procesa. U njoj se odvija veliki dio metabolizma ugljikohidrata, lipida, proteina i drugih dušikovih tvari. Također je odgovorna za procese detoksikacije, konjugacije i esterifikacije. Sintetizira i faktore zgrušavanja te je tako odgovorna za normalno odvijanje procesa zgrušavanja krvi. Metaboličke funkcije vrše se u hepatocitima, dok su Kupfferove stanice dio retikuloendotelnog sustava i imaju sposobnost fagocitiranja (5).

### **2.2.1. Metabolizam bjelančevina**

Bjelančevine iz hrane, razgrađene do aminokiselina, jetra iskorištava kao građivni materijal za sintezu vlastitih proteina i proteina plazme, koji imaju različite vitalne funkcije u organizmu. Tako u jetri dolazi do sinteze imunoglobulina te ostalih komponenata imunološkog sustava, čimbenika koagulacije koji sudjeluju u procesu zgrušavanja krvi te različitih transportnih proteina (transferin, haptoglobin, ceruloplazmin) (6).

### **2.2.2. Metabolizam masti**

U jetri se metaboliziraju prehrambene masti koje služe kao izvor energije za jetru i najdugotrajnija su zaliha energije. Jetra koristi masti iz hrane te ih prerađuje u nove oblike poput fosfolipida, triglicerida i kolesterola. Kolesterol, unesen hranom i sintetiziran u jetri, je supstancija koja je neophodna za funkcioniranje svake stanice; od njega nastaju žuč, neki hormoni te vitamin D. Suprotno, velike količine kolesterola dovode do njegovog taloženja u krvnim žilama i nastanka ateroskleroze. Masti sintetizirane u jetri vezuju se za proteine stvarajući lipoproteine različite gustoće (HDL – dobri, odnosno LDL - loši kolesterol, te VLDL), te u tom obliku putuju krvlju do drugih organa koji ih koriste kao izvor energije (6).

### **2.2.3. Metabolizam ugljikohidrata**

Ugljikohidrati koje u organizam unosimo hranom čine važan izvor energije. U crijevima se razgrađuju do glukoze koja se zatim apsorbira i krvlju dopijeva u jetru. Višak glukoze unesen hranom pohranjuje se u jetri u obliku glikogena ili masnih kiselina. Za vrijeme gladovanja jetra oslobađa glukozu iz zaliha glikogena. Te zalihe dostatne su za oko 24 sata gladovanja, a nakon toga jetra može sintetizirati glukozu iz tvari nastalih razgradnjom masti i proteina. Stoga je jetra središnji organ za održavanje stalne razine glukoze u krvi, što je važno za funkcioniranje svih organa u tijelu, a posebno mozga (6).

### **2.2.4. Metabolizam bilirubina i žučnih kiselina**

Žuč (žuto-zelenkasti gusti sok) sintetizira jetra, sakuplja se u žučnim kanalićima, pohranjuje u žučnom mjehuru, odakle žučovodom dopijeva u crijeva. Sastojci žuči, poglavito žučne kiseline, pospješuju proces probave u crijevima, ponajviše preradu i apsorpciju masti. Žuč sadržava i žučnu boju – bilirubin. Bilirubin nastaje u jetri, razgradnjom hemoglobina, gdje se pretvara u topljivi oblik kako bi se mogao putem žuči izlučiti u crijevo i zatim stolicom izbaciti iz organizma (6).

### **2.2.5. Metabolizam vitamina i minerala**

Jetra u velikim količinama pohranjuje vitamine A, D, E i B12, a u manjim vitamin K i folnu kiselinu. U jetri se u znatnim količinama skladišti i željezo, jedan od nužnih (esencijalnih) elemenata (6).



### **2.2.6. Metabolizam hormona**

Jetra je jako važno mjesto u razgradnji hormona. Inzulin, glukagon, hormon rasta, glukokortikoidi, estrogeni i paratireoidni hormon pretežno se inaktiviraju u jetri (6).

### **2.2.7. Metabolizam lijekova i toksina**

Jetra ima veliku ulogu u biotransformaciji lijekova i toksina, u oblike koji nisu štetni za organizam. Pomoću posebnih enzima ih preoblikuje u manje toksične tvari ili u tvari koje su topljivije u vodi što olakšava njihovo izlučivanje iz organizma putem bubrega ili žuči. Također je bitna njena funkcija u razgradnji alkohola. Metabolizira oko 90% unesenog alkohola, dok se ostatak izlučuje plućima i bubrezima. Glavni enzimi koji sudjeluju u tom procesu su alkohol dehidrogenaza i mikrosomalni sustav etanol oksidaze. Ovaj enzimski sustav može biti potaknut samim alkoholom i nekim drugim tvarima, što dovodi do ubrzane razgradnje alkohola, čime se objašnjava razvoj povećane tolerancije na alkohol. To znači da je ljudima koji ga kontinuirano piju godinama u velikim količinama zbog ubrzane razgradnje, s vremenom potrebna sve veća količina alkohola da bi se pojavio njegov učinak. Međutim, proces biotransformacije alkohola, lijekova i drugih toksina ostavlja posljedice na jetri. Tijekom samog procesa u većini slučajeva nastaju toksični metaboliti, najčešće slobodni radikali koji su izuzetno reaktivni i brzo uzrokuju peroksidaciju lipida, najčešće lipida stanične membrane, što uzrokuje oštećenje i odumiranje jetrenih stanica (6).

### **3. CIROZA JETRE**

### **3.1. Etiologija ciroze jetre**

Kada govorimo o cirozi jetre u svakodnevnom životu, uvijek pomislimo na alkoholnu cirozu jetre, no uzrok cirozi nije samo alkohol. Može nastati i kao posljedica kronične infekcije s virusom hepatitisa B ili C, kao posljedica nakupljanja željeza (hemokromatoza), nakupljanja bakra (Wilsonova bolest), nedostatka alfa 1-antitripsina kod cistične fibroze jetre i pluća. Zatim kao posljedica metaboličkog sindroma X koji dovodi do nealkoholne masne jetre te autoimunih bolesti jetre od kojih je najčešća, češća u ženskog spola, primarna bilijarna ciroza. Posljednjih je desetljeća, nealkoholna masna jetra u zapadnim zemljama postala jedan od vodećih uzroka kroničnih bolesti jetre, s prevalencijom od čak 30% u općoj populaciji, a što je direktno povezano sa sve većim problemom pretilosti u razvijenom, ali i nerazvijenom svijetu (8).

### **3.2. Patogeneza ciroze jetre**

Uslijed različitih štetnih čimbenika dolazi do nakupljanja masti u jetri. Zatim imunološki sustav reagira stvaranjem upalnog procesa koji na koncu dovodi do stvaranja vezivnih ožiljaka i regenerativnih čvorića u jetri. Tako od velike masne jetre nastane malena ožiljkasto promijenjena jetra s povećanim otporom protoku krvi i smanjenim brojem zdravih jetrenih stanica (9).

Ciroza je jetre konačni patološki rezultat različitih kroničnih jetrenih bolesti, a fibroza je prethodnik ciroze. Mnoge vrste stanica, citokini i mRNA sudjeluju u pokretanju i napredovanju jetrene fibroze u cirozu. Aktivacija zvjezdanih stanica jetre (HSC) najvažniji je događaj u fibrozi. Defenestracija i kapilarizacija endotelnih stanica jetre glavni su čimbenici koji doprinose jetrenoj disfunkciji u cirozi jetre. Aktivirane Kupfferove stanice uništavaju hepatocite i potiču aktiviranje HSC-a. Ponavljani ciklusi apoptoze i regeneracije hepatocita doprinose patogenezi ciroze. Na molekularnoj razini mnogi su citokini uključeni u posredovanje signalnih putova koji reguliraju aktivaciju HSC-a i fibrogenezu. Nedavno je otkriveno da mRNA kao regulatori transkripcije igraju ključnu ulogu u fibrozi i cirozi (8).

Iako su uzroci ciroze jetre multifaktorski, postoje neke patološke karakteristike koje su zajedničke svim slučajevima ciroze jetre, uključujući degeneraciju i nekrozu hepatocita, zamjenu jetrenog parenhima fibroznim tkivima i regenerativnim čvorovima i gubitak funkcije jetre.

Fibroza kao prekursor ciroze ključni je patološki proces u evoluciji svih kroničnih jetrenih bolesti do ciroze (8).

