

# Ciroza jetre kao uzrok smrti u KBC Osijek nekad i sad

---

**Matijašević, Julija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:792760>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-17**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Studij medicine**

**Julija Matijašević**

**CIROZA JETRE KAO UZROK SMRTI U**

**KBC OSIJEK NEKAD I SAD**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2018.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Studij medicine**

**Julija Matijašević**

**CIROZA JETRE KAO UZROK SMRTI U**

**KBC OSIJEK NEKAD I SAD**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2018.**

Rad je ostvaren na Kliničkom zavodu za patologiju i sudsku medicinu KBC-a Osijek, na Katedri za patologiju Medicinskog fakulteta Osijek, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Milanka Mrčela, dr. med. specijalist patološke anatomije

Rad ima 23 lista i 7 tablica.

## **Predgovor**

*Zahvaljujem mentorici, izv. prof. dr. sc. Milanki Mrčela, dr. med., na pristupačnosti, stručnom vodstvu i savjetima prilikom izrade ovog diplomskog rada.*

*Veliko hvala profesorici Kristini Kralik na pomoći oko obrade statističkih podataka.*

*Posebno bih željela zahvaliti svojim roditeljima, braći i sestri na pruženoj potpori, ljubavi i riječima ohrabrenja tijekom studija.*

*Zahvaljujem se Filipu, prijateljima i kolegama koji su uvijek bili uz mene.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Jetra: funkcija i građa .....	1
1.2. Ciroza jetre: problem današnjice .....	2
1.2.1. Etiologija i epidemiologija .....	2
1.2.2. Oštećenje jetre .....	3
1.3. Komplikacije .....	4
2. CILJEVI RADA .....	5
3. ISPITANICI I METODE .....	6
3.1. Ustroj studije .....	6
3.2. Ispitanici .....	6
3.3. Metode.....	6
3.4. Statističke metode.....	7
4. REZULTATI.....	8
5. RASPRAVA.....	14
6. ZAKLJUČAK .....	17
7. SAŽETAK.....	18
8. SUMMARY .....	19
9. LITERATURA .....	20
10. ŽIVOTOPIS .....	23

## 1. UVOD

### 1.1. Jetra: funkcija i građa

Jetra je organ koji čini nezamjenjivu cjelinu u organizmu te koji služi mnogim funkcijama potrebnim za normalno odvijanje fizioloških procesa u ljudskom tijelu. Ona sudjeluje u metabolizmu ugljikohidrata, masti, bjelančevina, hormona i unesenih kemijskih tvari, filtrira i spremište krvi, stvara žuč i faktore zgrušavanja te sudjeluje u metabolizmu željeza i vitamina (1).

Svojom veličinom zauzima veći dio abdominalne šupljine te je ujedno i najveći unutarnji organ. Prekrivena je zaštitnom Glissonovom čahurom i smještena u desnom gornjem kvadrantu trbuha te teži oko 1,5 kilograma. Osnovna gradivna jedinica jetre jest jetreni režnjić heksagonalnog oblika kojeg grade redovi jetrenih stranica - hepatocita. Jetreni režnjić organiziran je oko središnje vene odakle krv istječe u vene jetre sve do donje šuplje vene. Na polovini kutova heksagonske strukture režnjića nalaze se portalni prostori, gdje nalazimo ogranak jetrene arterije, portalne vene i male žučne vodove. Jedan red hepatocita tvori gređicu koja seže od središnje vene do portalnih prostora. Prostor između susjednih hepatocita naziva se sinusoida, koja predstavlja fenestrirani endotelni vaskularni prostor koji omogućuje izmjenu tekućine između krvi i intersticija. Krv prolazi kroz sinusoidu te izlazi kroz terminalne hepatične vene putujući kroz brojne otvore na venskom zidu. Sinusoidu sadrže Kupfferove stanice, specijalizirane dugoživuće makrofage. Takozvani Disseovi prostori zauzimaju područje između hepatocita i sinusoida te ondje nalazimo intersticijske stanice poznate kao Itoove stanice ili stelatne stanice (1 – 3). One su najveće skladište vitamina A (4).

Žučni vodovi unutar jetre tvore mrežu kanala i kanalića počevši od portalnih prostora. Portalni žučni kanalići povezani su Heringovim kanalićima s hepatocitima, a s druge strane se nadovezuju na interlobarne žučne vodove koji se nastavljaju na jetrene žučne vodove (lat. *ductus hepaticus dexter et sinister*) da bi na kraju tvorili zajednički žučni vod (lat. *ductus hepaticus communis*). Zajednički žučni vod povezan je preko cističnog voda (lat. *ductus cysticus*) sa žučnjakom (lat. *vesica fellea*). Spajanjem jetrenog voda i cističnog voda nastaje žučovod (lat. *ductus choledochus*) koji se nastavlja do gušterače spajajući se s njenim izvodnim vodom i konačno se otvarajući preko proširenja (lat. *ampulla Vateri*) u dvanaesnik (3).

## 1.2. Ciroza jetre: problem današnjice

Zbog svoje raznovrsne uloge, jetra je izložena mnogim oštećenjima koje uzrokuju promjene u njenoj strukturi i funkcioniranju. Posljednji, ujedno i ireverzibilni, stadij jetrenog oštećenja predstavlja ciroza jetre gdje dolazi do difuznog umnožavanja veziva, što narušava normalnu arhitekturu jetre s posljedičnom insuficijencijom (4).