Jetru formiraju parenhimske stanice poznatije kao hepatociti te druge stanice odnosno neparenhimske stanice. Zidovi jetrenih sinusoida obloženi su s tri različite neparenhimske stanice: endotelne stanice jetrenog sinusoida (LSEC), Kupfferove stanice te jetrene zvjezdane stanice. I parenhimske i neparenhimske stanice uključene su u pokretanje i napredovanje jetrene fibroze i ciroze (8).

### **3.2.1. Jetrene zvjezdane stanice**

Ove stanice, poznatije kao stanice koje spremaju masnoću, nalaze se u Disseovom prostoru u normalnoj jetri. Glavna funkcija im je skladištenje vitamina A i drugih retinoida. Nakon višestrukih štetnih uvreda i/ili izloženosti upalnim citokinima kao što su faktor rasta iz trombocita (PDGF), transformirajući faktor rasta (TGF- $\beta$ ), faktor nekroze tumora (TNF- $\alpha$ ) i interleukin (IL-1), HSC prelaze iz stanja mirovanja u aktivirano stanje. Aktivacija HSC-a je ključni događaj u pokretanju i napredovanju jetrene fibroze i glavni doprinos taloženju kolagena. Aktivaciju HSC-a karakterizira proliferacija stanica i migracija, kontrakcija nakon transformacije u miofibroblaste, stvaranje velike količine kolagena i drugog ekstracelularnog matriksa, što u konačnici dovodi do fibroze jetre (8).

### **3.2.2. Jetrene sinusoidalne endotelne stanice**

LSEC čine sinusoidni zid, koji se naziva i endotel. Strukturalna karakteristika LSEC-a su fenestre na površini endotela. Endotelne fenestre promjera su 150-175 nm i djeluju kao dinamički filter koji olakšava razmjenu tekućine, otopljenih tvari i čestica između sinusoidne krvi i parenhimske stanice. Imaju visoku endocitotsku sposobnost. Kronična zlouporaba alkohola mogla bi rezultirati defenestracijom i smanjenjem broja fenestri. U cirotičnoj jetri često su prisutni defenestracija sinusoidnog endotela i prisustvo subendotelne bazne membrane. Poznato je da nedostatak retinola može aktivirati i transformirati HSC-e u miofibroblaste s povećanom produkcijom ekstracelularnog matriksa što rezultira perisinusoidnom fibrozom i na kraju cirozom. Smatra se da su defenestracija i kapilarizacija endotela jetre važni u pokretanju perisinusoidne fibroze promjenom metabolizma retinola. Studije su otkrile da LSEC mogu izlučiti citokin IL-33 za aktiviranje HSC-a i poticanje fibroze. Defenestracija i kapilarizacija LSEC-a dovode do

poremećaja razmjene supstrata i smatraju se glavnim čimbenicima za poremećaj jetrene disfunkcije u cirozi jetre (8).

### **3.2.3. Kupfferove stanice**

Kupfferove stanice, poznate i kao Browicz-Kupffer-ove stanice i zvjezdani makrofazi, specijalizirani su makrofazi smješteni u stijenkama sluznice sinusoida jetre koji čine dio retikuloendotelnog sustava. Kupfferove stanice mogu biti aktivirane mnogim štetnim čimbenicima (virusi, alkohol, masti, željezo). Jednom aktivirane, uništavaju hepatocite stvaranjem štetnih topljivih medijatora i služe kao stanice koje predstavljaju antigene tijekom virusne infekcije. Jetrena upala posredovana Kupfferovim stanicama pogoršava ozljede jetre i fibrozu. Uključeni su u aktivaciju HSC-a i stvaranje fibroze. Studije in vitro pokazale su da medij kondicioniran Kupfferovim stanicama može potaknuti aktivaciju uzgojenih štakorskih HSC s pojačanom sintezom matriksa i staničnim razmnožavanjem izazivanjem ekspresije PDGF receptora u HSC. Iz Kupfferovih stanica izvedeni TGF- $\beta$ 1 potiče proliferaciju i stvaranje kolagena HSC-a izvedenih od štakora hranjenih dijetom s visokim udjelom masti i etanolom. Alkohol može inducirati cirkulacijsku razinu gram-negativnog bakterijskog lipopolisaharida koji je snažni aktivator Kupfferovih stanica. Kod genetske hemokromatoze, preopterećenje željezom u Kupfferovim stanicama može izazvati ekspresiju intercelularne adhezijske molekule na hepatocitima, što olakšava aktiviranje HSC-a i taloženje kolagena u jetrenim tkivima. Želatinaza izlučena aktiviranim Kupfferovim stanicama pokreće fenotipsku promjenu HSC-a degradacijom kolagena tipa IV. Kupfferove stanice obuhvaćaju apoptotička tijela i stvaraju smrtno ligande, uključujući Fas ligand i TNF- $\alpha$  te tako potiču upalu i fibrogenezu. Uz to, aktivirane od  $\beta$ -glukana povećavaju portalni tlak oslobađanjem tromboksana A2 u normalnoj i fibrotičkoj jetri (8).

### **3.2.4. Hepatociti**

Hepatociti su primarne jetrene parenhimske stanice i imaju kompliciranu ulogu u fibrozi i cirozi. Meta su većine hepatotoksičnih uzročnika, uključujući viruse hepatitisa, alkoholne metabolite i žučne kiseline. Kronične bolesti jetre ili potiču apoptozu ili pokreću kompenzacijsku regeneraciju hepatocita. Oštećeni hepatociti oslobađaju reaktivne kisikove vrste i fibrogene posrednike, potiču aktivaciju HSC-a i potiču fibrogeno djelovanje miofibroblasta. Apoptoza hepatocita čest je događaj kod ozljede jetre i doprinosi upali tkiva, fibrogenezi i razvoju ciroze. Steatohepatitis pojačava Fas-posredovanu apoptozu hepatocita, koja je u korelaciji s aktivnim nuklearnim

faktorom i težinom bolesti. I HCV infekcija i potrošnja etanola induciraju apoptozu hepatocita kod životinjskih modela i kod ljudi, a indukcija može biti povezana sa smanjenjem regulacije Bcl-2 signalizacije. Kronična infekcija HCV-om može izazvati zaustavljanje hepatocita G1 i narušiti hepatocelularnu funkciju i ograničiti regeneraciju jetre. Kod oštećenja jetre uzrokovanih citokinom C14, apoptoza hepatocita inducirana je u ranoj fazi, nakon čega slijedi konstantna proliferacija i, ako potraje, dolazi do ciroze jetre u kasnijoj fazi. Hepatociti su glavni izvori matriksnih metaloproteinaza (MMP-2, MMP-3 i MMP-13) i tkivnih inhibitora matriksnih metaloproteinaza (TIMP-1 i TIMP-2); svi oni koji su uključeni u patogenezu ciroze jetre kod ciroze jetre izazvane citokinom C14 u štakora. U posljednjem fibrotičkom stadiju ili cirozi, hipoksični hepatociti postaju pretežni izvor TGF- $\beta$ 1, dodatno pogoršavajući hepatsku fibrogenezu (8).

### **3.2.5. Uloga citokina u nastanku ciroze jetre**

Cirozom jetre upravlja složena mreža signalnih putova posredovanih citokinima koji reguliraju aktivaciju HSC-a i fibrogenezu (8).

Citokini koji doprinose nastanku ciroze su: PDGF, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , interferoni te interleukini.

### **3.3. Klinička slika**

Ciroza jetre ima mnogo mogućih manifestacija. Znakovi i simptomi koji se pojavljuju mogu biti ili izravni rezultat zatajenja jetrenih stanica ili posljedica portalne hipertenzije. Određene manifestacije ciroze nisu specifične te se mogu javiti u nekoliko nepovezanih stanja. Jednako tako, izostanak bilo kakvih znakova ne isključuje mogućnost ciroze (5).

Ciroza je jetre bolest koja sporo i postupno napreduje. Uobičajeno je već dobro uznapredovala prije nego što se pojave simptomi dovoljno uočljivi da izazovu alarm.

Bolest može biti otkrivena slučajno; prema nalazima rutinskog kliničkog pregleda, putem laboratorijskih rezultata ili preglednim programima (npr. hepatitis C u krvi donatora). Fizikalnim pregledom može se napipati povećanje jetre ili perkusijom nakupljanje tekućine u abdomenu (9).