### 1.2.1. Etiologija i epidemiologija

Zbog lakšeg razumijevanja, potrebno je objasniti patologiju oštećenja jetre i njenih posljedica. Ranije je bilo govora o podjeli lobularnog parenhima jetre u zone, što je bitno za napomenuti jer se svaka zona razlikuje od druge obzirom na osjetljivost na štetne agense (3).

Uzroci oštećenja su multifaktorijalni, a dijele se na hepatične i ekstrahepatične. Hepatični faktori podrazumijevaju prekomjernu konzumaciju alkohola, lijekovima inducirano jetreno oštećenje, virusne hepatitise (A, B, C, D, E), ishemične hepatitise, transjugularni intrahepatični portosistemni shunt te operaciju jetre. U ekstrahepatične faktore ubrajamo najčešće akutnu bakterijsku infekciju, srčane bolesti i diseminirani karcinom. Ostali precipitirajući faktori ostaju neidentificirani (40 – 50 %) (3, 6).

Jedni od najčešćih predisponirajućih faktora za nastanak ciroze jesu hepatitis B i C te alkoholizam. Hepatitis B ima raznolik učinak na jetru koji može varirati od akutnog hepatitisa, neprogresivnog kroničnog hepatitisa, progresivne kronične bolesti s prelaskom u cirozu, fulminantnog nekrotizirajućeg tipa do asimptomatskog oblika (3). Od 1982. godine postoji cjepivo protiv hepatitisa B uspješnosti 95 % (7). Čak trećina svjetske populacije inficirana je virusom, a oko 400 milijuna ljudi u kroničnoj je infekciji (3). U Hrvatskoj se bilježi značajno smanjenje učestalosti hepatitisa B u dječjoj i adolescentskoj dobi nakon uvođenja cijepljenja. Procjenjuje se da je u Hrvatskoj virusom hepatitisa B zaraženo oko 25 000 ljudi (8).

Hepatitis C praćen je perzistentnom infekcijom i kroničnim hepatitisom s markerima virusne infekcije. U usporedbi s hepatitisom tipa B, veća je vjerojatnost prelaska u kronični oblik bolesti. Rijetko se prepoznaje i dijagnosticira u akutnom obliku bolesti, dok 85 % i više pacijenata razvije kronični oblik, a 20 % ih razvije cirozu jetre (3). Približno 130 do 170 milijuna pojedinaca zaraženo je virusom, što čini globalnu prevalenciju bolesti 2 – 3 % (9). Cjepivo za navedeni tip virusa još nije pronađeno. Procjenjuje se da je broj kronično zaraženih u Hrvatskoj oko 40 000 (8).

Prekomjerna konzumacija alkohola dovodi do hepatotoksičnog efekta te povećava rizik od ciroze i hepatocelularnog karcinoma (10). Može uzrokovati razne poremećaje u jetri od



steatoze do steatohepatitisa, fibroze, ciroze i hepatocelularnog karcinoma. Histološki dolazi do baloniranja hepatocita i kasnije apoptoze, lobularne upale, odlaganja ekstracelularnog matriksa i ciroze s formacijom regenerativnih nodula (11). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije iz 2014. godine, približno 3,3 milijuna smrti godišnje (5,9 % od sveukupnog broja umrlih) proizlazi iz bolesti uzrokovanih kroničnim konzumiranjem alkohola (12).

### 1.2.2. Oštećenje jetre

Ciroza jetre predstavlja zajednički patološki put oštećenja jetre koja proizlaze iz brojnih kroničnih jetrenih bolesti (3, 13). Potreban je duži period vremena, više godina pa čak i do nekoliko desetljeća, da bi došlo do potpunog uništenja lobularnog izgleda jetre (13). Djelovanjem prethodno navedenih štetnih agenasa, dolazi do smanjenja funkcije jetrenih stanica. Ako je riječ o kolestatskim promjenama, učinak čimbenika koji dovode do oštećenja hepatocita koji se potencijalno mogu regenerirati jest kumulativan. Kada je oštećenje teže naravi, hepatociti odumiru apoptozom ili nekrozom (3). Stanice uključene u proces fibroze jesu Itove stanice, sinusoidalne endotelne stanice, Kupfferove stanice i hepatociti (14).

Itove ili stelatne stanice jetre, izložene mnogim upalnim faktorima, poput citokina te u interakciji s Kupfferovim stanicama i hepatocitima, prelaze u svoj aktivni oblik fibrogenih miofibroblasta (3). Oni imaju sposobnost kontrakcije i migracije te su glavni izvor prekomjernog stvaranja ekstracelularnog matriksa te kolagena tipa I i III (15). Na području ozlijeđenom virusnom infekcijom ili toksinima stvaraju privremeni ožiljak da bi spriječili daljnje oštećenje jetre. Proizvode citokine, kemokine i faktore rasta potičući tkivo na obnovu, no u kroničnoj izloženosti štetnim noksama dolazi do patološke jetrene fibrozacije (5). Hepatociti se organiziraju u regeneratorne čvoriće koji su okruženi vezivnim tkivom (4). Struktura jetrenog parenhima i vaskularnog crteža postaju poremećeni (16). U takvoj jetri prekomjerno nakupljanje ekstracelularnog matriksa dovodi do sinusoidalne kapilarizacije praćene gubitkom fenestriranog endotela. Stelatne stanice gube zalihe vitamina A te aktivirane luče endotelin-1 koji je bitan faktor u nastanku portalne hipertenzije u cirozi (17). Fibrozacijski procesi postaju podloga malignim oboljenjima, kao što su hepatocelularni karcinom (5).

Nadalje, sinusoidalne endotelne stanice najpodložnije su djelovanju toksina, ponajprije alkohola. Kroničnim konzumiranjem alkohola dolazi do defenestracije, kapilarizacije i formiranja neprekinute subendotelne bazalne membrane (14, 18). Time dolazi do poremećene razmjene tekućina, otopljenih tvari, čestica i metabolita između hepatocita i sinusne krvi (18). Bitan je odnos između stelatnih stanica i endotelnih sinusoidalnih stanica, koje se nazivaju još

i čuvarima. Smatra se da su zaslužni u očuvanju stelatnih stanica u stanju mirovanja sve dok ne dođe do kapilarizacije (19).

Kupfferove stanice također su uključene u patogenezu oštećenja jetre (20). Aktivacija stanica može biti potaknuta raznim faktorima poput alkohola, virusne infekcije, masnoćama te odlaganjem željeza (14). Kao takve, imaju sposobnost uništiti hepatocite i stvarati upalne medijatore uključujući citokine, superokside, dušični oksid, eikozanoide, kemokine, lizosomalne i proteolitičke enzime te utjecati na pojačanu citotoksičnost i kemotaksiju (20). Isto tako imaju sposobnost aktivirati stelatne stanice pridonoseći procesu fibrozacije (14).

Hepatociti predstavljaju ciljane stanice na koje djeluju toksini, virusi, metaboliti alkohola i žučne kiseline (14). Sposobnost regeneracije gubi se kad odumiranje hepatocita nadmaši kapacitet jetrene regeneracije (21).

### **1.3. Komplikacije**

Mijenjanjem funkcioniranja jetre dolazi do brojnih patofizioloških promjena u organizmu. Neki od njih jesu: smanjena produkcija albumina, čime dolazi do nastanka ascitesa, edema te pleuralnog i perikardijalnog izljeva. Hepatalna encefalopatija javlja se kao smanjena detoksikacijska funkcija jetre. Javlja se hemoragijska dijateza zbog smanjenog stvaranja faktora zgrušavanja i protrombina, hiperrestrinizam kao posljedica smanjene razgradnje estrogena, ikterus i steatoreja (4).

Portalna hipertenzija označava povišen tlak u portalnom venskom sustavu i nastaje kad je razlika gradijenta između portalne i hepatalne vene veća od 5 mmHg. Posljedično tome nastaju gastroezofagealni varikoziteti (22). Povišenju otpora u portalnoj cirkulaciji pridonose poremećaj građe jetre (fibroza, regeneratorni čvorići, baloniranje hepatocita), upala i fibroza u portalnim prostorima te utjecaj vazokonstriktorskih čimbenika. Gastroezofagealni varikoziteti jesu proširenja submukoznih vena. Ruptura varikoziteta jednjaka su najčešća fatalna komplikacija ciroze dovodeći do krvarenja te posljedično iskrvarenja i smrti (23).

Pacijenti s cirozom jetre imaju velik rizik razvoja hepatocelularnog karcinoma. Kronične bolesti jetre glavni su okidač za njegov nastanak. Faktori koji doprinose karcinogenezi jesu virusne infekcije i toksične supstance, poput aflatoksina ili alkohola (3, 24). Upala jetre i fibroza dovode do dezorganizacije jetrenog tkiva, što dovodi do ciroze. Patofiziološki gledano, ponavljanim oštećenjem hepatocita dolazi do cikličkog propadanja i smrti te regeneracije stanica (25). Danas se osobe s dijagnozom ciroze jetre ultrazvučno promatraju u periodima od 6 mjeseci (26).

## 2. CILJEVI RADA

Ciljevi ovoga istraživanja jesu:

1. Usporediti razdoblje od 1992. do 1997. godine s razdobljem od 2012. do 2017. godine te utvrditi razlike u broju umrlih.
2. Ispitati smrtnost od ciroze obzirom na spol i dob.
3. Usporediti smrtnost prema pozitivnim nalazima hepatitisa B i C te alkoholizmom u povijesti bolesti kao mogućim uzročnicima ciroze.
4. Ispitati pojavnost varikoziteta jednjaka i hepatocelularnog karcinoma.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Studija jest retrospektivno presječno istraživanje (27).

#### 3.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na Kliničkom zavodu za patologiju i sudsku medicinu Kliničkog bolničkog centra Osijek. Podatci o preminulima prikupljeni su iz izvještaja o sekciji ispitanika, a u slučaju ispitanika kod koga nije rađena obdukcija, podatci su preuzeti iz kliničkih nalaza iz arhive Zavoda za patologiju i sudsku medicinu.

Promatrana su dva razdoblja: prvo razdoblje koje je obuhvaćalo period od 1992. do 1997. godine, zaključno s krajem 1996. godine te odgovarajuće drugo razdoblje od 2012. do 2017. godine, zaključno s krajem 2016. godine. Ispitanici uključeni u istraživanje su preminule osobe s kliničkom dijagnozom ciroze jetre. Sveukupan broj ispitanika uključenih u studiju jest 333, od čega je 219 osoba iz prvog razdoblja te 114 osoba iz drugog razdoblja. Svi su ispitanici uključeni u studiju (100 %).

Uveden je sistem šifriranja prema kojem nije moguće utvrditi identitet osobe čiji su anamnestički podatci korišteni prilikom izrade istraživanja.

Provođenje istraživanja odobreno je od strane predstojnika Kliničkog zavoda i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

#### 3.3. Metode

Podatci o preminulim osobama s kliničkom dijagnozom ciroze jetre preuzeti su iz arhive Kliničkog zavoda za patologiju i sudsku medicinu u KBC-u Osijek i centralne bolničke arhive KBC-a Osijek. Varijable analizirane kroz istraživanje su: demografski podatci o dobi i spolu ispitanika, hepatitis B i C, alkoholizam, varikoziteti jednjaka te hepatocelularni karcinom jetre. Podatci o promatranim varijablama su prikupljeni iz patološko-anatomske dijagnoze koje su zabilježene u arhivskom materijalu zapisnika o sekciji prilikom obdukcije ili putem kliničkih podataka za osobe koje nisu obducirane.