Pacijenti se mogu pojaviti s nespecifičnim simptomima, što najčešće uključuje letargiju, slabost i bolove u trbuhu, ili sa simptomima specifičnijima za bolest jetre kao što su pruritus, pigmentacije, ascites (tekućina u trbuhu) ili žutica. Znakovi kronične bolesti jetre koji mogu biti prisutni uključuju: tzv. „spider nevuse” na koži (točkaste crvene mrljice iz kojih se šire paučinaste krvne žilice), crvenilo dlanova, smanjenu dlakavost kod muškaraca, razvoj atrofije testisa, ginekomastiju (povećanje grudi kod muškaraca), splenomegaliju, ksantelazme (pojava žućkastih plosnatih nakupina pod kožom na gornjim ili donjim vjeđama, posebno kod primarne bilijarne ciroze) i Kayser-Fleischerove prstenove na očnoj pozadini (kod Wilsonove bolesti) (9). Povišena temperatura i bol u trbuhu znak su infekcije ascitesa i razvoja peritonitisa, najčešće spontanog uslijed hipoproteinemije i time smanjenog obrambenog odgovora. Bolesnici su konfuzni, zaboravni, smeteni te uz porast bilirubina, amonijaka polagano razvijaju tešku encefalopatiju koja može voditi do kome (10).

Pojava različitih simptoma i znakova zatajenja jetre nije uvijek jednaka kod svih cirotičnih pacijenata i ne postoji „obrazac“ koji opisuje redoslijed pojavljivanja simptoma da bi mogli odmah zaključiti kako se radi o cirozi jetre. Oni se razlikuju ovisno o etiologiji, stadiju bolesti u trenutku prezentacije i o tome prevladava li hepatocelularni zastoj ili portalna hipertenzija, na primjer, „spider nevus“ se može javiti u između 10 i 70% bolesnika. Nažalost, pacijenti često ne razviju nikakve upozoravajuće simptome prije razvitka komplikacija ciroze te onda učestalih hospitalizacija (9).

### **3.4. Dijagnostika ciroze jetre**

Nakon subjektivnih simptoma te kliničkog pregleda, sumnja na cirozu jetre pobuđuje potrebu za daljnjom dijagnostikom te konačnim postavljanjem dijagnoze. Ciroza je u konačnici histološka dijagnoza, no tehnički napredak zajedno s povećanom stručnošću revolucionirao je neinvazivno snimanje jetrenog parenhima („fibroscan“), što može pokazati značajke (pojačana tvrdoća jetrenog parenhima) koje upućuju na cirozu. Zlatni dijagnostički standard jesu laboratorijske vrijednosti, radiološke pretrage te biopsija (9).

### **3.4.1. Laboratorijske vrijednosti**

Dijagnostičko testiranje započinje s testovima jetrene funkcije i kompletnom krvnom slikom. Pretrage krvi, odnosno jetrene probe, mogu pokazati abnormalne vrijednosti funkcije jetre – alterirani hepatogram, uz utvrđivanje povišenih vrijednosti bilirubina u krvi. Laboratorijski testovi mogu povećati sumnju na cirozu, ali ne mogu je isključiti (1).

Brojni su testovi koji se izvode da bi se utvrdila funkcija jetre, ali najvažniji je utvrđivanje vrijednosti bilirubina u krvi. Bilirubin je žutocrveni pigment koji se normalno metabolizira u jetri, a izlučuje urinom. Povećane vrijednosti bilirubina u krvi uzrokuju žuticu.

Mjerenje specifičnih enzima također je korisno za postavljanje dijagnoze. Vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT) su osobito značajni. Omjer AST/ALT 2:1 upućuje na najčešće alkoholnu leziju jetre, a kod svih ostalih na ostale etiološke čimbenike koje dovode do ciroze (10).

Vrijednosti albumina u serumu mogu biti značajni za postavljanje dijagnoze. Razina albumina opada kako sintetička funkcija jetre opada s pogoršanjem ciroze, jer se albumin sintetizira isključivo u jetri (10).

Jetra proizvodi većinu faktora zgrušavanja. Napretkom ciroze smanjuje se sinteza faktora zgrušavanja što dovodi do koagulopatija. Protrombinsko vrijeme (PV) je vrijeme u sekundama potrebno da se krvni ugrušak formira. Što je duže vrijeme, to je veći rizik krvarenja. U cirozi jetre, PV se povećava jer su smanjeni faktori zgrušavanja koje jetra više ne može sintetizirati (10).

Metode imunoeseja mogu detektirati antitijela za viruse hepatitisa (5).

### **3.4.2. Radiološke pretrage**

Ultrazvuk, posebno pomoću kolor doplerskog snimanja za mjerenje promjena u protoku krvi u prisutnosti portalne hipertenzije, pruža jeftinu, neinvazivnu i sigurnu metodu ispitivanja. Važno je da ultrazvuk pruža praktično i široko dostupno sredstvo za isključivanje bilijarne opstrukcije u bolesnika koji imaju žuticu te je još uvijek metoda prvog izbora u dijagnostici ciroze jetre (9).



Kompjuterizirana tomografija (CT) nadopunjuje snimku ultrazvukom. Pored toga u nekim se bolestima mogu pojaviti klasične pojave, npr. hemokromatoza gdje prekomjerno taloženje željeza uzrokuje dramatično povećanje gustoće jetre (9).

Snimanje magnetskom rezonancom (MR) postaje obećavajuće i posebno je vrijedno u određivanju prirode žarišta lezije poput jetrenih metastaza ili nodularne regeneracije koje se ultrazvukom mogu teško razlikovati od ciroze (9).

Ultrazvukom, CT-om i MR-om može se pokazati početni ascites, zrnata površina jetre, vraćanje krvi u portalnu venu, karcinom jetre te uvećane krvne žile. Korisna je i primjena arteriografije gdje se kontrast ubrizgava u krvnu žilu te rendgenski snima, kao i primjena splenoportografije kod koje se kontrast ubrizgava u slezenu te se mjeri tlak u portalnoj cirkulaciji. Putem katetera se može izravno mjeriti tlak u venama jetre (1).

U slučaju prisutnog ascitesa izvodi se paracenteza na način da se tanka igla ubrizgava u područje trbušne šupljine te se isisava tekućina koja se na koncu analizira (prisutnost bakterija, proteina, bijelih krvnih stanica, citologija stanica) (1).

### **3.4.3. Biopsija jetre**

Unatoč spomenutom napretku u slikovnim i laboratorijskim ispitivanjima, perkutana biopsija jetre i dalje je temelj dijagnoze ciroze jetre. Biopsija je uzimanje uzorka jetrenog tkiva putem posebne igle. Postupak se izvodi brzo i jednostavno kod kooperativnog pacijenta s normalnim brojem INR-a i trombocita. Njeni rizici, prije svega su krvarenje, ali i bilijarni peritonitis, hematomi i perforacija drugih unutarnjih organa, rijetki su kod iskusnih ruku. Perkutana biopsija lokalnih lezija može se izvesti zajedno s ultrazvukom ili CT snimanjem (9).

Dostupno je nekoliko alternativnih metoda koje omogućuju biopsiju pojedinaca s poremećenim zgrušavanjem i/ili trombocitopenijom. Začepljena biopsija jetre slična je standardnoj perkutanoj tehnici. Transjugularna biopsija jetre korisna je tehnika u bolesnika s težim poremećajima zgrušavanja kod kojih je rizik od intraperitonealnog krvarenja znatno smanjen. Laparoskopska biopsija jetre još je jedna alternativa (9).

Nakon uzimanja uzorka biopsijom, mikroskopski kod ciroze jetre uočavamo: prisutnost regenerativnih čvorova hepatocita i prisutnost fibroze ili taloženja vezivnog tkiva između tih

čvorova. Fibroza koja se vidi može ovisiti o temeljnom uzroku koji je doveo do ciroze. Fibroza može napredovati čak i ako se temeljni proces koji ju je uzrokovao razriješio ili prestao. Fibroza u cirozi može dovesti do uništenja drugih normalnih tkiva u jetri: uključujući sinusoidne, Disseov prostor i druge vaskularne strukture, što dovodi do promijenjene otpornosti protoka krvi u jetri i posljednične portalne hipertenzije (9).