Ispitanici su podijeljeni obzirom na razdoblja te su se promatrali parametri između dva razdoblja i međusobno uspoređivali.

#### 3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Trend je ispitan Cochran Armitage testom. Razlike numeričkih varijabli između skupina testirane su Mann Whitneyevim U testom ili Kruskal Wallisovim testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu koristio se statistički program MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; 2018) (28, 29).

#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 333 ispitanika, od kojih je 219 (65,8 %) preminulo od ciroze jetre u razdoblju od 1992. do 1996. godine, a 114 (34,2 %) ispitanika u razdoblju od 2012. do 2016. godine. Nema značajne razlike u trendu između promatrana dva razdoblja (Tablica 1.).

Tablica 1. Raspodjela ispitanika u odnosu na promatrane godine

Razdoblje od 1992. do 1996. godine	broj (%)	Razdoblje od 2012. do 2016. godine	broj (%)	P*
1992.	50 (22,8)	2012.	30 (26,3)	
1993.	39 (17,8)	2013.	26 (22,8)	
1994.	44 (20,1)	2014.	23 (20,2)	0,19
1995.	45 (20,5)	2015.	15 (13,2)	
1996.	41 (18,7)	2016.	20 (17,5)	
Ukupno	219 (100)	Ukupno	114 (100)	

\*CochranArmitage test trenda

Nema značajnih razlika niti razlike u trendu u skupini muškaraca i žena u odnosu na promatrane godine (Tablica 2.).

Tablica 2. Raspodjela ispitanika u odnosu na spol i promatrana razdoblja

	Broj (%) ispitanika u razdoblju		P*	P†
	1992. – 1996.	2012. – 2016.		
Muškarci	157 (71,7)	90 (78,9)		
1992. / 2012.	37 (23,6)	22 (24,4)		
1993. / 2013.	24 (15,3)	20 (22,2)		
1994. / 2014.	34 (21,7)	17 (18,9)	0,57	0,50
1995. / 2015.	32 (20,4)	13 (14,4)		
1996. / 2016.	30 (19,1)	18 (20)		
Žene	62 (28,3)	24 (21,1)		
1992. / 2012.	13 (21)	8 (33,3)		
1993. / 2013.	15 (24,2)	6 (25)		
1994. / 2014.	10 (16,1)	6 (25)	0,58	0,13
1995. / 2015.	13 (21)	2 (8,3)		
1996. / 2016.	11 (17,7)	2 (8,3)		

\* $\chi^2$  test; †CochranArmitage test trenda

Značajno su mlađi ispitanici u razdoblju od 1992. do 1996. godine, medijana dobi 59 godina, u rasponu od 30 do 90 godina (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 3.).

Tablica 3. Dob ispitanika u odnosu na razdoblja

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Razdoblje	Razdoblje	
	od 1992. do 1996. godine	od 2012. do 2016. godine	
Dob ispitanika (godine)	59 (49 – 64)	62 (54 – 69)	<b>&lt;0,001</b>

\*Mann Whitney U test

U skupini ispitanika u razdoblju od 1992. do 1996. godine nema značajnih razlika u dobi ispitanika, dok su u razdoblju od 2012. do 2016. godine značajno stariji ispitanici početkom promatranog perioda (Kruskal Wallis test,  $P = 0,02$ ) (Tablica 4.).

Tablica 4. Dob ispitanika u odnosu na godine unutar razdoblja

Razdoblje	od	Medijan	P*	Razdoblje	od	Medijan	P*
godine	Medijan	(interkvartilni raspon)		godine	Medijan	(interkvartilni raspon)	
1992.	58	(47,8 - 63)	0,62	2012.	65,5	(58,8 - 71)	<b>0,02</b>
1993.	59	(51 - 67)		2013.	67,5	(56 - 73,8)	
1994.	59	(48 - 66)		2014.	62	(53 - 68)	
1995.	59	(50,5 - 65,5)		2015.	53,5	(48,5 - 63,75)	
1996.	56,5	(45 - 64)		2016.	61,5	(56 - 65,75)	

\*Kruskal Wallis test

Alkoholizam kao uzrok ciroze jetre prednjači u oba razdoblja. U razdoblju od 2012. do 2016. godine značajno su češći alkoholizam (Fisherov egzakti test,  $P < 0,001$ ) i hepatitis C (Fisherov egzakti test,  $P = 0,02$ ) (Tablica 5.).



Tablica 5. Raspodjela ispitanika prema spolu, mogućem uzročniku ciroze u odnosu na razdoblje.

	Broj (%) ispitanika		P*
	Razdoblje	Razdoblje	
	od 1992. do 1996. godine	od 2012. do 2016. godine	
Spol			
Muškarci	157 (71,7)	90 (78,9)	0,19
Žene	62 (28,3)	24 (21,1)	
Alkoholizam	60 (27,4)	71 (62,3)	<b>&lt;0,001</b>
Hepatitis B	7 (3,2)	3 (2,6)	>0,99
Hepatitis C	1 (0,5)	5 (4,4)	<b>0,02</b>

\*Fisherov egzaktni test

Tablica 6. pokazuje kako postoji statistički značajna razlika u pojavi varikoziteta jednjaka kao neposrednog uzroka smrti u bolesnika s cirozom jetre ( Fisherov egzaktni test, P = 0,01).

Tablica 6. Raspodjela ispitanika prema pojavi varikoziteta i karcinoma u promatranim razdobljima

	Broj (%) ispitanika		P*
	Razdoblje	Razdoblje	
	od 1992. do 1996. godine	od 2012. do 2016. godine	
Varikoziteti	99 (45,2)	35 (30,7)	<b>0,01</b>
Karcinom	18 (8,2)	6 (5,3)	0,38

\*Fisherov egzaktni test

Nema značajnih razlika, niti razlike u trendu prema varikozitetima, alkoholizmu, karcinomu, te hepatitisu B i C u promatranim razdobljima (Tablica 7.).

Tablica 7. Raspodjela ispitanika u odnosu na varikozitete, alkoholizam, karcinom te hepatitis B i C u promatranim razdobljima

	Broj (%) ispitanika u razdoblju		P*	P <sup>†</sup>
	1992. – 1996.	2012. – 2016.		
<b>Varikoziteti</b>				
1992. / 2012.	24 (48)	12 (40)		
1993. / 2013.	19 (48,7)	8 (30,8)		
1994. / 2014.	19 (43,2)	5 (21,7)	0,13	0,22
1995. / 2015.	21 (46,7)	5 (33,3)		
1996. / 2016.	16 (39)	5 (25)		
<b>Alkoholizam</b>				
1992. / 2012.	12 (24)	16 (53,3)		
1993. / 2013.	13 (33,3)	13 (50)		
1994. / 2014.	12 (27,3)	14 (60,9)	0,97	>0,99
1995. / 2015.	9 (20)	11 (73,3)		
1996. / 2016.	14 (34,1)	17 (85)		
<b>Karcinom</b>				
1992. / 2012.	4 (8)	2 (6,7)		
1993. / 2013.	2 (5,1)	2 (7,7)		
1994. / 2014.	4 (9,1)	1 (4,3)	0,55	0,26
1995. / 2015.	4 (8,9)	0		
1996. / 2016.	4 (9,8)	1 (5)		

	Broj (%) ispitanika u razdoblju		P*	P†
	1992. – 1996.	2012. – 2016.		
<b>Hepatitis B</b>				
1992. / 2012.	4 (8)	1 (3,3)		
1993. / 2013.	2 (5,1)	0		
1994. / 2014.	0	0	0,28	0,24
1995. / 2015.	0	1 (6,7)		
1996. / 2016.	1 (2,4)	1 (5)		
<b>Hepatitis C</b>				
1992. / 2012.	0	2 (6,7)		
1993. / 2013.	0	0		
1994. / 2014.	0	0	0,54	0,79
1995. / 2015.	1 (2,2)	2 (13,3)		
1996. / 2016.	0	1 (5)		

\* $\chi^2$  test; †CochranArmitage test trenda

## 5. RASPRAVA

Ciroza jetre predstavljala je velik problem u prošlosti, a značajan je problem i danas (30). Ova studija provedena je kako bi se procijenio trend smrtnosti od ciroze jetre kroz dva razdoblja obzirom na: hepatitis B i C, alkoholizam, varikozitete jednjaka i hepatocelularni karcinom kao najčešće zabilježene komorbiditete u Osječko-baranjskoj županiji u usporedbi s trendovima u svijetu.

Proučavanjem podataka preuzetih iz arhive Kliničkog zavoda za patologiju i sudsku medicinu u KBC-u Osijek te centralnog bolničkog arhiva KBC-a Osijek, za razdoblja od 1992. do 1997. te od 2012. do 2017. godine, dobiveni su rezultati koji pokazuju neznatnu razliku u trendu smrtnosti od ciroze jetre, ali i smanjenje broja umrlih. Od sveukupno 333 osobe uključene u istraživanje s cirozom jetre kao kliničkom dijagnozom, njih 219 (65,8 %) preminulih je iz prvog razdoblja, a 114 (34,2 %) iz drugog razdoblja. Podatci iz Državnog zavoda za statistiku Republike Hrvatske te Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo pokazuju slične rezultate ukazujući na cirozu jetre kao jednog od 10 vodećih uzroka smrti (31 – 33). Prema literaturnim podacima iz svijeta, ciroza jetre kao uzrok smrti neravnomjerno je geografski podijeljena, ukazujući da smrtnost u Hrvatskoj prati blagi pad u broju umrlih (34).

Prema spolnoj raspodjeli ispitanika nema značajne razlike u trendu u skupini muškaraca i žena u odnosu na promatrane godine, no mnogo je više preminulih muškaraca u oba razdoblja u usporedbi sa smrtnošću žena. Ovakva saznanja pružaju i literaturni podatci (4, 31 – 33, 35). Ženama se češće pripisuje oboljenje od autoimunog hepatitisa, dobroćudnih tumora jetre, primarne bilijarne ciroze i hepatotoksičnosti uzrokovane toksinima. U muškaraca se češće susreću alkoholna bolest jetre i hepatocelularni karcinom. Virusne infekcije u oba spola ne pokazuju značajnu razliku. Istraživanja pokazuju da su muškarci 2 puta podložniji kroničnim bolestima jetre i cirozi kao uzrocima smrti (35).