Kako cirozu mogu uzrokovati mnogi različiti entiteti koji na različite načine oštećuju jetru, mogu se primijetiti specifične nepravilnosti. Npr., kod kroničnog hepatitisa B postoji infiltracija jetrenog parenhima limfocitima. U srčanoj cirozi nalaze se eritrociti i veća količina fibroze u tkivu koje okružuje jetrene vene. U primarnom bilijarnom kolangitisu postoji fibroza oko žučnog kanala, prisutnost granuloma i udruživanje žuči. Napokon, u alkoholnoj cirozi dolazi do infiltracije jetre neutrofilima (10).

### **3.5. Klasifikacija ciroze jetre**

Klasična podjela obuhvaća kompenziranu i dekompenziranu cirozu jetre. Dok je kompenzirana faza bolesti asimptomatska, dekompenzaciju ciroze predstavlja pojava ascitesa, žutice, krvarenja iz varikoziteta i/ili encefalopatije i to su evidentni klinički znakovi kojima pridajemo pažnju.

Težina ciroze obično se klasificira s ocjenom Child-Pugh. Ovaj sustav bodovanja koristi bilirubin, albumin, INR, prisutnost i ozbiljnost ascitesa i encefalopatiju za razvrstavanje pacijenata u klase A, B ili C. Klasa A (5 do 7 bodova) ima povoljnu prognozu, klasa B (8 do 12 bodova) označava umjerenu bolest jetre, dok je za klasu C (13 do 15 bodova) visok rizik od smrti. Ovaj sustav osmislili su 1964. Child i Turcotte, a modificirali su ga 1973. Pugh i drugi (9).

Tablica 1. Klasifikacija ciroze jetre (Child-Pugh) (9)

Klinički i laboratorijski kriteriji	Bodovi		
	1	2	3
Serumski bilirubin $\mu\text{mol/L}$	<35	35-51	>51
Serumski albumin g/L	>35	30-35	<30
Ascites	nema	blagi	umjereni
Encefalopatija	nema	minimalna	uznapredovala
INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3

### 3.6. Komplikacije ciroze jetre

Komplikacije ciroze jetre uključuju portalnu hipertenziju, ascites, varikozitete, krvarenje, spontani bakterijski peritonitis, encefalopatiju, promjene kože, hepatorenalni sindrom te hepatocelularni karcinom (1).

#### 3.6.1. Portalna hipertenzija

Propadanje jetrenih stanica u cirozi dovodi do smanjenja protoka krvi kroz jetru, a krvni tlak raste. Taj tlak uzrokuje povrat krvi kroz portalnu venu te posljedično nastaje portalna hipertenzija (1).

Portalnu hipertenziju možemo definirati kao trajno povišenje tlaka u portalnoj veni i portalnom bazenu (tlak u veni porti veći od 12mmHg). Sekundarno se razvije kolateralni krvotok između sustava vene porte i sistemske cirkulacije.

#### 3.6.2. Ascites

Ascites je tekućina koja se nakuplja u trbuhu i njegova je pojava važna za daljnju prognozu bolesti. Jednom kada se ascites pojavi, svega polovina bolesnika preživi dulje od dvije godine. Sam po sebi nije smrtonosan, ali je neugodan i može oslabiti funkcije disanja i mokrenja te se može spontano inficirati (1).

Nastaje kao posljedica brojnih i složenih promjena u radu različitih organskih sustava. U cirozi dolazi do zadržavanja soli i vode putem bubrega te do nakupljanja tekućine u organizmu, koje se očituje pojavom izljeva oko srca i desnog plućnog krila te izrazitog nakupljanja tekućine u trbuhu (ascites). On uzrokuje naglo povećanje opsega trbuha i porast tjelesne mase, što je često jedan od glavnih simptoma koji bolesnika dovode liječniku (6).

Cilj je liječenja ascitesa mobilizacija intra-abdominalne tekućine stvaranjem negativne ravnoteže natrija. Ovo se najviše može postići jednostavnim odmaranjem u krevetu, ograničenjem unosa tekućine i dijetom s malo natrija. Aldosteronski antagonist spironolakton obično je diuretik prve linije izbora, no kod težih slučajeva, mora se kombinirati s diuretikom Henleove petlje poput furosemida. Doza diuretika se povećava radi postizanja ciljanog gubitka težine od približno 0,5-0,75 kg / dan, uz pažljivo nadgledanje elektrolita i bubrežne funkcije (9).

Paracenteza se koristila u liječenju ascitesa dugi niz godina, ali je napuštena nakon uvođenja diuretika radi velike stope komplikacija. Ipak, neke studije su pokazale da je paracenteza velikih volumena tekućine sigurna pod uvjetom da se istovremeno primjenjuje 20%-na otopina humanog albumina. Infuzija albumina (6-8 g/L dreniranog ascitesa) sprječava hemodinamičke, vazoaktivne i neurohumoralne poremećaje (9).

### **3.6.3. Varikoziteti**

Poremećeni protok krvi u jetri te portalna hipertenzija dovode do proširenja vena oko pupka koje izgledaju poput meduzine glave (caput medusae) te proširenih vena (varikoziteta) jednjaka i želuca. Takve krvne žile su vrlo tanke stijenke i izvijugane. Daljnjim povećanjem varikoziteta jednjaka i želuca može doći do njihova prsnuća, koje se manifestira povraćanjem svježeg hematiziranog sadržaja ili tamnog sadržaja (hematemeza) te crno obojenom stolicom (melenom). Ovo teško krvarenje može dovesti do hemoragičnog šoka i neposredno ugroziti život bolesnika te stoga zahtijeva hitnu intervenciju – ezofagogastroskopiju, tijekom koje se ujedno zaustavlja krvarenje (6).

### **3.6.4. Krvarenje**

Simptomi krvotvornog sustava kao posljedica ciroze jetre vrlo su česti, a uključuju poremećaje zgrušavanja krvi, sniženje broja crvenih i bijelih krvnih zrnaca te krvnih pločica (6).

Propadanjem jetrenih stanica dolazi do smanjene funkcije jetre što dovodi do smanjenog sintetiziranja faktora zgrušavanja te posljedično do pojačanog krvarenja odnosno koagulopatija.

Iako se ranije vjerovalo da su prirodno „auto-antikoagulirani“, pacijenti s cirozom jetre doživljavaju jedinstvenu koagulopatiju u kojoj nisu samo skloni krvarenjima, nego su i dalje podložni trombozi. Sustav koagulacije u bolesnika s cirozom je uravnotežen, zbog paralelnog smanjenja čimbenika prokoagulancije i antikoagulansa. Unatoč ovom uravnoteženju, sustav zgrušavanja u cirotičnih bolesnika je krhak i može uzrokovati krvarenje ili trombozu, ovisno o prevladavajućim faktorima rizika (11).

### **3.6.5. Spontani bakterijski peritonitis**

Podrazumijeva bakterijsku infekciju ascitesa bez jasnog vanjskog izvora infekcije. Bez liječenja smrtnost je 90 %, a i uz ranu detekciju i antibiotsku terapiju smrtnost je još uvijek visoka, oko 20%. Abdominalne infekcije javljaju se u 25% bolesnika unutar godinu dana od postavljene dijagnoze. Veći rizik za nastajanje infekcije imaju bolesnici s niskim vrijednostima proteina i visokim vrijednostima bilirubina (1).

Bakterijemija je uobičajena kod ciroze, ponajviše zbog poremećenog integriteta crijevne sluznice, nedostatka komplementa i disfunkcije retikuloendotelnog sustava. Manifestira se bolovima u trbuhu i groznicom (9).

Pri liječenju, antibiotikom izbora smatra se cefalosporin treće generacije (npr. cefotaxim).

### **3.6.6. Encefalopatija**

Encefalopatija (oštećenje mozga) uobičajena je teška komplikacija zatajenja jetre. Simptomi obuhvaćaju pogoršanje intelektualnih funkcija, gubitak interesa za okolinu, usporen govor, grubo, lepršavo drhtanje ruku, a poremećaj svijesti varira od euforije preko pospanosti i stupora, do kome. Razvoj encefalopatije obično je povezan s drugim komplikacijama, kao što je krvarenje iz probavnog trakta, opstipacija, infekcija, operativni zahvat ili dehidracija (1).

### **3.6.7. Promjene kože**

Karakteristične promjene kožnog sustava koje se javljaju kao posljedica ciroze jetre uključuju pojavu žutice, zvjezdastih ili paukolikih proširenja krvnih žila (angioma) na koži trupa (spider

nevusi), osip dlanova (palmarni eritem) te skvrčavanje mišićnih fascija dlanova (Dupuytrenove kontrakture) (6).