Razvoj ciroze jest kroničnog tijeka te je za njezin nastanak potreban duži period, što ukazuje na većinu ljudi preminulih u starijoj životnoj dobi (13). Rezultati ove studije pokazuju značajno mlađe ispitanike u razdoblju od 1992. do 1997. godine, medijana dobi 59 godina, dok su u razdoblju od 2012. do 2017. stariji ispitanici, medijana dobi 62 godine. Ovakva saznanja o produženom životnom vijeku možemo pripisati napretku medicine na područjima palijativne skrbi i transplantacije jetre. Transplantacija jetre omogućuje produženje života, no ona je pristupačna samo malom dijelu pacijenata te ovisi o zdravstvenom stanju osobe. Osobe s kompenziranim oblikom ciroze jetre mogu preživjeti od 6 do 12 godina, dok oni s dekompenziranom preživljavaju do dvije godine od postavljanja dijagnoze (36).

Virusne infekcije jetre uzrokovane hepatotropnim virusima hepatitisa B i C predstavljaju izazov u liječenju zbog velike mogućnosti prelaska u kronični oblik bolesti (3). Istraživanja su ukazala na njihovu problematiku te potrebu za kontrolom nad širenjem bolesti (34). Smanjenje slučajeva hepatitisa B pripisuje se pronađenom cjepivu te uvođenju obveznog cijepljenja djece školske dobi (8). Istraživanja na globalnoj razini pokazuju smanjenje u prevalenciji oboljelih, također govoreći u korist imunizacije (37). S druge strane, hepatitis C praćen je porastom incidencije oboljelih u Hrvatskoj (8). Gledajući Hrvatsku kao dio središnje Europe, prevalencija hepatitisa C kreće se između 1,5 % i 3,5 % (38). Prema ovom istraživanju, broj oboljelih od hepatitisa C povećao se. Glavni problem leži u manjkavosti primarne prevencije, prvenstveno zbog nepostojanja cjepiva protiv ovog tipa virusa te potrebi za boljom prevencijom kronične jetrene bolesti (38).

Velika uloga u nastanku ciroze jetre pripisuje se kroničnom alkoholizmu. Njegovo štetno djelovanje temelji se na toksičnom učinku na jetrene stanice, čime remeti homeostazu jetre kao organa (14, 18). Žene s alkoholnom bolešću jetre imaju brži tijek procesa fibroze čak i nakon prestanka konzumacije alkohola, no podloga u razlici u preživljenju između muškaraca i žena ostaje nerazjašnjena (35). Prema saznanjima ove studije, alkoholizam kao predisponirajući faktor ciroze jetre jest porastao. Na razini Europe, Hrvatska kao dio jugoistočne Europe pokazuje smrtnost za 10 – 20 puta veću od većine ostalih zemalja Europe, govoreći u prilog alkoholnoj etiologiji (39). I druga istraživanja podupiru stavku da Hrvatska pripada zemljama s povećanim konzumiranjem alkohola (40).

Progrediranjem procesa fibrozacije i nastanka ciroze jetre, dolazi do pojave portalne hipertenzije, a s njom i varikoziteta jednjaka. Najveća, a ujedno i najfatalnija posljedica jest njihova ruptura (23, 41). Prilikom dijagnoze ciroze, gotovo polovica pacijenata ima postojeće varikozitete, dok ih drugi razviju progresijom bolesti. Terapija akutne rupture varikoziteta uključuje primjenu vazopresora, antibiotika i endoskopsku ligaturu (41). Prema saznanjima iz drugih istraživanja, smrtnost od rupture varikoziteta kreće se između 7 i 15 % (41, 42). U ovoj studiji, smanjen broj slučajeva s varikozitetima zabilježen je u drugom razdoblju sa samo 35 (30,7 %) slučajeva, dok je u prvom razdoblju taj broj veći te iznosi 99 (45,2 %) slučajeva. Ovakav rezultat odraz je bolje medicinske skrbi za pacijenta. Danas se sve osobe s dijagnozom ciroze kontroliraju endoskopski za otkrivanje ili praćenje postojećih varikoziteta (41).

Hepatocelularni karcinom pokazuje veću sklonost pojavljivanja u muškaraca, čak 3 do 4 puta češće nego u žena (35). Pojavljuje se u muškaraca tijekom četvrtog i petog desetljeća

života (43). U Europi se bilježi niska incidencija karcinoma, a prema istraživanjima za Hrvatsku postoji porast incidencije hepatobilijarnih karcinoma sa 8,7/100 000 u 2003. godini na 11,1/100 000 u 2013. godini (44). Ovo istraživanje pokazalo je smanjenje broja preminulih s 18 (8,2 %) slučajeva u prvom razdoblju na 6 (5,3 %) slučajeva u drugom razdoblju. Ovakav rezultat možemo pripisati činjenici da se hepatocelularni karcinom ne mora uvijek pojavljivati u sklopu ciroze jetre (3).

Analizom podataka ove studije nema značajnih promjena u trendovima hepatitisa B i C, alkoholizmu, varikozitetima i karcinomu. Faktor koji se najmanje mijenao kroz period od 20 godina jest alkoholizam. Gledajući rezultate drugih studija, vidljiv je problem porasta konzumacije alkohola na globalnoj razini (12, 34, 39, 45). Činjenica da je alkohol lako dostupan govori o problemu koji se očituje značajnim porastom mortaliteta od štetnih učinaka njegove konzumacije.

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti:

- od prvog promatranog petogodišnjeg razdoblja (1992. – 1997.) pa do danas nema značajne razlike u trendu smrtnosti od ciroze jetre;
- zabilježeno je smanjenje broja umrlih u drugom razdoblju, u odnosu na broj umrlih u prvom razdoblju, 219 (65,8 %) osoba preminulo je u prvom razdoblju naspram 114 (34,2 %) osoba preminulih u drugom razdoblju;
- gledajući spol ispitanika, nema značajne razlike u trendu u skupini muškaraca i žena u odnosu na promatrane godine, no mnogo je više preminulih muškaraca u oba razdoblja u usporedbi sa smrtnošću žena;
- obzirom na dob preminulih između dva razdoblja, mlađe ispitanike medijana dobi 59 godina vidimo u prvom razdoblju (1992. – 1997.), dok je drugo razdoblje (2012. – 2017.) praćeno smrtnošću osoba starije životne dobi, medijana dobi 62 godine;
- kroz razdoblje od 20 godina, hepatitis B prati pad incidencije, dok je incidencija hepatitisa C u porastu;
- alkoholizam kao predisponirajući faktor ciroze jetre jest u porastu;
- gledajući incidenciju hepatocelularnog karcinoma, istraživanje je pokazalo smanjenje broja preminulih s 18 (8,2 %) slučajeva u prvom razdoblju na 6 (5,3 %) slučajeva u drugom razdoblju;
- nema značajne razlike u trendu prema varikozitetima, alkoholizmu, karcinomu te hepatitisu B i C između dva razdoblja.

## 7. SAŽETAK

**Ciljevi istraživanja:** Ispitati smrtnost od ciroze jetre osoba umrlih u petogodišnjem razdoblju od 1992. do 1997. te utvrditi razlike u broju umrlih ispitanika u odgovarajućem razdoblju od 2012. do 2017. godine. Usporediti razlike u ispitivanim razdobljima obzirom na dob, spol, hepatitis B i C, alkoholizam, varikozitete jednjaka te karcinom jetre.

**Ustroj studije:** Presječna studija.

**Ispitanici i metode:** U istraživanje su uključene 333 osobe preminule od ciroze jetre, njih 219 iz prvog razdoblja te 114 iz drugog odgovarajućeg razdoblja. Podatci o ispitanicima dobiveni su iz arhive Kliničkog zavoda za patologiju i sudsku medicinu u KBC-u Osijek i centralne bolničke arhive KBC-a Osijek.

**Rezultati:** Ispitivanjem dva vremenska razdoblja utvrđen je neznatan pad u trendu umrlih, brojeći 219 (65,8 %) umrlih u prvom te 114 (34,2 %) u drugom razdoblju. Drugo razdoblje obilježeno je padom broja slučajeva varikoziteta jednjaka (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,01$ ), a značajno češća je pojava alkoholizma (Fisherov egzaktni test,  $P < 0,001$ ) i hepatitisa C (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,02$ ). Promatranjem ostalih varijabli nije utvrđena značajna razlika među razdobljima.

**Zaključak:** Proučavanjem dva razdoblja u vremenskoj razdoblju od 20 godina, uočen je blagi trend opadanja smrtnosti od ciroze jetre. Za bolje razumijevanje nastanka, mogućnosti liječenja i smanjenja smrtnosti potrebno je promotriti više faktora kroz širi vremenski raspon na većem broju ispitanika.

**Ključne riječi:** alkoholizam; ciroza jetre; hepatitis; hepatocelularni karcinom; varikoziteti jednjaka



## 8. SUMMARY

### **Cirrhosis of the liver as a cause of death in KBC Osijek in the past and now**

**OBJECTIVES.** To investigate the mortality of people who died from cirrhosis in the five-year period from 1992 to 1997 and determine the differences in the number of deceased subjects in the corresponding period from 2012 to 2017. To compare the differences in the examined periods considering age, gender, hepatitis B and C, alcoholism, esophageal varices and liver cancer.

**STUDY DESIGN.** A cross-sectional study.

**PARTICIPANTS AND METHODS.** The study included 333 people died from liver cirrhosis, 219 in the first period, and 114 people in the second corresponding period. Their data were obtained from the archives of the Clinical Institute for Pathology and Forensic Medicine at the Clinical Hospital Centre Osijek and the central hospital archive of the Clinical Hospital Centre Osijek.

**RESULTS.** In the examination of the two time periods a slight decrease in the death toll was found, with 219 (65.8 %) in the first and 114 (34.2 %) in the second period. The second period was marked by a decrease in the number of cases of esophageal varices (Fisher's exact test,  $P=0,01$ ), and significantly more frequent alcoholism (Fisher's exact test,  $P<0,001$ ) and hepatitis C (Fisher's exact test,  $P=0,02$ ). No significant difference was found between the periods regarding other variables.

**CONCLUSION.** By studying two periods over a span of 20 years, a slight decrease in mortality from cirrhosis has been observed. For a better understanding of the emergence, treatment options and reduction of mortality, it is necessary to look at more factors across a wider range of time in a larger number of subjects.

**KEYWORDS.** cirrhosis of the liver; hepatitis; alcoholism; esophageal varices; hepatocellular carcinoma.

**9. LITERATURA**

1. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 12. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
2. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
3. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins Basic Pathology, 10th edition. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018.
4. Vrhovac B i sur. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak, 2008.
5. Yin C, Evason K, Asahina K, Stainier D. Hepatic stellate cells in liver development, regeneration, and cancer. *J Clin Invest*. 2013; 123(5):1902-1910.
6. Arroyo V, Moreau R, Kamath P, Jalan R, Gines P, Nevens F i sur. Acute on chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2:16041.
7. World Health Organization . Hepatitis B. Dostupno na adresi: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. Datum pristupa: 20.6.2018.
8. Kaić B, Vilibić-Čavlek T, Kurečić Filipović S, Nemeth-Blažić T, Pem-Novosel I, Višekruna Vučina V, i sur. Epidemiologija virusnih hepatitisa. *Acta medica Croatica*. 2014; 273-278.
9. Ansaldi F, Orsi A, Sticchi L, Bruzzone B, Icardi G. Hepatitis C in the new era: Perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(29):9633-9652.
10. Novo-Veleiro I, Alvela-Suarez L, Chamorro AJ, Gonzalez-Sarmiento R, Laso FJ, Marcos M. Alcoholic liver disease and hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(4):1411-1420.
11. Xu J, Liu X, Gao B, Karin M, Tsukamoto H, Brenner D, Kisseleva T. New approaches for studying alcoholic liver disease. *Curr Pathobiol Rep*. 2014; 2(4):171-183.
12. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2014. Dostupno na adresi: [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/en/](http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/). Datum pristupa: 20.6.2018.
13. Dietrich C, Götze O, Geier A. Molecular changes in hepatic metabolism and transport in cirrhosis and their functional importance. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(1):72-88.
14. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(23):7312-7324.
15. Higashi T, Friedman S, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017; 121:27-42.