### **3.6.8. Hepatorenalni sindrom**

Hepatorenalni sindrom podrazumijeva funkcionalno zatajenje bubrega koje se javlja spontano ili kao rezultat promjene volumena tekućina u bolesnika s teškom jetrenom bolešću, pri čemu se dijagnoza temelji na isključenju kliničkih, laboratorijskih ili anatomskih dokaza o drugim uzrocima zatajenja bubrega. U cirozi jetre dolazi do razvoja hiperdinamičke cirkulacije zbog arterijske vazodilatacije dominantno u splanhničnom bazenu, čime se smanjuje volumen u sistemske cirkulaciji s posljedičnom hipoperfuzijom perifernih organa, posebice bubrega. Hipoperfuzija bubrega glavni je uzrok zatajenja bubrega u bolesnika s cirozom jetre (12).

Cilj je liječenja oporavak bubrežne funkcije. Liječenje treba započeti što ranije jer više vrijednosti kreatinina smanjuju vjerojatnost odgovora na terapiju. Prva je linija farmakoterapije primjena vazokonstriktora i albumina. Prvi je izbor analog vazopresina, terlipresin u dozi 1 mg svakih 4 – 6 sati u kombinaciji s albuminom u dozi 1 g/kg tjelesne težine prvi dan i 20 – 40 g/dan u nastavku. U slučaju da nije došlo do redukcije vrijednosti serumskog kreatinina više od 25% od inicijalne, nakon 3 dana doza terlipresina se povećava na 2 mg svakih 4 – 6 sati. Trajanje terapije je 14 dana, a potpunim odgovorom smatra se povratak razine serumskoga kreatinina na vrijednosti do 0,3 mg/dL (25,6  $\mu\text{mol/L}$ ) više u odnosu na bazalne. Ipak, transplantacija jetre je terapijska opcija u bolesnika s hepatorenalnim sindromom te ti bolesnici imaju prioritet pri alokaciji organa (12).

### **3.6.9. Hepatocelularni karcinom (HCC)**

Između 60 i 90% bolesnika s primarnim HCC-om u podlozi ima cirozu jetre. HCC može komplicirati cirozu bilo koje etiologije, ali najčešće se primjećuje zajedno s alkoholnom bolešću jetre. Manifestira se anoreksijom, bolovima u truhu i gubitkom tjelesne težine, ali često je i asimptomatski što naglašava važnost redovitih kontrola cirotičnih pacijenata (9). Preporuka je svakih šest mjeseci učiniti transabdominalni ultrazvuk i alfafetoprotein.

### 3.7. Liječenje ciroze jetre

Za liječenje ciroze ključno je razlučiti ima li bolesnik kompenzirani ili dekompenzirani oblik bolesti. Dekompenziranu cirozu karakterizira pojava žutice, ascitesa, portalne encefalopatije ili poremećeno zgrušavanje krvi. U kompenziranom obliku bolesti primjenjuje se terapija prema uzroku bolesti, koja podrazumijeva apstinenciju od alkohola kod alkoholne ciroze, primjenu antivirusnih lijekova u virusom uzrokovanj cirozi i slično (6).

Ukoliko se radi o alkoholnoj cirozi prvi korak u liječenju bio bi prestanak konzumiranja alkoholnih pića i liječenje alkoholizma. Alkoholiciari su obično pothranjeni i imaju povećane kalorijske potrebe, stoga ih je potrebno nadoknaditi. Kortikosteroidi mogu biti korisni u liječenju alkoholnog hepatitisa (9).

Kronični hepatitis B i C liječe se antivirusnim lijekovima, koje mogu uključivati i kombinaciju s interferonima. Temeljna je razlika da kod kroničnog virusnog hepatitisa B moramo terapiju uzimati doživotno, uz mogućí razvoj rezistencije na određeni antivirusni lijek da bi terapija bila učinkovita. Kod hepatitisa C danas imamo moderne, visoko učinkovite skupe terapijske modalitete, koji stoga nisu široko dostupni svima oboljelima u svijetu, ali ukoliko dođe do serokonverzije, nestanka virusa u krvi, ti antivirusni lijekovi se ne moraju više uzimati, već samo dalje bolesnika kontrolirati (9).

Liječenje krvarenja iz varikoziteta jednjaka obuhvaća zaustavljanje krvarenja tijekom gastroskopije (sklerozacija, mehaničko podvezivanje varikoziteta) i primjenu lijekova (oktreotid – sintetski analog somatostatina), a u svrhu sprečavanja krvarenja, kao primarna ili sekundarna profilaksa primjenjuju se najčešće beta-blokatori u malim dozama (9).

U terapiji ascitesa primjenjuju se lijekovi koji pospješuju mokrenje (diuretici), npr. spironolakton, fursemid, tiazidi, i evakuacija ascitesa (paracenteza) (6). Putem igle i tube tekućina se izvlači iz trbušne šupljine (4 do 6 litara). Paracentezu treba najčešće periodično ponavljati, odnosno bolesnika staviti na transplantacijsku listu (1).

U slučaju bakterijskog peritonitisa, lijekovi izbora su antibiotici, najčešće antibiotici širokog spektra, cefalosporini treće generacije.

Liječenje portalne encefalopatije uključuje primjenu laktuloze uz modifikaciju dijeta, a u slučaju kada je encefalopatija uzrokovana krvarenjem iz probavnog sustava, i primjenu antibiotika, u cilju detoksikacije crijevne flore (9).

Liječenje bolesnika s hepatorenalnim sindromom (akutno zatajenje bubrega u sklopu ciroze jetre) izuzetno je teško, stoga je cirozu jetre i sve njezine komplikacije bolje spriječiti. Ako se komplikacije ne mogu kontrolirati ili jetra prestane funkcionirati, potrebna je transplantacija jetre (6).

Preživljavanje od transplantacije jetre poboljšavalo se tijekom 1990-ih, a stopa petogodišnjeg preživljavanja sada je oko 80%. Stopa preživljavanja u velikoj mjeri ovisi o težini bolesti i drugim medicinskim čimbenicima rizika kod primatelja. Transplantacija zahtijeva potom doživotnu upotrebu imunosupresiva (ciklosporin ili takrolimus) (5).

### **3.8. Oralna patologija u bolesnika s cirozom jetre**

Kao i većina sistemskih bolesti, i ciroza jetre može se manifestirati u usnoj šupljini u različitim oblicima. Najčešće oralne manifestacije ciroze obuhvaćaju pojave krvarenja, petehije, gingivalno krvarenje, parodontitis, hiposalivaciju, žuticu sluznice, glositis, sijaloadenozu. Mogu se pojaviti istodobno s pojavom drugih znakova i simptoma disfunkcije jetre i mogu ukazivati na dekompenzaciju ciroze (13).

#### **3.8.1. Krvarenje, petehije, gingivalno krvarenje**

Kao što je već spomenuto, bolesnici s cirozom jetre imaju povećani rizik od krvarenja. Koagulopatija u bolesnika s cirozom je složena i može dovesti do krvarenja kao i do tromboze. Doktori dentalne medicine posebnu pozornost trebali bi obratiti na povećani rizik od postoperativnog krvarenja, kao npr. nakon ekstrakcije zubi ili nekih većih kirurških zahvata u području usne šupljine. U takvim slučajevima, kako bi spriječili teže posljedice, obično su potrebna lokalna hemostatska sredstva (Surgicel, Celox) kao dodatak sistemskim mjerama hemostaze (13).



U bolesnika s uznapredovalim bolestima jetre koagulopatija povezana s nedostatkom faktora zgrušavanja u plazmi i trombocitopenijom može uzrokovati produljeno krvarenje, petehije i spontano krvarenje iz gingive (11).

Protrombinsko vrijeme (PV), internacionalni normirajući omjer (INR) i broj trombocita (PLT) uobičajeni su potrebni krvni testovi prije stomatoloških većih kirurških zahvata. Bolesnici s cirozom imaju viši/produženi PV/INR i niži PLT. Dakle, kod cirotičnih bolesnika tradicionalno postoji veći rizik od krvarenja. U jednoj talijanskoj studiji, Napolitano i sur., otkrili su da je postoperativno krvarenje rijetko kod bolesnika s cirozom s nenormalnim INR-om i/ili niskim PLT-om koji su bili podvrgnuti invazivnim istraživanjima i nisu ga mogli predvidjeti abnormalnim INR-om ili PLT-om. Sugerirano je da PV i INR mogu odražavati ozbiljnost jetrene disfunkcije i predvidjeti smrtnost akutnih i kroničnih jetrenih bolesti, ali ne i rizik od krvarenja (14). Suprotno tome, Cocero i sur. otkrili su da su pacijenti s kroničnom jetrenom bolešću koji su imali  $PLT > 40 \times 10^3/\mu L$  i  $INR < 2,5$  imali relativno nizak rizik od krvarenja, ali  $INR \geq 2,5$  i  $PLT \leq 40 \times 10^3/\mu L$  predstavlja značajan faktor rizika krvarenja nakon ekstrakcije. Giannini i sur. također su otkrili da je rizik od krvarenja nakon invazivnih postupaka povezan sa stupnjem trombocitopenije u bolesnika s uznapredovalim bolestima jetre, ali ne i PV/INR omjerom. Dakle, opasnost od postoperativnog krvarenja u bolesnika s cirozom jetre u direktnoj je vezi s prisutnošću koagulopatije te trombocitopenije i to su parametri na koje treba obratiti pozornost (14).

### **3.8.2. Parodontitis**

Sandler i Stahl su u svom istraživanju uočili povećanu učestalost parodontalne bolesti u bolesnika s cirozom jetre (15). Prevalencija parodontitisa u cirotičnih pacijenata kreće se u rasponu od 25,0% do 68,75% u četiri studije, a apikalni parodontitis pronađen je u 49%-79% bolesnika. Lins i sur., su u istraživanju o Oralnom zdravstvenom profilu bolesnika s cirozom koji čekaju transplantaciju jetre na brazilskom sjeveroistoku dokazali da je smrtnost znatno manja u bolesnika koji su bili podvrgnuti dentalnom tretmanu u odnosu na neliječene pacijente (16).

Iako još uvijek nije pronađena direktna poveznica između ciroze jetre i parodontitisa, pretpostavlja se da je glavni etiološki uzrok loša oralna higijena kao i potpuno zanemarivanje iste. Objašnjenje također može biti posljedica imunološke disfunkcije koja se pojavljuje progresivno tijekom ciroze što dovodi do povećane osjetljivosti na bakterijske infekcije u pacijenata i

povećanog rizika za parodontitis. Drugi mogući mehanizam mogao bi biti smanjen protok sline. Brojni čimbenici povezani s cirozom, poput farmakološkog upravljanja ascitesom, mogu umanjiti količinu sline, što zauzvrat povećava razvoj plaka i pogoduje oralnim infekcijama (17).

Parodontitis je poznat kao upalna bolest potpornog tkiva zuba prvenstveno uzrokovana bakterijama. Važnost liječenja parodontitisa u bolesnika s cirozom jetre nalazi se u tome što su zubne infekcije vrata ulaska, odakle bakterije i toksini mogu ući u krv i uzrokovati ili pogoršati već postojeću sustavnu infekciju. Vjerojatnost infekcije veća je kod bolesnika s cirozom jer njihovo imunosupresivno stanje (koje će varirati ovisno o stadiju bolesti) povećava njihovu osjetljivost na sistemske infekcije (18).

Učinak oralnih infekcija na napredovanje ciroze detaljno je proučavan u posljednjem desetljeću. Potreba za dentalnim liječenjem (apikalni parodontitis, džepovi veći više od 6 mm, fragmenti korijena ili veliki gubitak potpore kostiju) je u cirotičnih pacijenata bila u direktnoj vezi s uznapredovalim stadijem ciroze te većom hitnosti za transplantacijom jetre. Alkohol je tvar koja ometa metabolizam proteina i regeneraciju tkiva, oba procesa povezana s parodontalnom bolešću. Osim toga, citokini u serumu, također uključeni u proces parodontne upale i razaranja, povišeni su u bolesnika s cirozom (posebno alkoholnom cirozom), što bi mogao biti uzrok povećane učestalosti i ozbiljnosti parodontitisa u cirotičnih bolesnika (13).

Pacijenti s cirozom trebali bi redovito odlaziti na preglede kako bi održali dobru oralnu higijenu, spriječili oralne infekcije te izbjegli invazivne tretmane.

### **3.8.3. Hiposalivacija**

Dekompenzirana ciroza, poglavito prisutnost ascitesa, prvenstveno se liječi diureticima. Diuretici su lijekovi koji pospješuju izlučivanje tekućine. Liječenje diureticima također smanjuje protok sline (hiposalivacija), čime se povećava rizik od karijesa, upale gingive i kandidijaze zbog smanjenog obrambenog učinka sline (13).

### **3.8.4. Žutica sluznice**

Bolesnici u uznapredovalom stupnju razviju žuticu (žuta boje kože, sluznice i bjeloočnica) uzrokovanu nemogućnošću jetre da odstrani bilirubin iz tijela. Žutica postaje kliničkim pregledom očita kad razina bilirubina dosegne oko 2 do 3 mg/dl (34 do 51  $\mu\text{mol/L}$ ) (1).

Prema uzroku žuticu dijelimo na hemolitičku i opstruktivnu žuticu. Hemolitička žutica nastaje jer jetrene stanice ne mogu izlučivati bilirubin istom brzinom kojom se on stvara. Opstruktivna žutica nastaje zbog začepjenja žučnih vodova ili zbog bolesti jetre. Žutica nije bolest, već simptom stvarnog poremećaja. Bilirubin je prirodni nusproizvod koji nastaje smanjivanjem broja crvenih krvnih stanica u jetri. Nakon što se pomiješa s probavnim žučnim sokom on izađe iz tijela kroz probavni trakt. Međutim, ako jetra dobro ne funkcionira kao što se može naći kod ciroze jetre ili se prolaz žuči začepi, bilirubin se nakuplja u krvi što se klinički očituje kao žutica. Na sreću, stanje je privremeno i obično se riješi unutar nekoliko dana, bez ikakvog tretmana (19).

### **3.9. Stomatološki tretman bolesnika s cirozom jetre**

Pri liječenju pacijenata s cirozom jetre, doktor dentalne medicine treba posvetiti posebnu pažnju na određene parametre kako bi se izbjegle moguće komplikacije kao posljedice disfunkcije jetre. U cirotičnim pacijenata, zbog zatajenja jetre i skupa s tim brojnih posljedica, najveći „problem“ stvaraju rizik od infekcije, hemostaza te metabolizam lijekova.

#### **3.9.1. Rizik od infekcije**

U pacijenata s cirozom jetre postoji veći rizik od razvitka sistemske infekcije i bakterijskog endokarditisa iz oralnih fokusa. U skladu s tim, ne bi trebalo pristupati stomatološkom tretmanu, osobito kod zahvata koji uključuju krvarenje, prije razmatranja stadija bolesti i potrebe za antibiotskom profilaksom kako bi izbjegli komplikacije nastale zbog širenja infekcije. Antibiotska profilaksa posebice je potrebna u pacijenata s uznapredovalim stadijem ciroze (13).

Pacijenti s cirozom jetre, posebice oni s komorbidnim srčanim defektima, zlouporabom lijekova u anamnezi te kroničnim zatajenjem bubrega, imaju veći rizik za nastanak bakterijskog endokarditisa. To opravdava potrebu za antibiotskom profilaksom prije invazivnog zahvata. Među najčešće korištene antibiotike u stomatologiji uključujemo antibiotike širokog spektra: peniciline, cefalosporine, klindamicin, makrolide i kinolone (13).

Penicilini i njihovi derivati vrlo rijetko uzrokuju oštećenja jetre. Penicilin G, penicilin V, ampicilin i amoksicilin lijekovi su o kojima je opisano vrlo malo slučajeva hepatotoksičnosti. Iz

tog razloga, omjer rizika i koristi kod profilaktičke primjene 2 g amoksicilina sama ili kombinirano s 500 mg metronidazola 1 sat prije postupka bi moglo biti povoljno kod bolesnika s uznapredovalom cirozom i rizikom od sepse, što objašnjava njegovu uporabu u većini invazivnih stomatoloških zahvata (13).

Međutim, slučajevi hepatotoksičnosti opisani su kod klavulanske kiseline. Smatra se odgovornom za između 13% i 23% slučajeva hepatotoksičnosti izazvane lijekovima, posebice kod bolesnika starijih od 65 godina, u žena i nakon ponavljanih epizoda liječenja koje traju duže od 2 tjedna. Oštećenje jetre uzrokovano klavulanskom kiselinom može se pojaviti i do 2 tjedna nakon završetka liječenja. Radi opisanih štetnih posljedica preporučljivo je izbjegavati uporabu klavulanske kiseline zbog rizika od oštećenja jetre (13).

Cefalosporini u manjem broju slučajeva uzrokuju kolestatski hepatitis, pod pretpostavkom mehanizma preosjetljivosti sličnome kao u penicilina.

Oštećenja jetre uočena su i kod makrolida. Opisani su slučajevi hepatotoksičnosti nakon uporabe eritromicina. Azitromicin te klaritromicin, posebice u visokim dozama, smatraju se odgovornim za neke slučajeve kolestaze. Klaritromicin, eritromicin i posebno telitromicin povezuju se sa slučajevima akutnog zatajenja jetre i smrti. Zbog ovih razloga, uporabu makrolida kod pacijenata s uznapredovalim stadijem ciroze trebalo bi izbjegavati (13).

Oštećenje jetre klindamicinom je moguće, no vrlo rijetko. Unatoč tome, klindamicin je antibiotik izbora u profilaksi cirotičnih bolesnika koji su alergični na penicilin. Primjenjuje se jednokratno 600 mg, peroralno 1 sat prije zahvata (13).

Kinoloni su također uzrokovali nekoliko slučajeva hepatotoksičnosti. Ciprofloksacin se povezuje s izoliranim slučajevima visokih serumskih transaminaza s hepatocelularnim oštećenjem, kolestazom i akutnim zatajenjem jetre što je rezultiralo smrću. Usprkos tome, kinoloni su relativno sigurna opcija te se često koriste u cirotičnih pacijenata (13).

Preporučljiva je upotreba probiotika za vrijeme uzimanja antibiotika zbog smanjenja njihovih nuspojava na crijevnu floru..

### 3.9.2. Hemostaza

Hemostatske promjene u cirotičnim pacijenata mogu dovesti do pretjeranog krvarenja u stomatološkoj kirurgiji pa je posebnu pažnju potrebno obratiti na krvne parametre te zaustavljanje krvarenja.

Prije ikakvog stomatološkog zahvata koji uključuje krvarenje, potrebno je uzeti detaljnu anamnezu te analizirati pacijentov medicinski karton. Od posebne važnosti nam je povijest krvarenja u drugim prethodnim postupcima jer je ovo jedan od važnih pokazatelja poremećaja zgrušavanja. Ciroza može rezultirati niskom razinom faktora zgrušavanja u plazmi zbog slabe apsorpcije i iskorištavanja vitamina K, što posljedično utječe na sintezu faktora II, VII, IX i X. Preporučljivo je procijeniti pacijentovu hemostatsku funkciju prije bilo kojeg stomatološkog postupka koji uključuje krvarenje. To uključuje kompletnu krvnu sliku, broj trombocita, protrombinsko vrijeme, aktivirano parcijalno trombotično vrijeme, internacionalni normirajući omjer (INR) i testove jetrene funkcije (transaminaze, bilirubin, serumski albumin) (13).

Sam INR niti laboratorijski testovi ne predviđaju uvijek točno rizik od postoperativnog krvarenja, ali su povezani sa stupnjem i progresijom oštećenja jetre. U cirotičnim bolesnika dolazi do nastanka portalne hipertenzije i posljedične splenomegalije i hipersplenizma što uzrokuje pojačanu sekvestraciju trombocita te posljedičnu trombocitopeniju. Trombocitopenija ili disfunkcija trombocita mogu sugerirati na povećan rizik od postoperativnog krvarenja, pogotovo ako se pronađe zajedno s povišenim INR-om. Broj trombocita  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  preporučuje se za kirurške stomatološke zahvate s većim rizikom od krvarenja, poput operacije kostiju ili višestrukih ekstrakcija, a minimalna razina od  $50.000/\text{mm}^3$  za kirurške zahvate manjeg rizika, kao što su jednostavne ekstrakcije (13).

Anti-fibrinolitička sredstva, poput epsilon aminokapronske kiseline ili traneksamske kiseline, inhibiraju fibrinolizu. Intranazalno davanje desmopresina potiče sintezu faktora VIII i stimulira oslobađanje Von Willebrandovog faktora. Stoga, uporaba ovih lijekova za kontrolu krvarenja nakon jednostavnih zahvata mogla bi biti dobra alternativa za bolesnike s brojem trombocita između  $30.000 - 50.000/\text{mm}^3$  i INR vrijednosti između 2 i 3, a u kojih transfuzija trombocita nije moguća. Antifibrinolitici se mogu koristiti preoperativno u oralnom obliku ili postoperativno u obliku otopine za ispiranja usta (13).

Ipak, u pacijenata s bolestima jetre opisano je kako je moguće postići dobru kontrolu krvarenja nakon ekstrakcije jednostavnim komprimiranjem kirurške rane gazom, pod uvjetom da je INR preoperativno manji ili jednak 2.5, a broj trombocita iznad 30 000/mm<sup>3</sup> te ukoliko nisu prisutni drugi poremećaji zgrušavanja ili upotreba lijekova koji mogu utjecati na hemostazu (13).

S obzirom na parametre laboratorijskih ispitivanja, niska vrijednost hematokrita (ispod 25%) u korelaciji je s produženim vremenom krvarenja, čak i kod bolesnika s normalnim brojem trombocita. Također, još jedan važan parametar je određivanje vrijednosti fibrinogena u krvi i njihova zamjena kad razine padnu ispod 120 mg/dL (13).

### **3.9.3. Lijekovi u dentalnoj medicini i njihov metabolizam**

Određeni stupanj disfunkcije jetre može utjecati na metabolizam lijekova. Sukladno tome, trebamo propisivati najsigurnije lijekove. Također, kada je moguće trebalo bi davati reducirane doze.

Ne postoji pouzdan parametar funkcije jetre za određivanje točno pravilne doza lijeka, ali se preporuka obično temelji na Child - Pugh klasifikaciji i modelu za bolesti jetre u krajnjem stadiju (MELD). U bolesnika s kompenziranom bolešću jetre, metabolizam lijekova sličan je onom opće populacije. U cirotičnih pacijenata s visokim MELD-om i Child - Pugh-ovim rezultatima treba davati reducirane doze tijekom kraćih vremenskih razdoblja kako bi izbjegli nakupljanje lijeka i potencijalne štetne učinke (13).

Moguće komplikacije nakon primjene lijekova u pacijenata s cirozom uključuju: akutno zatajenje jetre, jetrena encefalopatija, akutno zatajenje bubrega i krvarenje gastrointestinalnog sustava.

Oprez treba primijeniti kod primjene lokalnih anestetika, jer se amidi metaboliziraju u jetri i mogu izazvati toksične reakcije čak i u nižim dozama od očekivanih. Artikain je anestetik koji se većinom metabolizira u plazmi, dok je prilokain djelomično metaboliziran u plućima. Budući da su manje ovisni o metabolizmu jetre, ovi lijekovi bi trebali biti manje toksični (13).

Što se tiče analgetika, paracetamol je siguran za korištenje u pacijenata s cirozom u malim dozama od 2 do 3 g dnevno, jer ne uzrokuje sedaciju i nefrotoksičnost. Preporučeno je kao lijek prvog izbora u borbi protiv bolova (13).

Nesteroidne protuupalne lijekove treba izbjegavati ili primjenjivati s krajnjim oprezom kod bolesnika s cirozom zbog kombinacije njihovog antiagregacijskog djelovanja s hemostatskim promjenama i trombocitopenijom uočenom kod ovih bolesnika koji na koncu povećavaju rizik od krvarenja u gastrointestinalnom sustavu. Taj je rizik još veći u pacijenata sa želučano-jednjačnim varikozitetima i ektazijama ili portalnom hipertenzijom. Povezuje ih se i s hepatotoksičnošću s akutnom dekompenzacijom jetre i naknadnim rizikom od zatajenja bubrega. Mnogi nesteroidni protuupalni lijekovi ovise o prijenosu posredovanom proteinima, tako da su razine slobodnog lijeka u serumu povećane u bolesnika s cirozom s niskim serumskim proteinima; iz tog razloga, ako su potrebni, trebali bi biti propisani u nižim dozama nego inače (13).

U slučajevima hipoalbuminemije povezane s cirozom, povećava se toksičnost slabih opoida pa i njih treba koristiti s oprezom. Oni bi se trebali propisivati istovremeno s laksativima kako bi se spriječio zatvor i razvoj encefalopatije. Opisana je pojava bioakumulacije ovih lijekova pa je potrebno koristiti manje doze u pacijenata s cirozom uz savjetovanje sa specijalistom opće medicine i/ili gastroenterologije (13).

Analgetik drugog izbora kod cirotičnih pacijenata smatra se tramadol u malim dozama kada je paracetamol nedovoljan za kontrolu boli. Međutim, preporučuje se oprez pri primjeni kod bolesnika s epilepsijom zbog rizika od izazivanja konvulzija, a doza treba biti modificirana kad se sumnja na bubrežnu disfunkciju cirotičnog pacijenta (13).

#### **4. RASPRAVA**



Jetra je unutrašnji organ koji vrši mnogobrojne funkcije. U skladu s tim, u pacijenata s cirozom jetre dolazi do postepenog propadanja tih funkcija. Brojne su posljedice zatajenja jetre koje znatno narušavaju kvalitetu života te nažalost u većem broju slučajeva dovode do smrtnog ishoda. U zadnje vrijeme, ciroza jetre postaje veliki javnozdravstveni problem te predstavlja izazov, kako doktorima opće medicine, tako i doktorima dentalne medicine. Zatajenjem jetre posljedično dolazi do poremećaja u metabolizmu hranjivih tvari, smanjenog sintetiziranja faktora zgrušavanja što dovodi do koagulopatija, trombocitopenije i slično. Sve ove posljedice mogu se odraziti i na oralno zdravlje što ukazuje na važnost bližeg upoznavanja doktora dentalne medicine s ovom bolešću. Promjene koje se mogu pojaviti u usnoj šupljini u pacijenata s cirozom obuhvaćaju pojačano krvarenje, parodontitis, hiposalivaciju, žuticu. Osim što je bitno prepoznati određene promjene koje mogu ukazivati na manifestaciju ciroze u usnoj šupljini, jako je bitno i obratiti pažnju na određene krvne parametre prije ikakvog zahvata kako bi izbjegli moguće fatalne posljedice.

## **5. ZAKLJUČAK**

Ciroza jetre kronična je neizlječiva bolest. Jednom kad započne oštećenje stanica, ono napreduje dok ne obuhvati cijelu jetru. Bitno je njeno prepoznavanje u što ranijem stadiju kako bi se smanjilo kliničko predstavljanje simptoma i olakšao život pacijentima. Cirotični pacijenti nisu rijetkost u ordinaciji dentalne medicine te im treba pristupiti s povećanom pažnjom. Citroza za sobom nosi brojne posljedice koje se manifestiraju na različitim sustavima organizma. Ono što je najbitnije, narušen je metabolizam, kako hranjivih tvari tako i lijekova, krvni sustav odnosno sustav zadužen za zgrušavanje krvi. Za doktora dentalne medicine važno je pripaziti na krvne parametre prije pristupa ikakvom zahvatu, da bi se izbjegle teže posljedice, te isto tako i na ordiniranje lijekova, jer se većina lijekova biotransformira u jetri, da bi izbjegli intoksikaciju organizma.

## **6. LITERATURA**

1. Pliva Zdravlje [Internet]. Ciroza jetre; 2020. [cited: 23. 7. 2020.] Available from: <https://www.plivazdravlje.hr/bolest-clanak/bolest/139/Ciroza-jetre.html>
2. Li B, Zhang C, Zhan YT. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Cirrhosis: A Review of Its Epidemiology, Risk Factors, Clinical Presentation, Diagnosis, Management, and Prognosis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018:2784537. Published 2018 Jul 2. doi:10.1155/2018/2784537
3. Poliklinika Amruševa [Internet]. Dijagnostika bolesti jetre; 2020. [cited: 24.7.2020.] Available from: [https://www.amruseva.hr/gastroenterologija-amruseva/dijagnostika-bolesti-jetre/?gclid=EA1aIQobChMIy6v10bzZ6gIVi7d3Ch2L-Qs7EAAYASAAEgKKwvD\\_BwE](https://www.amruseva.hr/gastroenterologija-amruseva/dijagnostika-bolesti-jetre/?gclid=EA1aIQobChMIy6v10bzZ6gIVi7d3Ch2L-Qs7EAAYASAAEgKKwvD_BwE)
4. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [published correction appears in *Lancet.* 2017 Jan 7;389(10064):e1]. *Lancet.* 2016;388(10053):1459-1544. doi:10.1016/S0140-6736(16)31012-1
5. Wikipedia [Internet]. Cirrhosis; 2019. [Last updated Wed 13 August 2020; cited 26. 7. 2020.] Available from: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Cirrhosis&action=history>
6. Zdravo budi [Internet]. Jetra – uloga u organizmu, poremećaji funkcije i njihovo liječenje; 2015. [cited: 1. 8. 2020.] Available from: <https://www.zdravobudi.hr/clanak/612/jetra-uloga-u-organizmu-poremecaji-funkcije-i-njihovo-lijecenje>
7. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol.* 2017;27(21):R1147-R1151. doi:10.1016/j.cub.2017.09.019
8. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(23):7312-7324. doi:10.3748/wjg.v20.i23.7312
9. Williams EJ, Iredale JP. Liver cirrhosis. *Postgrad Med J.* 1998;74(870):193-202. doi:10.1136/pgmj.74.870.193

10. Adiva [Internet]. Kako nastaje ciroza jetre: Uzroci, simptomi i liječenje; 2019. [cited 1. 8. 2020.] Available from: <https://www.adiva.hr/zdravlje/probava/kako-nastaje-ciroza-jetre-uzroci-simptomi-i-lijecenje/>
11. Cho J, Choi SM, Yu SJ, et al. Bleeding complications in critically ill patients with liver cirrhosis. *Korean J Intern Med.* 2016;31(2):288-295. doi:10.3904/kjim.2014.152
12. Knežević Štromar I, Majerović M. Komplikacije ciroze jetre i kako ih liječiti. *Medicus 29* [Internet]. 2020 [cited 2. 8. 2020.]; (1 Hepatologija danas): 63-71. Available from: <https://hrcak.srce.hr/232202>
13. Rodríguez Martínez S, Talaván Serna J, Silvestre FJ. Manejo odontológico en el paciente cirrótico [Dental management in patients with cirrhosis]. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;39(3):224-232. doi:10.1016/j.gastrohep.2015.07.005
14. Li J, Han B, Li H, et al. Association of coagulopathy with the risk of bleeding after invasive procedures in liver cirrhosis. *Saudi J Gastroenterol.* 2018;24(4):220-227. doi:10.4103/sjg.SJG\_486\_17
15. Sandler HC, Stahl SS. Prevalence of periodontal disease in a hospitalized population. *J Dent Res.* 1960;39:439-449. doi:10.1177/00220345600390030401
16. Lins L, Bittencourt PL, Evangelista MA, et al. Oral health profile of cirrhotic patients awaiting liver transplantation in the Brazilian Northeast. *Transplant Proc.* 2011;43(4):1319-1321. doi:10.1016/j.transproceed.2011.03.063
17. Grønkjær LL, Holmstrup P, Schou S, Kongstad J, Jepsen P, Vilstrup H. Periodontitis in patients with cirrhosis: a cross-sectional study. *BMC Oral Health.* 2018;18(1):22. Published 2018 Feb 13. doi:10.1186/s12903-018-0487-5
18. Efeoğlu C, Sipahi Çalış A, Karasu Z, Koca H, Boyacıoğlu H. Prospective randomized single-blind study of post-operative bleeding after minor oral surgery in patients with cirrhosis. *Turk J Gastroenterol.* 2019;30(2):171-176. doi:10.5152/tjg.2018.18078

## **7. ŽIVOTOPIS**

Ana Debeljak rođena je 16. ožujka 1995. godine u Sisku. Osnovnu školu završila je u Petrinji te srednju školu upisuje u Sisku. Nakon završene srednje škole za farmaceutskog tehničara, 2013. godine upisuje Stomatološki fakultet u Zagrebu. Tijekom studija asistira u privatnoj stomatološkoj ordinaciji. Aktivno se služi engleskim i njemačkim jezikom.