16. Lee U, Friedman S. Mechanisms of hepatic fibrinogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011; 25(2):195-206.
17. Thompson A, Conroy K, Henderson N. Hepatic stellate cells: central modulators of hepatic carcinogenesis. *BMC Gastroenterol.* 2015; 15:63
18. Xu M, Wang X, Zou Y, Zhong Y. Key role of liver sinusoidal endothelial cells in liver fibrosis. *Biosci Trends.* 2017; 11(2):163-168.
19. Poisson J, Lemoine S, Boulanger C, Durand F, Moreau R, Valla D, i sur. Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases. *J Hepatol.* 2017; 66(1):212-227.
20. Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(46):7413-7420.
21. Rutherford A, Chung RT. Acute liver failure: mechanisms of hepatocyte injury and regeneration. *Semin Liver Dis.* 2008; 28(2):167-74.
22. Miñano C, Garsia-Tsao G. Portal Hypertension. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010; 39(3):681-695.
23. De Franchis R, Primignani M. Why do varices bleed? *Gastroenterol Clin North Am.* 1992; 21(1):85-101.
24. Balogh J, Victor D, Asham E, Burroughs SG, Boktour M, Saharia A, i sur. Hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma.* 2016; 3:41-53.
25. Dhanasekaran R, Bandoh S, Roberts LR. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma and impact of therapeutic advances. *F1000Res.* 2016; 5:F1000 Faculty Rev-879.
26. Bellissimo F, Pinzone MR, Cacopardo B, Nunnari G. Diagnostic and therapeutic management of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(42): 12003-12021.
27. Kolčić I, Vorko Jović A. *Epidemiologija.* 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
28. Ivanković D, i sur. *Osnove statističke analize za medicinare.* Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
29. Marušić M, i sur. *Uvod u znanstveni radi u medicine.* 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
30. Byass P. The global burden of liver disease: a challenge for methods and public health. *BMC Medicine.* 2014; 12:159.
31. *Žene i muškarci u Hrvatskoj 2010.* Zagreb: Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske. 2010.
32. *Izvjeshće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2014. godini.* Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; služba za epidemiologiju. 2015.

33. Žene i muškarci u Hrvatskoj 2017. Zagreb: Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske. 2017.
34. Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, Lozano R, Stanaway J, i sur. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med.* 2014; 12: 145.
35. Guy J, Peters MG. Liver Disease in Women: The Influence of Gender on Epidemiology, Natural History, and Patient Outcomes. *Gastroenterol Hepatol (N.Y.)*. 2013; 9(10):633-639.
36. Potosek J, Curry M, Buss M, Chittenden E. Integration of Palliative Care in End-Stage Liver Disease and Liver transplantation. *J Palliat Med.* 2014; 17(11):1271-1277.
37. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HbsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine.* 2012; 30(12):2219-9.
38. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology.* 2013; 57(4):1333-42.
39. Zatonski WA, Sulkowska U, Manczuk M, Rehm J, Boffeta P, Lowenfels AB, i sur. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. *Eur Addict Res.* 2010; 16(4):193-201.
40. Bosetti C, Levi F, Lucchini F, Zatonski WA, Negri E, La Vecchia C. Worldwide mortality from cirrhosis: an update to 2002. 2007; 46(5):827-39.
41. Biecker E. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding: Diagnosis, prevention and management. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(31):5035-5050.
42. Abraldes JG, Villanueva C, Banares R, Aracil C, Catalina MV, Garci A-Pagan JC, i sur. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol.* 2008; 48(2):229-36.
43. Ghouri YA, Mian I, Rowe JH. Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis. *J Carcinog.* 2017;16:1.
44. Bralić-Lang V. Hepatocelularni karcinom- novosti u dijagnostici, praćenju i liječenju te uloga liječnika obiteljske medicine. *Acta Med Croatica.* 2015; 69: 327-332.
45. Rehm J, Shield KD. Global alcohol-attributable deaths from cancer, liver cirrhosis, and injury in 2010. *Alcohol Res.* 2013; 35(2):174-83.

## 10. ŽIVOTOPIS

Julija Matijašević, studentica 6. godine

Sveučilište J.J.Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Studij Medicine

J. Huttlera 4, 31 000 Osijek

Tel. +385-31-51-28-00

Datum i mjesto rođenja:

19.7.1993., Nova Gradiška

Kućna adresa:

Dragutina Lobe 21, 35 400 Nova Gradiška

Tel. +385-97-607-07-58

E-mail: julijamatijasevic93@gmail.com

### OBRAZOVANJE:

2000. – 2008. Osnovna škola Ljudevit Gaj, Nova Gradiška

2008. – 2012. Opća realna gimnazija Nova Gradiška

2012. – danas Studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera