# Suvremeni pristup liječenju portalne encefalopatije

**Budimir Bekan, Ivan**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:239362

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

*Repository / Repozitorij:*

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan Budimir Bekan**

# SUVREMENI PRISTUP LIJEČENJU PORTALNE ENCEFALOPATIJE

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2014./2015.**

**Mentor:**

**prof.dr.sc. Miroslav Šimunić**

**Split, lipanj 2015.**

*Srdačno zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc. Miroslavu Šimuniću na svestranoj pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada, kao i osoblju Ureda i Arhiva Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Split.*

*Veliko hvala mojim roditeljima i sestri na razumijevanju i potpori tijekom mog cjelokupnog obrazovanja.*

**SADRŽAJ**

**1. UVOD**..... ... 1

**1.1. Ciroza jetre**..... 2

1.1.1. Etiologija ciroze jetre..... 3

1.1.2. Patofiziologija ciroze jetre..... 4

1.1.3. Klinička slika ciroze jetre..... 5

1.1.4. Dijagnostika ciroze jetre..... 6

1.1.5. Komplikacije ciroze jetre..... 7

**1.2. Portalna encefalopatija**..... 9

**2. CILJ ISTRAŽIVANJA**..... 13

**3. MATERIJAL I METODE**..... 15

**4. REZULTATI**..... 17

**5**. **RASPRAVA**..... 26

**6. ZAKLJUČAK**..... 35

**7. LITERATURA**..... 37

**8. SAŽETAK**..... 41

**9. SUMMARY**..... 43

**10. ŽIVOTOPIS**..... 45

# 1.UVOD

Jetra je najveća žlijezda u tijelu i najveći organ u trbušnoj šupljini.

Smještena je, najvećim dijelom, u desnom hipohondriju. Na jetri se razlikuju dvije površine: facies diaphragmatica (gornja) i facies visceralis (donja). Jetra ima pet odjeljaka. Osnovna građevna jedinica jetre je lobulus hepatis (jetreni režnjić). Sadrži ogranak hepatične vene, vena centralis te ogranke portalnih vena i jetrenih arterija, venae i arteriae interlobulares. U interlobularnim prostorima nalaze se i žučni vodovi. Jetra ima dva krvotoka, funkcionalni i hranidbeni. Funkcionalni čini vena portae, koja čini 70% krvi koja dolazi u jetru i dovodi krv iz probavnog sustava. Hranidbeni krvotok čini arteria hepatica propria koja dovodi oksigeniranu krv u jetru (1).

Hepatociti su parenhimne stanice jetre. Oblik im je poligonalan, a poredani u tračke tvore jetreno tkivo. U vezi su s krvi sinusoida preko Disseova prostora. Funkcije hepatocita su proizvodnja i izlučivanje žuči, sinteza faktora zgrušavanja, albumina i enzima, homeostaza ugljikohidrata, lipida i lipoproteina plazme, metabolizam ureje te razgradnja ili detoksikacija lijekova i drugih stranih tvari. Venske sinuse, osim hepatocita, oblažu još dvije vrste stanica: endotelne i Kupfferove. Endotelne obavljaju endocitozu raznih molekula, sintetiziraju proteine i važni su u metabolizmu lipoproteina. Kupfferove su vrsta tkivnih makrofaga koji fagocitiraju bakterije i druge strane tvari u krvi jetrenih stanica (2, 3).

### 1.1. CIROZA JETRE

Ciroza je difuzna bolest jetre karakterizirana fibrozom i konverzijom normalne jetrene arhitekture u strukturno abnormalne nodule koji su izgubili normalnu lobularnu organizaciju.

Prema učestalosti, jetrena ciroza je četvrti do peti uzrok smrti u Republici Hrvatskoj. Prosječna životna dob bolesnika s cirozom jetre iznosi oko 50 godina. Stopa smrtnosti od ciroze jetre je 1985. u Hrvatskoj iznosila 31.83. 2012. godine ona iznosi 19.16. To se može usporediti sa stopom smrtnosti u zemljama Europske Unije. Stopa je 1980. godine iznosila 20.39, a 2011. godine je pala na 12.7 umrlih na 100 000 stanovnika (4). Prevalencija ciroze u Sjedinjenim Američkim Državama je 0.27% na 633,323 ispitana. Čak 69% ih nije bilo svjesno da boluju od jetrene bolesti. Dijabetes, konzumacija alkohola, starija dob, muški spol te hepatitis B i C su povezani s cirozom. Smrtnost je iznosila 26.4 % kroz dvije godine.



Slika 1. Stopa smrtnosti od ciroze jetre u Hrvatskoj i zemljama EU

### 1.1.1. Etiologija ciroze jetre

Ciroza označava završni stadij raznih kroničnih bolesti jetre, uključujući i žučne puteve (autoimune bolesti, metaboličke, virusne, bilijarne itd.). Uzroci ciroze jetre mogu biti :

1. alkohol
2. virusne bolesti (hepatitisi)
3. bilijarna bolest (ekstrahepatična i intrahepatična bilijarna opstrukcija, primarna bilijarna ciroza, primarni sklerozirajući kolangitis)
4. metabolički uzroci (hemokromatoza, Wilsonova bolest, porfirije, deficit alfa 1 antitripsina)
5. opstrukcija protoka (zatajenje desnog srca, konstriktivni perikarditis)
6. lijekovi i toksini (paracetamol, izonijazid, oralni kontraceptivi)
7. imunološka bolest (autoimuni hepatitis)
8. kriptogena ciroza (nepoznati uzrok)

Alkoholizam se može definirati kao bolest ovisnosti koju karakterizira prekomjerno uzimanje alkoholnih pića, razvijanje psihičke i fizičke ovisnosti o alkoholu, pojava duševnog poremećaja ili poremećaja ponašanja, oštećenje fizičkog ili psihičkog zdravlja, odnosa s drugima ili socijalnog stanja. Postoje brojne definicije alkoholizma, između ostalih alkoholičarima se po nekim smjernicama smatraju sve žene koje popiju više od jednog pića dnevno i muškarci koji popiju više od dva pića dnevno. Alkoholizam nije isključivo

medicinski nego ekonomski i socijalni problem. On skraćuje život u prosjeko 10 do 20 godina. Problem predstavlja činjenica da je konzumiranje alkohola ugrađeno u društveno prihvaćeni model ponašanja. Godišnje 3,3 milijuna ljudi umre od posljedica alkoholizma. 2010. godine konzumacija alkohola je iznosila 6,2 litre po osobi koje su starije od 15 godina. Hrvatska je iznad prosjeka i spada u zemlje s visokom stopom konzumacije alkohola (10-12,4 litre po osobi) (3).

### 1.1.2. Patofiziologija ciroze jetre

Bez obzira na etiologiju, bolest počinje hepatocelularnom nekrozom. Dolazi do regeneracijskog procesa s razvojem nodula koji prati nekrozu jetrenih stanica. Sve nabrojeno remeti arhitekturu jetre. Oštećenje jetre aktivira proces fibrogeneze. Najvažniji proces u prijelazu od reverzibilnog u ireverzibilno stanje predstavlja stvaranje kolagena i fibroze. Dolazi do opstrukcije Disseovih prostora i vaskularnih kanala. Sinusoidi se pretvaraju u kapilare i gube se endotelne fenestracije. Sve to dovodi do smanjene metaboličke izmjene tvari te povećanja vaskularne rezistencije te portalne hipertenzije. Ciroza s već formiranim kolagenom i regeneracijskim nodulima ireverzibilan je proces. S obzirom da nodule karakterizira pojačana celularnost te ubrzana sinteza DNK može doći i do razvoja hepatocelularnog karcinoma (5).

Makrofazi imaju glavnu ulogu u fibrogenezi jetre. Tijekom fibrogeneze, proupalni monociti aktiviraju se u jetri preko kemokin liganda 2 (CCL2) i kemokin receptora 2 (CCR2) i stvaraju populaciju makrofaga koja će dalje poticati fibrogenezu. Makrofazi izražavaju interleukin-1 beta, transformirajući čimbenik rasta beta (TGF-beta) te faktor rasta iz trombocita (PDGF) koji dalje potiču aktivnost miofibroblasta u jetri. Miofibroblasti dalje sintetiziraju izvanstanični matriks i tkivni inhibitor metaloproteinaze-1 (TIMP-1). Svi ti procesi dovode do fibroziranja jetre te oštećenja njenih funkcija (6).

U kroničnom virusnom hepatitisu i kroničnoj kolestazi, vezivno tkivo u najvećoj se količini nalazi oko portalnih prostora. Kod alkoholne bolesti jetre, vezivno tkivo se nalazi u pericentralnim i perisinusoidalnim područjima. Ciroza jetre je povezana s velikim promjenama u sastavu i količini izvanstaničnog matriksa (7). U kasnoj fazi ciroze, jetra sadrži otprilike 6 puta više izvanstaničnog matriksa nego što je uobičajeno. Matriks sadrži kolagen (I, III i IV), fibronektin, undulin, elastin, laminin, hijaluronan i proteoglikane.

Stelatne stanice su ključne stanice u jetri koje proizvode izvanstanični matriks. Stelatne stanice se nalaze u Disseovom prostoru i služe kao skladište vitamina A. Nakon

ozljede, stanice se pretvaraju u stanice poput miofibroblasta i dobivaju proupalna i fibrogenska svojstva (8).

Prema veličini nodula mogu se razlikovati tri oblika ciroze: mikronodularna, makronodularna i miješana. U mikronodularnoj cirozi promjer čvorića je manji od 3 mm, a najčešće je uzrokovana alkoholizmom, bilijarnom opstrukcijom, opstrukcijom hepatičkih vena te hemokromatozom. Svi noduli su podjednake veličine. Makronodularnu čine noduli veći od 3 mm, a najčešće se javlja nakon infekcije virusnim hepatitisom, metaboličkih bolesti te uzimanja hepatotoksičnih lijekova. Miješani tip ciroze sadrži nodule različitih veličina.

Prema histološkoj klasifikaciji razlikujemo četiri oblika ciroze: portalna, postnekrotična, bilijarna i kardijalna.

1. Portalna ciroza se još naziva i Laennecova. Pripada mikronodularnom tipu i najčešće je etilične geneze. Dolazi do bujanja glatkog endoplazmatskog retikuluma i masne infiltracije što vodi u značajno povećanje jetre.

2. Postnekrotična ciroza spada u makronodularni tip. Posljedica je virusnih hepatitisa, metaboličkih bolesti te hepatotoksičnih lijekova.

3. Bilijarna ciroza je posljedica opstrukcije intrahepatičkih i ekstrahepatičkih žučnih vodova. Bolesti koje uzrokuju ovu vrstu ciroze su primarna bilijarna ciroza, primarni sklerozirajući kolangitis, koledokolitijaza, strikture nakon operacije. Opstrukcija uzrokuje otežano izlučivanje žuči, mehanički ikterus te posljedično oštećenje jetrenog parenhima.

4. Kardijalna ciroza se javlja kao posljedica dugotrajnog zatajenja srca. Uzrok može biti konstriktivni perikarditis, trikuspidalna insuficijencija te ostale bolesti koje za uzrok imaju srčanu insuficijenciju. Dolazi do kongestije te ishemije jetrenog parenhima što za posljedicu ima nekrozru centrolobularnih hepatocita s pratećom fibrozom (3).

### 1.1.3. Klinička slika ciroze jetre

Klinička slika ciroze vrlo je raznolika. Bolest se može otkriti i slučajno, pri kliničkom pregledu ili u laboratorijskim nalazima. Pacijenti mogu razviti nespecifične simptome kao što su opće loše stanje, letargija ili bol u abdomenu, ili simptome koji su vezani uz funkciju jetre (pruritus, ascites, žutica). Ostali simptomi kroničnog oštećenja jetre mogu biti: spider nevusi, palmarni eritem, ginekomastija, splenomegalija, tremor, ksantelazme i ostalo. Učestalost simptoma i znakova ciroze jetre je teško odrediti i kvantificirati. Ovise ponajprije o etiologiji te stadiju bolesti. Nažalost, pacijenti najčešće razviju simptome tek u kasnim stadijima bolesti kada su već razvijene komplikacije jetrene ciroze. Tijek ciroze određuju dva faktora: stupanj

oštećenja stanica i otežan protok krvi kroz jetru. Tako se ciroza može manifestirati zatajenjem jetrene funkcije što uzrokuje ikterus, koagulopatiju, edeme i kaheksiju, te sindromom portalne hipertenzije što rezultira stvaranjem portosistemskih kolaterala, splenomegalijom te hipersplenizmom. Neke su komplikacije posljedica i hipertenzije i insuficijencije (portalna encefalopatija, ascites). Može se navesti i pojam funkcionalne hepatocelularne insuficijencije. To je sindrom kojeg karakterizira umor, napuhivanje, mučnina, slabost, povraćanje, bol te gubitak apetita. Kod viših koncentracija bilirubina u serumu javlja se žuta obojenost sklera, sluznica i kože (ikterus). Ciroza može biti kompenzirana i dekompenzirana (9).

Vrlo čest simptom kod dekompenzirane ciroze može biti vrućica koja ne reagira na antibiotsku terapiju. Ona je posljedica pirogena iz nekrotičnih hepatocita i infekcije koliformnim bakterijama. U kasnijem stadiju bolesti mogu se javiti i endokrinološki poremećaji. Kod muškaraca su to znakovi feminizacije, a kod žena poremećaji menstrualnog ciklusa, atrofija dojki i uterusa, smanjenje libida te konačno, pojava steriliteta. Također se javlja i karakterističan zadah iz usta kojeg nazivamo foetor hepaticus. Neke od manifestacija ciroze su i hipertrofija parotidnih žlijezda, povećana učestalost žučnih kamenaca, gastropatija, GERB, proljev i Dupuytrenova kontraktura (10).

### 1.1.4. Dijagnostika ciroze jetre

Kod ciroze, dijagnostički postupak možemo svesti na četiri osnovna dijela: klinički dio, laboratorijski dio, radiološke pretrage te histološka procjena. Osnovni ciljevi su potvrda dijagnoze, razjašnjenje etiologije te procjena stanja i komplikacija bolesti. Detaljan fizikalan pregled prvi je i najvažniji dio dijagnostičkog postupka. Kliničkom procjenom mogu se ustvrditi svi oni znakovi i simptomi koji su prethodno navedeni, a koji su sastavni dio kliničke slike jetrene ciroze. Utvrđuje se opći status, kožne promjene, dlakavost (smanjena dlakavost prsišta), status glave i vrata, kralježnice, prsišta, trbuha (hepatomegalija, splenomegalija, caput medusae), spolnih organa te ekstremiteta.

Važan je i neurološki status, pogotovo ako se razvije portalna encefalopatija, jedna od komplikacija ciroze. Kod laboratorijske procjene rabi se pet skupina pokazatelja jetrenih funkcija: pokazatelji nekroze (aspartat transaminaza-AST, alanin transaminaza-ALT i njihovi omjeri, bilirubin), pokazatelji kolestaze (alkalna fosfataza-ALP, gama glutamil transferaza-GGT, bilirubin), pokazatelji sintetske funkcije jetre (protrombinsko vrijeme-PV, albumini), pokazatelji ekskrecijske funkcije (bilirubin, žučne kiseline) te pokazatelji metaboličke funkcije jetre (amonijak). Možemo koristiti i AFP (alfa-feto protein) u programima ranog

otkrivanja karcinoma jetre. Dekompenzirana ciroza jetre definira se nalazom ascitesa, ikterusa, portalne hipertenzije, encefalopatije, hipoalbuminemije i deficita protrombina (11).

Transabdominalni ultrazvuk (UZV) je najjeftinija, najosjetljivija dijagnostička metoda za prikaz hepatobilijarnog sustava. Koristeći UZV mogu se evaluirati promjene jetre, nodularnost, ožiljci te prisutnost ascitesa. Osim toga, koristeći color Doppler određuje se raspostranjenost krvnih žila te smjer i brzina protoka krvi što igra veliku ulogu u dijagnostici komplikacija ciroze. UZV nam omogućava i ciljanu biopsiju žarišnih promjena na jetri (histološka procjena). Biopsija predstavlja i zlatni standard za mnoge bolesti s obzirom da je jedini dijagnostički postupak koji pruža izravan pogled u vrstu i težinu jetrenog oštećenja. Indikacije su hepatosplenomegalija nepoznatog uzroka, neobjašnjivi testovi jetrene funkcije, dijagnoza i praćenje kroničnih hepatitisa, sumnja na malignom te stanje nakon transplantacije (11).

Kompjutorizirana tomografija (CT) omogućava evaluaciju difuznih i žarišnih promjena jetre te zapravo nadopunjava UZV. Može se koristiti i CT angiografiju za bolju procjenu krvožilnih struktura u jetri te dobar prikaz portalne cirkulacije.

Magnetna rezonanca (MR) omogućava detaljan prikaz različitih promjena jetre, a metoda je izbora kod hemokromatoze.

Ezofagogastroduodenoskopija je indicirana kod svih bolesnika s cirozom jetre zbog detekcije varikoziteta jednjaka i portalne hipertenzivne gastropatije.

### 1.1.5. Komplikacije ciroze jetre

Osim pogoršanja općeg zdravstvenog stanja, za cirozu jetre su karakteristične brojne komplikacije, odnosno poremećaji pojedinih organa. Najvažnije komplikacije su portalna hipertenzija, ascites, portalna encefalopatija, spontani bakterijski peritonitis, hepatorenalni sindrom, hepatopulmonalni sindrom, hipersplenizam te koagulopatija (12).

Portalna hipertenzija je patološko i trajno povišenje tlaka u portalnom venskom sustavu. Dolazi do porasta gradijenta tlaka između donje šuplje i portalne vene. Klinički značajna portalna hipertenzija se definira gradijentom tlaka većim od 10 do 12 mmHg. Normalan gradijent iznosi 1 do 5 mmHg. Portalna hipertenzija može biti prehepatička, hepatička i posthepatička. Hepatička se još dijeli na presinusoidalnu, sinusoidalnu i postsinusoidalnu, ovisno koji je dio krvotoka zahvaćen. Porast krvnog protoka i porast vaskularne rezistencije dva su važna faktora u patogenezi portalne hipertenzije. Povišenjem gradijenta tlaka, dolazi do razvoja kolateralnog krvotoka i preusmjeravanja krvi iz portalnog u

sistemski krvotok bez prolaska kroz jetru. Klinički najvažniji kolateralni put je preko vena želuca i jednjaka do vene azygos i vene hemiazygos. Druge kolaterale nastaju između umbilične i epigastričnih vena, povezivanjem hemoroidalnih vena te između organa priljubljenih uz stražnju stijenku trbušne šupljine te lumbalnih vena. 50% bolesnika s cirozom jetre razvije varikozitete jednjaka, a krvarenje iz njih najozbiljnija je komplikacija portalne hipertenzije (13). Krvarenje se manifestira melenom i hematemezom. Zbog gubitka velikog volumena krvi u kratkom vremenu može se razviti hemoragički šok i potencijalno nastupiti letalni ishod. Krvarenje vodi do razvoja posthemoragijske anemije i smanjenja opskrbe tkiva kisikom, što može uzrokovati nekrozu jetre i progresiju bolesti.

Ascites je patološko nakupljanje tekućine u trbušnoj šupljini. Velika većina bolesnika ascites razvije zbog ciroze jetre (85 – 90%). Stvaranje ascitesa je posljedica abnormalnosti bubrežne funkcije, portalne hipertenzije i brojnih promjena cirkulacije. Do nakupljanja tekućine dolazi kada limfni sustav više ne može apsorbirati onoliko tekućine koliko izlazi iz krvotoka. Ascites nastaje zbog retencija natrija i vode te bubrežne vazokonstrikcije. Vjerojatnost da će pacijent s cirozom jetre razviti ascites iznosi 50% kroz 10 godina. Dok bolesnik leži, tekućina se obično nalazi u bočnim predjelima, a dok stoji na nogama, ispod pupka. Ascites se dokazuje dijagnostičkom paracentezom. Kod evakuacije veće količine tekućine (iznad 5 L) indicirana je primjena plazma ekspandera kako ne bi došlo do hemodinamske neravnoteže (14).

Spontani bakterijski peritonitis je infekcija ascitesa bez prisutnosti intraabdominalog izvora infekcije. Mehanizam nastanka obuhvaća prelazak bakterija iz crijeva u mezenterijalne limfne čvorove, smanjenu aktivnost retikuloendotelnog sustava te nedostatnu baktericidnu aktivnost ascitesa. Najčešći uzročnici su gram negativne bakterije, pogotovo *E. coli*. Vrućica je čest nalaz, a ponekad i jedini klinički znak kod bolesnika. Osim toga, peritonitis se može manifestirati abdominalnim bolovima, pogoršanjem bubrežne funkcije te portalnom encefalopatijom. Zlatni standard je dijagnostička paracenteza, a liječenje se provodi antibiotskom terapijom.

Hepatorenalni sindrom je sindrom zatajenja bubrežne funkcije u bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre i portalnom hipertenzijom, bez morfoloških promjena na bubregu. Mehanizam nastanka obuhvaća bubrežnu vazokonstrikciju, posljedičnu hipoperfuziju te sniženje glomerularne filtracije. Hepatorenalni sindrom je karakteriziran retencijom natrija, progresivnom oligurijom te azotemijom. Ascites komprimira donju šuplju venu tako da evakucija ascitesa povećava protok krvi kroz bubreg.

Hepatopulmonalni sindrom je karakteriziran jetrenom bolesti, arterijskom hipoksemijom i dilatacijom plućnih krvnih žila, bez bolesti pluća ili srca. Uzrokuje ga poremećaj ravnoteže sinteze i inaktivacije vazodilatatora i vazokonstriktora u sklopu ciroze jetre. Dolazi do otvaranja arterijsko-venskih anastomoza te nastanka desno-lijevog šanta. Javlja se otežano disanje pri naporu, a poslije i u mirovanju. Osim zaduhe, prisutni su i batićasti prsti i cijanoza. Jedina terapijski učinkovita metoda je transplantacija jetre.

Hipersplenizam je stanje karakterizano povećanom slezenom i posljedičnom citopenijom (anemija, trombocitopenija, leukopenija). Koštana srž je u tom slučaju uredne ili pojačane staničnosti. Hipersplenizam je posljedica kronične kongestije, to jest povećanog tijeka krvi slezenom. Takvo stanje zahtijeva stalnu nadoknadu svih krvnih elemenata.

Hemoragijska dijateza ili koagulopatija je sklonost krvarenju u sklopu ciroze zbog poremećene sinteze faktora koagulacije. Brojni faktori koagulacije, različiti dijelovi sustava fibrinolize te fiziološki inhibitori (antitrombin III, proteini C i S) se sintetiziraju u jetri. Kod ciroze dolazi do smanjenja sinteze proteina, pa tako i gore navedenih faktora. Prvo se snižava faktor VII, a nakon toga faktori IX i X. S obzirom da faktor VII ima kratko poluvrijeme života, on predstavlja najraniji marker koagulacijskih poremećaja. Bolest jetre se tako može manifestirati različitim stupnjevima krvarenja. Krvarenje može biti blagog stupnja (gingivoragija, epistaksa, ekhimoza), umjerenog stupnja (krvarenja na mjestu biopsije, ekskoriacija te tijekom kirurških zahvata) ili teškog stupnja koje dovodi do smrtnog ishoda. Na manjak faktora se može nadovezati i trombocitopenija zbog hipersplenizma, a svi ti uzroci dovode do krvarenja opasnog za život. Za dijagnostiku koagulopatije koristi se protrombinsko vrijeme (PV) te aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV). Liječenje koagulacijskih poremećaja se provodi vitaminom K te svježe smrznutom plazmom (11).

## 1.2. PORTALNA ENCEFALOPATIJA

Portalna encefalopatija označava široki spektar neuroloških i psihijatrijskih abnormalnosti koje su posljedica jetrene bolesti. Uzrok portalne encefalopatije je jetrena bolest i posljedična portalna hipertenzija. Portalna hipertenzija dovodi do stvaranja kolaterala kojima krv iz portalnog krvotoka zaobilazi jetru. Zbog zaobilaženja jetre, neurotoksične tvari iz crijeva izbjegavaju detoksikaciju i dolazi do povišenja njihove koncentracije u krvi.

Najvažniju ulogu u nastanku portalne encefalopatije imaju amonijak, merkaptani, masne kiseline i neke aminokiseline. Osim toga, poremećaju pridonose i hipoglikemija, hipoksemija, elektrolitne promjene te poremećaji acidobazne ravnoteže. U fiziološkim

uvjetima amonijak se u jetri pretvara u ureu koja se većinom izlučuje preko bubrega, a malim dijelom u debelo crijevo. Kod ciroze jetre, zbog teških oštećenja parenhima i portokavalnih anastooza velike količine amonijaka dolaze sistemnim krvotokom u mozak.

Amonijak se veže na alfa ketoglutarnu kiselinu i nastaju glutaminska kiselina i glutamin. Može se reći da amonijak na taj način koristi međuprodukte iz Krebsova ciklusa i smanjuje stvaranje energije u mozgu. Osim toga, amonijak inhibira neuronsku Na-K-ATPazu, mijenja transmembranske gradijente i samim time remeti repolarizaciju neuronskih membrana što dovodi do razvoja encefalopatije. Alkaloza olakšava ulazak amonijaka u mozak. Kisik, glukoza, albumini, natrij, kalij, arginin ili ornitin imaju protektivni učinak tako da manjak tih tvari pojačava encefalopatijski učinak toksičnih tvari. Skeletni mišići ne posjeduju enzime ciklusa uree, ali sadrže glutamin sintetazu pa su važni za metabolizam amonijaka u cirozi (15). Merkaptani također inhibiraju aktivnost Na-K-ATPaze u mozgu i uzrokuju encefalopatiju. Bolesnici koji se nalaze u komi imaju karakterističan slatkast zadah koji potječe od metanetiola (metil-merkaptan).

Masne kiseline kratkih i srednje dugih lanaca, koje se nalaze u povećanoj koncentraciji, pojačavaju encefalopatijske učinke merkaptana i amonijaka tako da istiskuju triptofan iz njegovih veznih mjesta na albuminu. U jetrenim bolestima je svakako smanjena sinteza albumina. Posljedično, povećana količina triptofona povećana sintezu serotonina koji ima ulogu inhibicijskog neurotransmitera.

U nastanku portalne encefalopatije svoju ulogu imaju i aminokiseline metionin, fenilalanin i tirozin. U cirozi, dolazi do povišenja glukagona koji potiče katabolizam u mišićima i otpuštanje aminokiselina za glukoneogenezu. To uzrokuje povišenje koncentracije aminokiselina u plazmi. Metionin se metabolizira u taurin koji uzrokuje promjene u mozgu. Fenilalanin i tirozin u većim količinama u mozgu proizvode lažne neurotransmitere (oktopamin i feniletilamin) koji zamijenjuju prave neurotransmitere u sinapsama. Osim toga, fenilalanin se natječe s tirozinom za tirozinsku hidrolazu, a tiramin s dopaminom za dopaminsku beta oksidazu tako da se smanjuje sinteza normalnih transmitera dopamina i noradrenalina. Portalnoj encefalopatiji još pridonosi i gama-aminomaslačna kiselina (GABA) koju stvaraju neke bakterije iz crijeva, tako da eventualnim zaobilaženjem jetre može sudjelovati u cijelom procesu. Zadnje studije su dokazale aktivaciju mikroglijalnih stanica u mozgu tijekom zatajenja jetre i potvrdile upalni odgovor. Korištenje ibuprofena i indometacina je pokazalo dobar učinak kod pacijenata s blagim stupnjem encefalopatije kod ciroze jetre. Točan mehanizam signalizacije i veze između zatajenja jetre i centralnog upalnog

odgovora se još mora otkriti, ali tu se sigurno krije novo poglavlje u prevenciji i liječenju portalne encefalopatije (16).

Portalna encefalopatija je složeni neuropsihijatrijski sindrom karakteriziran teškim kognitivnim, psihijatrijskim te motornim poremećajima koji su posljedica zatajenja jetre. Razvijanjem zatajenja jetre, kod pacijenata dolazi do razvoja poremećaja sna te promjena osobnosti i raspoloženja. Nakon toga može doći do razvoja anksioznosti i depresije, kao i motornih poremećaja (inkoordinacija i flapping tremor). Pacijenti mogu biti somnolentni, soporozni i kao zadnji stadij, prestaju reagirati na vanjske podražaje te upadaju u komu koja može biti smrtonosna (17).

Kod pacijenata s portalnom encefalopatijom potrebno je odrediti koncentraciju amonijaka u krvi i učiniti CT ili MR kako bi se isključila organska bolest središnjeg živčanog sustava. Indicirani su i psihometrijski testovi (PHES), EEG kod kojeg nalazimo obostrano sinkrono sniženje valne frekvencije i povećanje valne amplitude, te evocirani potencijali. Portalnu encefalopatiju može biti teško dijagnosticirati, pogotovo u ranim stadijima. Nerijetko se krivo i dijagnosticira s obzirom da se diferencijalno dijagnostički može raditi o nizu psihijatrijskih bolesti. Neke od stvari koje mogu pomoći pri diferencijalnoj dijagnozi su: povijest jetrenih bolesti, sniženje valne frekvencije na EEG-u, nemogućnost rješavanja neuropsihijatrijskih testova, asteriksija, neugodan zadah (fetor hepaticus), hiperventilacija, povišene koncentracije amonijaka, poremećaji svijesti (16).

Preporuka je, prije uvođenja terapije, identificirati i ukloniti precipitirajuće čimbenike portalne encefalopatije. Osnovna terapija se sastoji u reguliranju prehrane, primjeni sintetičkih disaharida, antibotika, klizmi te L-ornitina L- aspartata (LOLA).

Smanjenje unosa proteina je individualno. Preporučava se ograničavanje do 70 g/dan. Treba izbjegavati strožu regulaciju s obzirom da može doći do negativne ravnoteže dušika. Minimalni unos ne bi smio biti manji od 40 g/dan. Preporučuju se proteini biljnog podrijetla. Kod određenog broja pacijenata s kroničnom cirozom te ponavljajućim epizodama encefalopatije, malnutricija može biti veći klinički problem nego sama encefalopatija.

Sintetički disaharidi (laktuloza i laktitol) su zlatni standard u terapiji portalne encefalopatije. Bakterije u crijevu pretvaraju laktulozu u kiseline i time zakiseljavaju crijevni sadržaj, što spriječava apsorpciju amonijevog iona. Kiseli okoliš također djeluje nepovoljno na rast bakterija.

Peroralni antibiotici (neomicin, paramomicin, metronidazol, vankomicin, rifaksimin) se također mogu koristiti u liječenju. Oni smanjuju broj bakterija u crijevu i time smanjuju

razinu amonijaka. S obzirom da se smanjuje broj bakterija, smanjuje se aktivnost i ureaze i proteaze, glavnih enzima odgovornih za stvaranje amonijaka.

Klizme su brz i učinkovit način uklanjanja amoniogenih tvari iz debelog crijeva. Indicirane su klizme od jedne do tri litre 20% -tne otopine laktuloze.

Još jedan terapijski pristup koji djeluje preko amonijaka je primjena L – ornitina L-aspartata (LOLA). L- ornitin i L-aspartat su supstrati za glutamat transaminazu. Njihovom primjenom dolazi do povećanja razine glutamata. Posljedično, amonijak se troši za pretvorbu glutamata u glutamin preko glutamin sintetaze.

Krajnji način liječenja portalne encefalopatije, kao i ciroze, je transplantacija jetre. Transplantacijom dolazi do normalizacije razine amonijaka te poboljšanja kognitivnih funkcija pacijenta (11).

# 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Pacijenti s portalnom encefalopatijom su vrlo pacijenti bolesnici koji se hospitaliziraju u odmakloj fazi bolesti kada su već razvijene i brojne druge komplikacije ciroze jetre. Radi se o pacijentima koji su životno ugroženi. Oni zahtijevaju skupu terapiju, kontinuiranu skrb, a često dolazi do recidiva i daljnjih komplikacija. Ciroza jetre, pogotovo etilična, je jako česta na našim prostorima. Cilj ovog istraživanja je prikupiti i analizirati podatke o pacijentima koji su hospitalizirani pod dijagnozom portalne encefalopatije, od osnovnih demografskih podataka, preko laboratorijskih nalaza, kliničkog statusa do liječenja portalne encefalopatije, o čemu će biti najviše riječi.

# 3. MATERIJAL I METODE

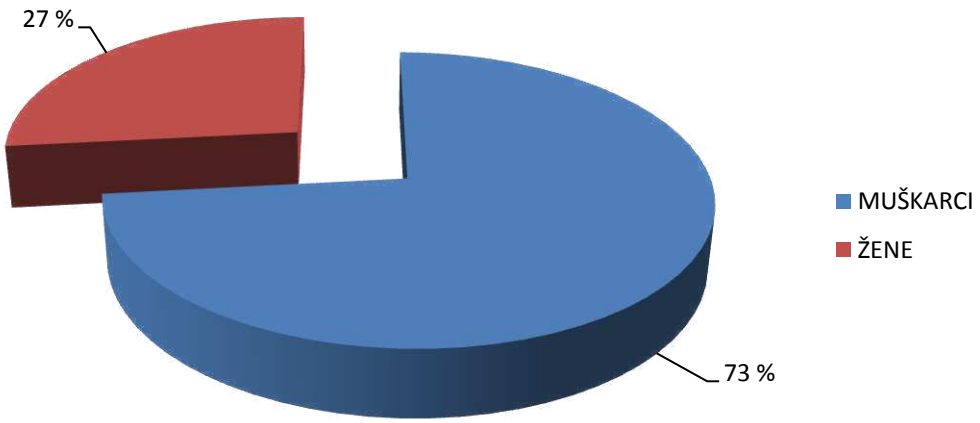
U istraživanje su uključeni svi pacijenti koji su od 2010. do 2014. godine hospitalizirani na Hitnom internom prijemu Kliničkog bolničkog centra Split pod dijagnozom portalne encefalopatije. Pacijenti koji su primljeni s cirozom jetre, a bez dijagnoze encefalopatije, nisu uključeni u istraživanje. Hospitalizirani pacijenti su detaljno obrađeni korištenjem dostupne bolničke dokumentacije. Pri tom su analizirani osnovni demografski podaci (dob, spol), etiologija ciroze i trajanje bolesti, stanje svijesti pri prijemu, prisutnost ascitesa, ikterusa i anemije pri prijemu, terapija na dan hospitalizacije, važniji laboratorijski nalazi na dan hospitalizacije (KKS, elektroliti, GUK, urea, kreatinin, transaminaze, CRP i amonijak), terapija tijekom liječenja, trajanje hospitalizacije, kretanje leukocita, CRP-a i amonijaka, ishod liječenja te terapija po otpustu. Svi anamnestički podaci, kao i podaci dobiveni iz dokumentacije su upisivani u tablice. Obrada podataka je napravljena uz pomoć programa Microsoft Excel.

# 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na uzorku od 60 pacijenata koji su od 2010. do 2014. godine hospitalizirani pod dijagnozom portalne encefalopatije i liječeni u Klinici za unutarnje bolesti, KBC Split. Srednja vrijednost životne dobi pacijenata iznosila je 60,96 godina. Najmlađi hospitalizirani pacijent je imao 24 godine, a najstariji 89. Ukupno je bilo 44 muškaraca (73,33%) i 16 žena (26,66%). Srednja vrijednost trajanja bolesti do prijema je iznosila 7,03 godina.

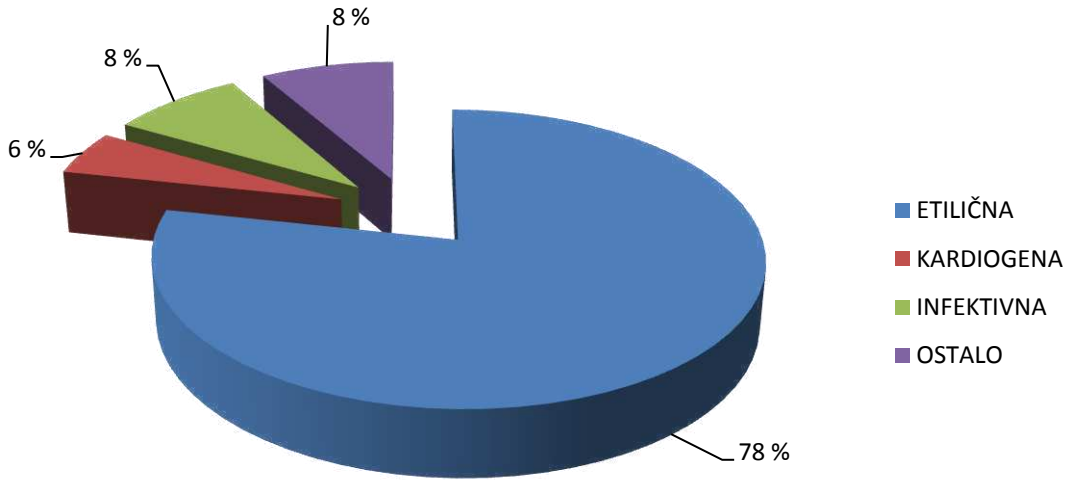
Tablica 1. Demografski podaci, etiologija i trajanje bolesti

| **SPOL** | **DOB (G)** | **ETIOLOGIJA CIROZE** | | | | | **TRAJANJE BOLESTI DO PRIJEMA (G)** | | **UMRLI – DAN HOSPITALI ZACIJE** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ETILIČNA | KARDIO-GENA | INFEKTIV-NA | KRIPTOGENA | PRIMARNA BILIJARNA CIROZA | | | |
| **M (%)** | 44 (73,33) | 60,06 | 37 (84,09) | 2 (4,65) | 2 (4,65) | 3 (6,97) | 0 | 5,72 | 15 (34,88) – 8,73 |
| **Ž (%)** | 16 (26,66) | 61,88 | 10 (62,5) | 1 (5,88) | 3 (27,27) | 0 | 2 (11,76) | 6,72 | 2 (3,33) – 5,5 |
| **Σ (%)** | 60 (100) | 60,96 | 47 (78,33) | 3 (5) | 5 (8,33) | 3 (5) | 2 (3,33) | 7,03 | 17 (28,33) – 8,35 |



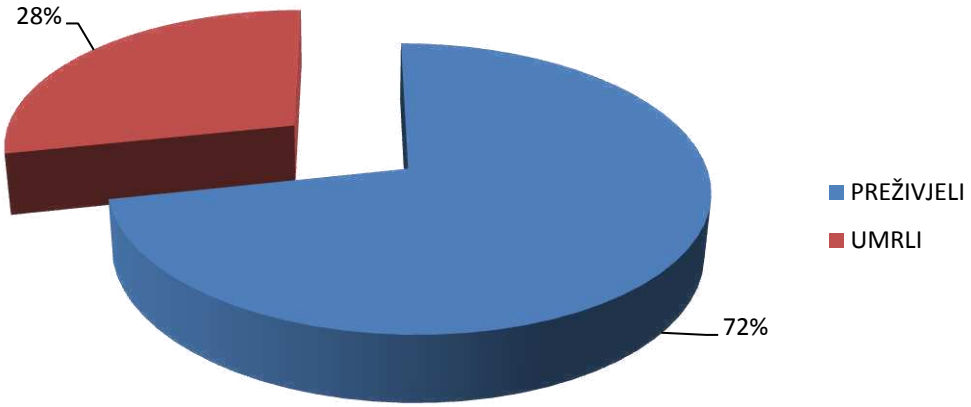

Slika 2. Podjela po spolovima

Najčešći uzrok ciroze jetre u istraživanju je bio alkohol. Etilična etiologija je bila prisutna kod 47 pacijenata (78,33%). Kod 5 pacijenata uzrok je bio hepatitis, 3 ih je razvilo cirozu zbog zatajenja srca, a kod 2 pacijenta u podlozi je bila primarna bilijarna ciroza. Tri pacijenta nisu imala poznati uzrok bolesti (kriptogena ciroza).




Slika 3. Analiza etiologije ciroze

Sedamnaest pacijenata je umrlo (28,33%), od toga 15 muškaraca i 2 žene. U prosjeku su pacijenti umirali nakon 8,35 dana hospitalizacije.



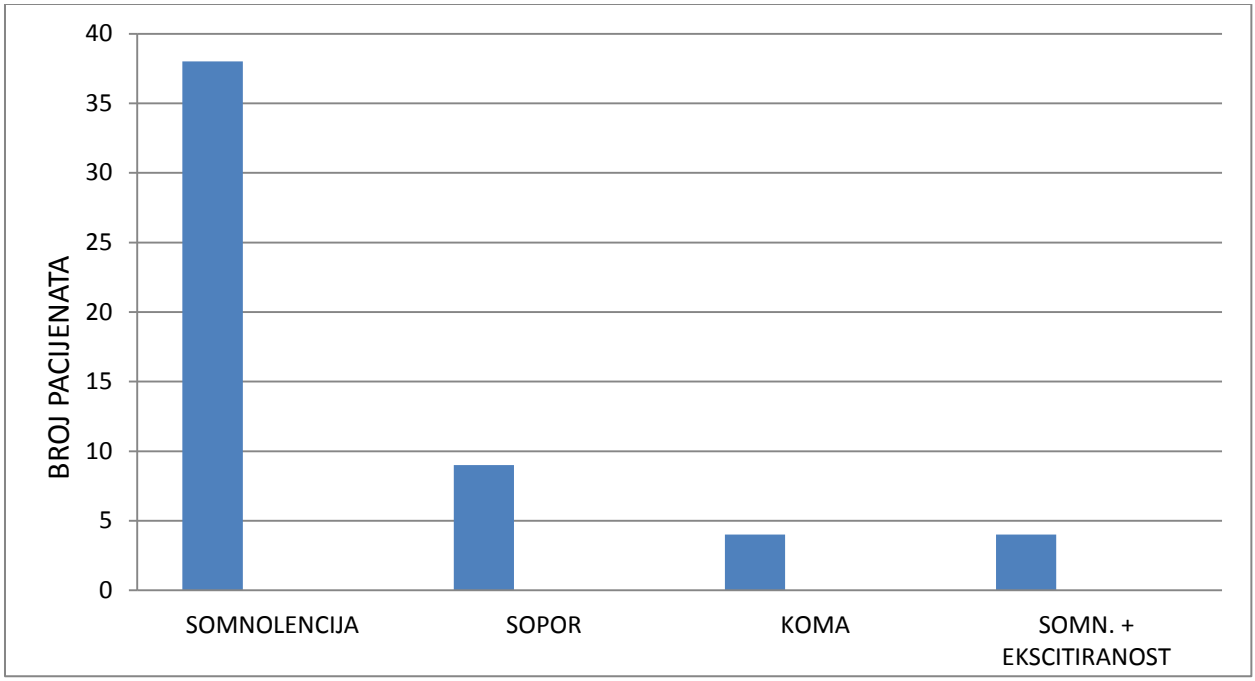

Slika 4. Analiza preživljenja

Tablica 2. Klinička slika pri prijemu

| BROJ PRI PRIJEMU (%) | | | | NEUROLOŠKA SIMPTOMATOLOGIJA | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ASCITES | IKTERUS | ANEMIJA | SOMNO-LENCIJA | SOPOR | KOMA | SOMNOLENCIJA + EKSCITIRANOST | UKU-PNO |
| | 21 (35) | 36 (60) | 10 (16,66) | 38 (69,09) | 9 (16,36) | 4 (7,27) | 4 (7,27) | 55 (91,66) |

U istraživanju kliničke slike pri prijemu, analiziran je postotak pacijenata primljen s ascitesom, ikterusom ili anemijom. Osim toga, s obzirom da je tema ovog istraživanja portalna encefalopatija, posebno je analizirana i neurološka simptomatologija hospitaliziranih. Kod 21 pacijenta pri prijemu se nalazio ascites, kod njih 36 ikterus, 10 ih je imalo anemiju. Kod 5 pacijenata (8,33%) su bila prisutna sva tri analizirana elementa. Dva od 3 analizirana elementa je imalo 13 pacijenata (21,66%).

Pet hospitaliziranih je pri prijemu bilo bez ikakvih neuroloških simptoma. Kod njih 55 je bio prisutan neki od poremećaja svijesti (91,66 %).




Slika 5. Analiza poremećaja svijesti

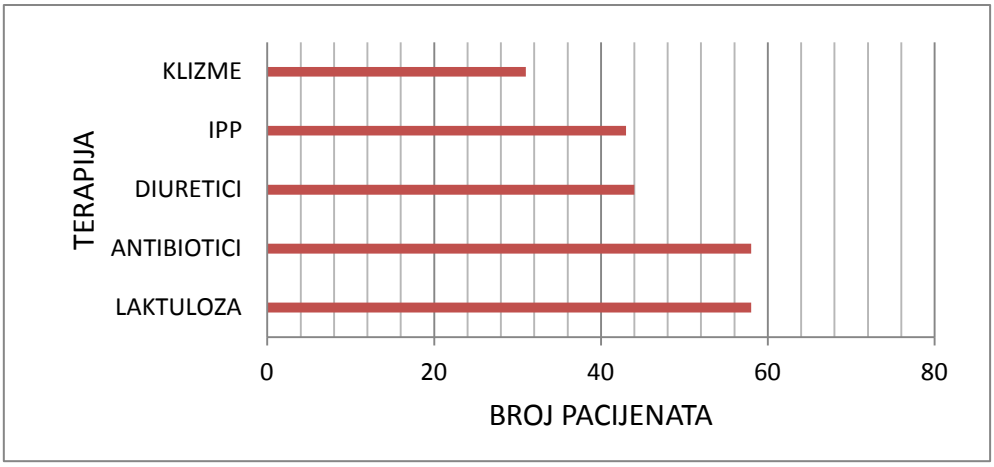
Od svih laboratorijskih nalaza koji su analizirani izdvojeni su vrijednosti hemoglobina, eritrocita, leukocita, trombocita te CRP-a. Srednja vrijednost hemoglobina iznosila je 107,37 g/L. Broj pacijenata kojima je razina hemoglobina bila ispod 90 g/L je iznosio 15 (25,86%). Najniži hemoglobin od svih analiziranih ispitanika je iznosio 49, a najviši 152 g/L. Prosječan broj eritrocita je iznosio 3,41 x $10^{12}$/L. Najniža vrijednost eritrocita je iznosila 1,9, a najviša

5,3 x $10^{12}$/L. Srednja vrijednost broja leukocita je iznosila 6,56 x $10^9$ /L. Broj leukocita je varirao u rasponu od 2,6 do 17,4 x$10^9$ /L. Srednja vrijednost trombocita je iznosila 113,39 x$10^9$ /L (28 – 360 x$10^9$ /L). I na kraju, srednja vrijednost C reaktivnog proteina je iznosila 30,47 mg/L (0,6 – 498 mg/L).

Tablica 3. Laboratorijske vrijednosti

| | | **BROJ PACIJENATA (%)** |
|---|---|---|
| HEMOGLOBIN | SREDNJA VRIJEDNOST | 107,37 |
| | <90 g/L | 15 (25,86) |
| | 90 – 105 g/L | 9 (15,51) |
| | >105 g/L | 35 ( 59,32) |
| ERITROCITI | SREDNJA VRIJEDNOST | 3,41 |
| | <3 x$10^{12}$/L | 15 (25) |
| | 3 – 4 x$10^{12}$/L | 33 (55) |
| | >4 x$10^{12}$/L | 12 (20) |
| LEUKOCITI | SREDNJA VRIJEDNOST | 6,56 |
| | <3 x$10^9$/L | 6 (10) |
| | 3 – 10 x$10^9$/L | 46 (76,66) |
| | 10 – 15 x$10^9$/L | 7 (11,66) |
| | >15 x$10^9$/L | 1 (1,66) |
| TROMBOCITI | SREDNJA VRIJEDNOST | 113,39 |
| | <40 x$10^9$/L | 4 (7,4) |
| | 40 – 100 x$10^9$/L | 24 (44,44) |
| | >100 x$10^9$/L | 26 (48,14) |
| CRP | PROSJEK | 30,47 |
| | <10 mg/L | 25 (45,45) |
| | 10 – 25 mg/L | 19 (34,55) |
| | >25 mg/L | 11 (20) |

Osnovno liječenje portalne encefalopatije čine laktuloza, antibiotici, diuretici, infuzije, klizme, inhibitori protonske pumpe uz ostalu terapiju koja je navedena u Tablici broj 5. Laktuloza je korištena kod 58 ispitanika što čini 96,66%. U istom postotku su davani i antibiotici, od kojih najviše ampicilin, čak kod 53 pacijenta (88,33%). Drugi po redu najčešće korišten antibiotik kod analiziranih pacijenata je ciprofloksacin (13 pacijenata – 21,66 %). Četrdeset četiri pacijenta su primala diuretike (73,33%), a 43 inhibitore protonske pumpe (71,66%). Četrdeset devet pacijenata je primalo infuziju (0.9% NaCl ili 5% glukoza), a 31 je dobio klizmu (51,66%).




Slika 6. Analiza liječenja

Tablica 4. Liječenje

| | VRSTA TERAPIJE | BROJ PACIJENATA (%) |
|---|---|---|
| | LAKTULOZA | 58 (96,66) |
| | INFUZIJE | 49 (81,66) |
| | KLIZMA | 31 (51,66) |
| | KALIJ | 12 (20) |
| DIURETICI | SPIRONOLAKTON | 2 (3,33) |
| | FUROSEMID | 10 (16,66) |
| | SPIRONOLAKTON + FUROSEMID | 32 (53,33) |
| | UKUPNO | 44 (73,33) |
| | INHIBITORI PROTONSKE PUMPE | 43 (71,66) |
| ANTIBIOTICI | AMPICILIN | 53 (88,33) |
| | CEFUROKSIM | 6 (10) |
| | CIPROFLOKSACIN | 13 (21,66) |
| | AMOKSICILIN | 2 (3,33) |
| | CEFTRIAKSON | 2 (3,33) |
| | MEROPENEM | 1 (1,66) |
| | METRONIDAZOL | 1 (1,66) |
| | MOKSIFLOKSACIN | 1 (1,66) |
| | UKUPNO | 58 (96,66) |
| | SEDATIVI | 28 (46,66) |
| | TRANSFUZIJE | 11 (18,33) |
| | PARACENTEZA | 21 (35) |
| | PROPAFENON | 1 (1,66) |
| | INZULIN | 8 (13,33) |
| | VITAMIN K | 7 (11,66) |

Iz Tablice 4. je vidljivo kako je od diuretika najviše puta ordinirana kombinacija spironolaktona i furosemida, kod 32 pacijenta (53,33%). Dvadeset osam pacijenata je dobilo sedative (46,66%), a kod njih 21 je bilo potrebno učiniti paracentezu (35%).

Tablica 5. Ciljano liječenje encefalopatije

| | BROJ PACIJENATA (%) |
|---|---|
| LAKTULOZA | 0 (0) |
| LAKTULOZA + ANTIBIOTICI | 5 (8,33) |
| LAKTULOZA + ANTIBIOTICI + KLIZME | 4 ( 6,66) |
| LAKTULOZA + ANTIBIOTICI + INFUZIJE | 16 (26,66) |
| LAKTULOZA + ANTIBIOTICI + SEDATIVI | 2 (3,33) |
| SVE NAVEDENO | 17 (28,33) |

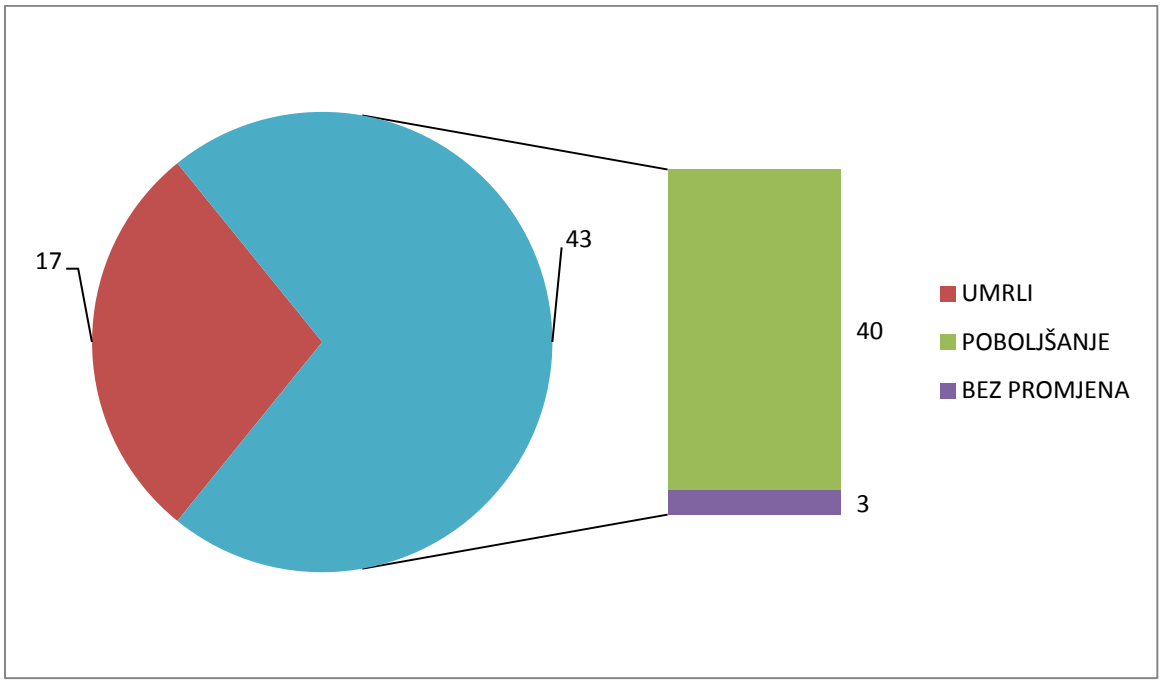
Isključivo laktuloza nije korištena ni u jednog pacijenta. Kombinacija laktuloze i antibiotika je bila terapijski izbor kod 5 pacijenata (8,33%). Šesnaest pacijenata (26,66%) je liječeno kombinacijom laktuloze, antibiotika i infuzija, a 17 pacijenata (28,33%) je primalo laktulozu, antibiotike, klizme, infuzije te sedative zajedno.

Tablica 6. Ishod liječenja

| | | BROJ PACIJENATA |
|---|---|---|
| | PREŽIVJELI | 43 (71,67%) |
| | POBOLJŠANJE | 40 (93,02%) |
| | UMRLI | 17 (28,33%) |
| AMONIJAK | SREDNJA VRIJEDNOST PADA | 56,92 |
| | MINIMALAN PAD | 4,67 |
| | MAKSIMALAN PAD | 241,14 |
| | MEDIJAN | 43,32 |
| LEUKOCITI | SREDNJA VRIJEDNOST PADA | 1,72 |
| | MINIMALAN PAD | 0,2 |
| | MAKSIMALAN PAD | 6,55 |
| | MEDIJAN | 1,2 |
| CRP | SREDNJA VRIJEDNOST PADA | 21,25 |
| | MINIMALAN PAD | 0,5 |
| | MAKSIMALAN PAD | 442,6 |
| | MEDIJAN | 1,8 |

Od 60 ispitanika, 43 su preživjela (71,67%), a 17 ih je umrlo (28,33%). Od 43 pacijenta koji su preživjeli, kod njih 40 stanje se nakon liječenja poboljšalo (93,02%), a trojici je stanje u dokumentaciji označeno kao nepromijenjeno. Srednja vrijednost pada amonijaka je

iznosio 56,92. Najmanja vrijednost amonijaka kod ispitanika je iznosila 33,3 mikromola/L, a najveća 737,2 mikromola/L. Medijan pada amonijaka je iznosio 43,32. Srednja vrijednost pada leukocita je iznosila 1,72, a medijan 1,2. Srednja vrijednost pada C- reaktivnog proteina je iznosila 21,25, a medijan 1,8.

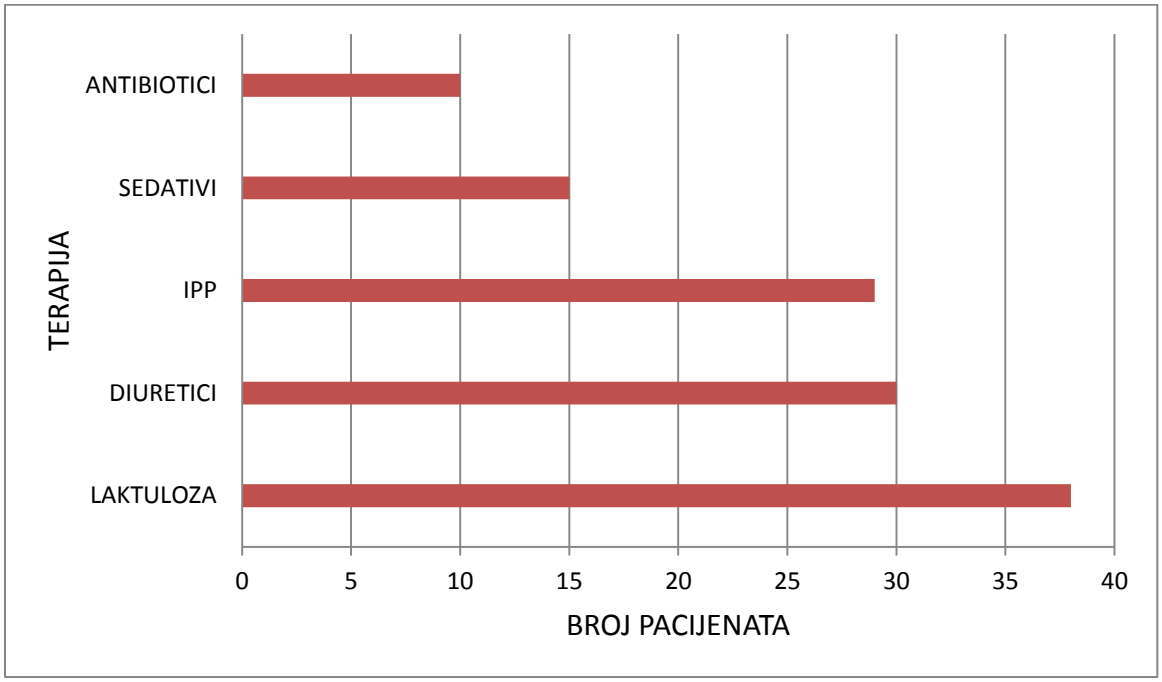



Slika 7. Ishod liječenja

Tablica 7. Terapija pri otpustu

| | | BROJ PACIJENATA (PREŽIVJELI - 43) (%) |
|---|---|---|
| | LAKTULOZA | 38 (88,37) |
| | INHIBITORI PROTONSKE PUMPE | 29 (67,44) |
| | KALIJ | 2 (4,65) |
| | SEDATIVI | 15 (34,88) |
| | INZULIN | 2 (4,65) |
| DIURETICI | SPIRONOLAKTON | 3 (6,97) |
| | FUROSEMID | 5 (11,62) |
| | SPIRONOLAKTON + FUROSEMID | 22 (51,16) |
| | UKUPNO | 30 (69,76) |
| ANTIBIOTICI | AMPICILIN | 4 (9,3) |
| | AMOKSICILIN | 3 (6,97) |
| | CIPROFLOKSACIN | 1 (2,32) |
| | CEFUROKSIM | 1 (2,32) |
| | NORFLOKSACIN | 1 (2,32) |
| | UKUPNO | 10 (23,25) |

Lijekovi koji su najviše propisivani pacijentima pri otpustu su laktuloza, diuretici, inhibitori protonske pumpe te sedativi. Laktuloza je propisivana kod najviše pacijenata – 38 što čini 88,37%. Na drugom mjestu su antibiotici koji su propisivani kod 30 pacijenata (69,76 %). Dvadeset devet pacijenata je pri otpustu dobilo inhibitore protonske pumpe (67,44%).




Slika 8. Terapija pri otpustu

# 5. RASPRAVA

Iz rezultata su vidljive osnovne karakteristike kako ciroze jetre, tako i portalne encefalopatije. Pogađa najčešće muškarce srednje do starije životne dobi, a najčešći uzročnik je alkohol. Ispitanici u ovom istraživanju su u 92% slučajeva imali neki od poremećaja svijesti. Međutim, nijedan nije bio precizno stupnjevan na nekoj od ljestvica za određivanje stupnja portalne encefalopatije. Bez obzira na to, ovdje će se opisati neke od ljestvica i kriterija koji se koriste za određivanje stupnja portalne encefalopatije.

Prije svega, može se koristiti osnovna skala za određivanje stupnja poremećaja svijesti, Glasgow Coma Scale (GCS).

Tablica 8. Glasgow Coma Scale

| | | |
|---|---|---|
| OTVARANJE OČIJU | spontano | 4 |
| | na bol | 3 |
| | na govor | 2 |
| | ne otvara oči | 1 |
| VERBALNI ODGOVOR | orijentirano | 5 |
| | konfuzno | 4 |
| | besmislene riječi | 3 |
| | nerazumljivi zvukovi | 2 |
| | nema odgovora | 1 |
| MOTORNI ODGOVOR | prati naredbe | 6 |
| | lokalizira bolni podražaj | 5 |
| | odmiče se od bolnog podražaja | 4 |
| | dekortikacijski odgovor | 3 |
| | decerebracijski odgovor | 2 |
| | nema odgovora | 1 |
| MAKSIMALNI REZULTAT | | 15 |

Ljestvica koja se puno češće koristi i koja je razvijena specifično za portalnu encefalopatiju je West Haven ljestvica, tj. kriteriji. West Haven kriteriji uključuju razinu poremećaja svijesti, neurološke znakove, EEG abnormalnosti i neurološke simptome (18).

Tablica 9. West Haven kriteriji

| STUPANJ | POREMEĆAJ SVIJESTI | OSOBNOST ili INTELEKT | NEUROLOŠKI ZNAKOVI | EEG ABNORMALNOSTI |
|---|---|---|---|---|
| 0 | / | / | / | / |
| subklinički | uredan | zaboravljivost, konfuzija, agitacija | / | / |
| 1 | poremećaji sna | tremor, apraksija, slabija koordinacija | tremor, apraksija, slabija koordinacija | trifazični valovi (5 ciklusa) |
| 2 | letargija, usporenost | / | asteriksija, dizartrija, ataksija, hipoaktivni refleksi | trifazični valovi (5 ciklusa) |
| 3 | somnolencija, semi – stupor | amnezija, neprimjereno ponašanje | asteriksija, hiperaktivni refleksi, Babinski | trifazični valovi (5 ciklusa) |
| 4 | koma | / | / | delta aktivnost |

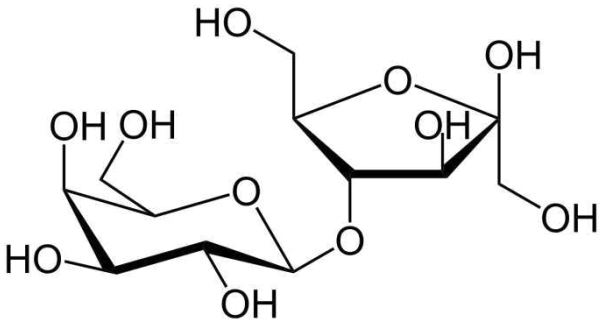
Glasgow skala je korisna u slučaju da su pacijenti u 3. ili 4. stupnju portalne encefalopatije. Stupnjevanje pacijenata s portalnom encefalopatijom je od velikog značaja jer se u tom slučaju može kvantificirati i preciznije odrediti kakav je odgovor na terapiju koja je dana pacijentima. Usprkos tome što su danas dostupne brojne neuroimaging tehnike, kliničke ljestvice i dalje ostaju najbolji način za klasifikaciju bolesti i procjenu uspješnosti terapije (19). Iako su se West Haven kriteriji pokazali dobrim u kliničkoj praksi, pojedini stupnjevi nisu jasno definirani i kvantificirani. Stoga je predložena nova, CHESS ljestvica (20). CHESS ljestvica kombinira West Haven kriterije i Glasgow ljestvicu. Prisutnost ili odsutnost devet kriterija kod CHESS ljestvice može objektivizirati određivanje stupnja bolesti i svesti na minimum utjecaj liječnikove osobne procjene. Samim time, jasnije i točnije bi se odredile

granice stupnjeva portalne encefalopatije. Potrebno je provesti još studija da se dokaže korisnost CHESS ljestvice.

Još jedna ljestvica, točnije algoritam, koji je razvijen za procjenu stupnja portalne encefalopatije je HESA (Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm). HESA koristi modificirane West Haven kriterije te kombinira kliničke pokazatelje s jednostavnim neurofiziološkim testovima. HESA još dodatno proširuje West Haven kriterije. Kako u stupnjevanju portalne encefalopatije nema zlatnog standarda, potrebno je provesti dodatna istraživanja da se dokaže korisnost HESA ljestvice (21). Naravno, ne smije se zaboraviti i zanemariti Child-Pugh ljestvicu koja se koristi kod pacijenata s uznapredovalom bolešću jetre, najčešće cirozom. Kriteriji kod Child-Pugh ljestvice su razina bilirubina i albumina, protrombinsko vrijeme te prisutnost ili odsutnost ascitesa i portalne encefalopatije (22).

Iz Tablice 4. i Slike 6. vidljivo je koji su lijekovi najčešće ordinirani pacijentima i koji, samim time, zauzimaju najvažnije mjesto u liječenju portalne encefalopatije. S obzirom da simptomi i znakovi koji se javljaju kod portalne encefalopatije nisu specifični za nju, prije započinjanja terapije važno je isključiti ostale uzroke (23). Osim toga, važno je identificirati precipitirajuće faktore portalne encefalopatije (gastrointestinalno krvarenje, pretjeran unos proteina, infekcija, elektrolitni disbalans, opstipacija, hipoksija, dehidracija, diuretici, trauma te ostali uzroci). Istraživanja su pokazala da, iako je amonijak povećan kod jetrene insuficijencije, njegova razina ne mora biti povezana sa stupnjem portalne encefalopatije. Liječenje portalne encefalopatije kod akutnog i kroničnog jetrenog zatajenja razlikuje se. Portalna encefalopatija kod akutnog zatajenja jetre brzo progredira i gotovo je uvijek praćena edemom mozga (24). Naravno da se tada ordinira terapija za snižavanje intrakranijalnog tlaka, što nije slučaj kod portalne encefalopatije sa sporijom progresijom (kod kroničnog zatajenja jetre).

Zlatni standard u liječenju predstavlja laktuloza. Laktuloza je sintetizirani šećer (disaharid galakto-fruktoza) i sintetizira se iz laktoze. Ona spada u skupinu osmotskih laksativa.




Slika 9. Struktura laktuloze

Laktuloza kao molekula ne može biti razgrađena enzimima u tankom crijevu te stiže nepromijenjena do debelog crijeva. Na taj način uzrokuje retenciju vode, skraćuje vrijeme prolaska kroz crijevo i djeluje kao laksativ. S obzirom na to, može se davati pacijentima s konstipacijom. Osim toga, u kolonu je razgrađuju specifične bakterije (bifidobakterije) i na taj način dolazi do stvaranja metabolita koji djeluju osmotski i stimuliraju peristaltiku. Bakterije u kolonu laktulozu razgrađuju i na kratkolančane masne kiseline uključujući mliječnu i octenu. Fekalni sadržaj u kolonu se, na taj način, zakiseljuje. Povećana koncentracija $H^+$ iona pogoduje stvaranja $NH_4^+$ iz $NH_3$ te se na taj način smanjuje apsorpcija amonijaka (25). Laktuloza ne utječe na apsorpciju spironolaktona i mogu je koristiti i dijabetičari. Osim laksativnog učinka i spriječavanja apsorpcije amonijaka, laktuloza ima i probiotički učinak (povoljan opći učinak na zdravlje).

Probiotik je supstrat ili hranidbeni element koji je neprobavljiv za organizam domaćina, ali se ipak selektivno metabolizira od strane „dobrih“ bakterija crijevne flore koje promoviraju zdravlje, a na taj način stimulira rast i aktivnost „dobrih“ bakterija. Te bakterije potiču normalan imunološki odgovor, inhibiraju patogene bakterije, ponovno uspostavljaju crijevnu floru nakon antibiotske terapije, stvaraju probavne enzime, pozitivan učinak na proljev povezan s antibioticima te inhibiraju Rota virus. Terapija laktulozom kroz 24 tjedna pokazala se značajno nadmoćnom u snižavanju amonijaka u krvi, psihometričkim testovima, kvaliteti života i prevenciji kliničke portalne encefalopatije u usporedbi s kontrolama.

Kratkotrajno davanje laktuloze ne poboljšava tijek bolesti (26). Početna doza laktuloze kod bolničkog liječenja iznosi 30 – 50 mL tri puta na dan. Dozu održavanja mora se prilagoditi svakome osobno tako da pacijent ima dvije do tri stolice dnevno mekše konzistencije (pH stolice 5 – 5,5). Laktuloza ima veliku ulogu u prevenciji, o čemu će biti riječi poslije. Kako je naglašeno na početku, laktuloza je zlatni standard u liječenju i prevenciji portalne encefalopatije.

Antibiotici također imaju svoje mjesto i ulogu u liječenju portalne encefalopatije. Bakterije u crijevu su zaslužne za stvaranje amonijaka koji se resorbira iz crijeva u krv. Davanjem antibiotika uništavaju se bakterije, a samim time smanjuje se resorpcija amonijaka. Neomicin i metronidazol su se prije puno češće upotrebljavali u liječenju. Međutim, istraživanja su pokazala da neomicin može uzrokovati gubitak sluha i zatajenje bubrega, a metronidazol perifernu neuropatiju uz popratne gastroenterološke smetnje. S druge strane, kao sigurnija i učinkovitija opcija pojavio se neapsorbirajući antibiotik rifaksimin. Djeluje na isti način kao i prethodna dva, međutim uzrokuje puno manje nuspojava od neomicina i metronidazola. Razlog tome je činjenica da mu je postotak apsorpcije manji od 0,4 %. Problem za širu upotrebu predstavlja njegova cijena, no to se može kompenzirati smanjenom stopom hospitalizacije (26).

Do sada je bilo riječi o antibioticima koji se koriste da se prevenira ili liječi portalna encefalopatija djelovanjem na stvaranje amonijaka. Međutim, veliki problem predstavljaju i infekcije koje se često javljaju uz portalnu encefalopatiju, to jest cirozu jetre. Najčešće takve infekcije su spontani bakterijski peritonitis (SBP) i infekcije urinarnog trakta (27). Općenito, bakterijska translokacija igra važnu ulogu u patogenezi brojnih infekcija kod ciroze jetre. Spontani bakterijski peritonitis značajno komplicira kliničku sliku i pridonosi morbiditetu i mortalitetu osoba s cirozom jetre. Lijekovi prvog izbora kod SBP-a se smatraju cefalosporini 2. i 3. generacije (28). Istraživanja su pokazala da su, osim cefalosporina, dobar izbor i amoksicilin s klavulanskom kiselinom, amoksicilin te kinoloni (ciprofloksacin). Iz Tablice 4. vidljivo je da su se po jednakim principima liječili i pacijenti iz ovog istraživanja.

Klizme se često koriste u kliničkoj praksi, što je vidljivo i u ovom istraživanju. One su pogotovo korisne kod pacijenata koji iz nekog razloga ne mogu uzimati oralne laksative. Primjena laktuloze preko klizme je pokazala dobar učinak i smanjenje razine amonijaka u krvi. Ipak, istraživanja su pokazala da, ako se broj stolica može održavati na 2 ili više dnevno, klizma ne pruža dodatnu korist oralnim laksativima i lijekovima za smanjenje amonijaka (29). Klizme s vodom iz slavine nisu pokazale dovoljnu terapijsku učinkovitost. Stoga su indicirane klizme od 1 do 3 litre 20% otopine laktuloze. Preporučeno doziranje laktuloze u klizmi je 300 ml plus 700 ml vode. Pacijent je u Trendelenburgovom položaju i zadržava klizmu 1 sat. U tom položaju povećana je mogućnost pristupa desnom debelom crijevu. Klizma se ponavlja svaka 4 sata. S obzirom da se ovim načinom davanja izbjegava prolazak kroz tanko crijevo, može doći do manje distenzije trbuha.

Važna stvar o kojoj treba voditi računa kod liječenja portalne encefalopatije je ravnoteža tekućina u tijelu i primjena intravenskih otopina. Osamdeset dva % pacijenata u ovom istraživanju je primalo neku vrstu otopine. Cilj mora biti normovolemičko stanje jer i hiperhidracija i hipohidracija mogu biti opasne. Niske razine natrija i kalija u tijelu pogoršavaju portalnu encefalopatija, stoga je nadoknada elektrolita nezaobilazna u liječenju. Najbolji način praćenja hidracije tijela, ukoliko je moguć, je centralni venski tlak. Osim centralnog venskog tlaka, korisno je i mjerenje težine pacijenta. Ključno je i praćenje diureze kao pokazatelja hidracija, ali i eventualno pogoršanja bubrežne funkcije (29).

Infuzije koje su ordinirane pacijentima u ovom istraživanju bile su 0,9% NaCl, 5% glukoza te infuzija otopine humanog albumina. Poremećaji glukoze i lipida su česti u kroničnoj bolesti jetre i samo se pogoršavaju u stresnim reakcijama kod klinički nestabilnih pacijenata. Stoga je važna kontrola glukoze u krvi i njena korekcija, bilo preko infuzija otopina glukoze, bilo preko inzulina. Portalna encefalopatija često može biti precipitirana faktorima koji uzrokuju cirkulatornu disfunkciju, poremećaj elektrolita te oksidativni stres. Primjena albumina bi mogla utjecati na te faktore i poboljšati ishod portalne encefalopatije. Međutim, jedno istraživanje iz 2013. godine je pokazalo da primjena albumina ne poboljšava tijek bolesti, ali kod određene grupe pacijenata može povećati stopu preživljenja (30). Elektrolitni disbalans te poremećaji hidracije u organizmu pogoršavaju tijek bolesti i otežavaju liječenje, stoga je nužno kvalitetno terapijski reagirati.

Ciroza, također, dovodi do manjka vitamina topivih u mastima te raznih minerala i mikronutrijenata. Primjerice, cink je kofaktor u ciklusu ureje i ima svoju ulogu u neurotransmisiji te postoje teorije da i poremećaji cinka utječu na razvoj portalne encefalopatije. Međutim, istraživanje koje je analiziralo učnike uzimanja nadomjestaka cinka (600 mg/dan) nije pokazalo njegovu značajnu korist, iako ga, u slučaju njegova velikog nedostatka, treba nadoknađivati (31). Isto tako, nalazi obdukcije te MR snimke su pokazale nakupljanje mangana u bazalnim ganglijima, što je upućivalo da i mangan ima ulogu u razvoju portalne encefalopatije. Usprkos tomu, ta i daljnja istraživanja nisu pružila dovoljno kumulativnih dokaza da terapijsku strategiju usmjere prema tim faktorima.

Osim farmakološke terapije, potrebno je naglasiti važnost i općih mjera, pogotovo dijetalnih. Pacijenti s cirozom jetre često imaju lošu nutritivnu rezervu zbog anoreksije, loše prehrane, malapsorpcije i općenito promijenjenog metaboličkog stanja. Hospitalizirani pacijenti su često u hipermetaboličkom i hiperkataboličkom stanju koje još može biti kompliciranо gastrointestinalnim krvarenjem te prolongiranom anoreksijom. U uvodu je

spomenuto kako je potrebno ograničiti unos proteina, no ne previše kako ne bi došlo do negativne ravnoteže dušika. Nova istraživanja su pokazala i kako nije potrebno uopće ograničavati unos proteina jer ograničavanje unosa može pogoršati nutritivni status, a ne dovodi do poboljšanja tijeka bolesti (32). Povećanje raspada skeletnih mišića koji sadrže aminokiseline, pridonosi proizvodnji $NH_4^+$ ili $NH_3$ i produžava tijek encefalopatije. Smatra se da pacijenti s cirozom jetre i portalnom encefalopatijom mogu sigurno uzimati 1 do 1,5 g proteina po kilogramu tjelesne mase (33). Unos proteina jedino treba smanjiti u akutnom napadu portalne encefalopatije, kada unos treba ograničiti na 20 grama proteina na dan.

Izvor proteina je jako važan u kontroliranju tijeka bolesti. Pokazalo se da korištenje proteina biljnog porijekla ima povoljniji utjecaj na razvoj bolesti nego korištenje proteina životinjskog porijekla (34). Osim toga, hrana bogata vlaknima povećava brzinu prolaska sadržaja kroz crijevo i snižava pH zbog bakterijske fermentacije. Dodavanja leucina, izoleucina i valina u prehrani (BCAA) nije dovelo do značajnog pada morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata s portalnom encefalopatijom (35). Općenito, pacijenti koji razviju portalnu encefalopatiju moraju početi balansiranu prehranu s proteinima biljnog porijekla i hranom bogatom vlaknima. Neke od namirnica koje su bogate biljnim proteinima su bademi, sojino mlijeko i jaja. Namirnice koje su bogate vlaknima su jabuka, banana, naranča, jagoda, krumpiri, malina.

Nakon otpusta pacijenta s portalnom encefalopatijom iz bolnice, jako je važno prevenirati novo pojavljivanje te komplikacije. Spomenuto je prije kako do svakog razvoja portalne encefalopatije dođe zbog nekog precipitirajućeg čimbenika. Neki od čimbenika su infekcije, gastrointestinalno krvarenje, pretjeran unos proteina, elektrolitni disbalans, dehidracija, opstipacija i ostali spomenuti čimbenici.

Prevencija portalne encefalopatije se može podijeliti na farmakološku terapiju i opće mjere koje bi bilo poželjno da bolesnik provodi. Osnovu prevencije, što se farmakološkog dijela tiče, čini laktuloza u manjim dozama. To je vidljivo i u ovom istraživanju gdje je 89% otpuštenih iz bolnice propisana laktuloza. O ulozi amonijaka u razvoju portalne encefalopatije je bilo dovoljno riječi u uvodu te je zbog toga vidljiva važnost laktuloze u prevenciji portalne encefalopatije. U relativno velikom postotku su ispitanicima pri otpustu propisivani inhibitori protonske pumpe (68%) te diuretici (70%). Inhibitori protonske pumpe su korisni u olakšavanju tegoba pacijentima te smanjenju simptoma koje izaziva hiperaciditet želuca. Na taj način mogu smanjiti i postotak gastrointestinalnog krvarenja koje može biti precipitirajući čimbenik za razvoj portalne encefalopatije. Kod primjene diuretika i benzodiazepina treba biti

pažljiv jer pretjerana upotreba i jednih i drugih može precipitirati portalnu encefalopatiju: diuretici preko izazivanja dehidracije, a benzodiazepini mogu još dodatno pogoršati stanje svijesti. Problem predstavlja činjenica da neki pacijenti mogu biti i agitirani te agresivni uz već postojeći stupanj poremećaja svijesti. U tom slučaju treba dobro odvagnuti korist i štetu od upotrebe benzodiazepina. Opstipacija također predstavlja jedan od značajnijih čimbenika koji mogu izazvati portalnu encefalopatiju. S obzirom da laktuloza ima laksativan učinak, opstipacija će dovesti do portalne encefalopatije samo kod onih pacijenata koji ne uzimaju redovito terapiju.

Što se tiče općih mjera, najviše treba pripaziti na unos proteina. Iako su istraživanja pokazala da se unos proteina ne smije previše ograničiti zbog bilance dušika u tijelu, pretjerani unos proteina može precipitirati razvoj portalne encefalopatije. Bolesnici s cirozom jetre zahtijevaju u prosjeku 1 do 1,5 grama proteina po kg/dan. Važan je izvor proteina. Istraživanja su pokazala da korištenje proteina biljnog porijekla ima povoljniji utjecaj na ishod bolesti nego korištenje proteina životinjskog porijekla. Pacijenti s cirozom jetre moraju imati balansiranu prehranu s proteinima biljnog porijekla te hranu koja je bogata vlaknima kako bi se povećala brzina prolaska sadržaja kroz crijevo i smanjio pH sadržaja u crijevima (33).

# 6. ZAKLJUČAK

Portalna encefalopatija je česta komplikacija ciroze jetre i relativno čest razlog za hospitalizaciju. To je pretežito bolest muškaraca i u većini slučajeva razvija se zbog pretjerane konzumacije alkohola. Prije prijema bolest u prosjeku traje 7 godina, a velika većina ih na prijem dolazi s nekim od poremećaja svijesti. Svi pacijenti su imali povišenu razinu amonijaka, a većina pacijenata je imala i povišenu razinu leukocita i CRP-a. Liječenje je provedeno suvremenim terapijskim principima gdje je, osim farmakološke, važan i opći dio liječenja, pogotovo dijetetske mjere.

Laktuloza je ordinirana gotovo u svih pacijenata što potvrđuje da je ona zlatni standard u liječenju portalne encefalopatije. U istom postotku (96,66) su davani i antibiotici koji, također, zauzimaju važno mjesto u liječenju. Ipak, s obzirom na težinu bolesti i usprkos svim terapijskim postupcima, nerijetko nastupa smrtni ishod (28,33%). Potrebno je i dalje poboljšavati liječenje portalne encefalopatije, a pogotovo unaprijediti prevenciju ciroze jetre. Prije svega mora se obratiti pozornost na prevenciju i liječenje alkoholizma, cijepljenje i zaštitu protiv hepatitisa, pravilnu edukaciju oboljelih te dijagnosticiranje i liječenje komplikacija jetrene ciroze.

# 7. LITERATURA

1. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Probavni sustav. U: Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. Zagreb: Medicinska naklada; 2001.
2. Guyton C.A, Hall E.J. Sekrecijske funkcije probavnog sustava. U: Guyton C.A, Hall E.J. Medicinska fiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
3. Poljak D. Ciroza jetre. Diplomski rad. Medicinski fakultet Split, 2005.
4. WHO/Europe. European HFA Database. April 2014.
5. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. J Clin Invest. 2005 Feb;115(2):209.
6. Ramachandran P, Iredale JP. Liver fibrosis: a bidirectional model of fibrogenesis and resolution. QJM. 2012 Sep;105(9):812.
7. Benyon RC, Iredale JP. Is liver fibrosis reversible? Gut. 2000;46:443-446.
8. Gabele E, Brenner DA, Rippe RA. Liver fibrosis: signals leading to the amplification of the fibrogenic hepatic stellate cell. Front Biosci. 2003 Jan 1;8:d69-77.
9. Williams EJ, Iredale JP. Liver cirrhosis. Postgrad Med J. 1998 Apr;74(870):193.
10. Vucelić B, Hrstić I. Ciroza jetre. U: Vucelić B, i sur. Gastroenterologija i hepatologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2002.
11. Ostojić R. Ciroza jetre i njezine komplikacije. U: Vucelić B, i sur. Interna Medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
12. Heidelbaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and Chronic Liver Failure: Part II. Complications and Treatment. Am Fam Physician. 2006 Sep 1;74(5):767.
13. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. N Engl J Med. 2010;362:823.
14. Bradić I. Poremećaji protoka krvi kroz jetru. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. i sur. Patofiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
15. Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: a central neuroinflammatory disorder? Hepatology. 2011 Apr;53(4):1372.
16. Butterworth RF. Hepatic encephalopathy[Internet]. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. 2004. Dostupno na: http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh27-3/240-246.htm
17. Cash WJ, McConville P, McDermott E, McCormick PA, Callender ME, McDougall NI. Current concepts in the assessment and treatment of hepatic encephalopathy. QJM. 2010 Jan;103(1):9.

18. Poh Z, Chang PEJ. A current review of the diagnostic and treatment strategies of hepatic encephalopathy. Int J Hepatol. 2012;2012:480309.
19. Ortiz M, Cordoba J, Doval E, Jacas C, Pujadas F, Esteban R, Guardia J. Development of a clinical hepatic encephalopathy staging scale. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2007;26:859.
20. Hassanein T, Blei AT, Perry W, Hilsabeck R, Stange J, Larsen FS, Brown RS Jr, Caldwell S, Mcguire B, Nevens F, Fontana R. Performance of the hepatic encephalopathy scoring algorithm in a clinical trial of patients with cirrhosis and severe hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol. 2009 Jun;104(6):1392.
21. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: the model for end-stage liver disease – should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2005;22:1079.
22. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. Hepatology. 2002 Mar;35(3):716.
23. Riordan SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. N Engl J Med. 1997;337:473.
24. Patil DH, Westaby D, Mahida YR, Palmer KR, Rees R, Clark ML, Dawson AM, Silk DB. Comparative modes of action of lactitol and lactulose in the treatment of hepatic encephalopathy. Gut. 1987 Mar;28(3):255.
25. Zeng Z, Li YY. Effects of lactulose treatment on the course of subclinical hepatic encephalopathy. Zhounghua Yi Xue Za Zhi. 2003 Jul 10;83(13):1126.
26. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2010;31:537.
27. Strauss E, Gomes de Sa Ribeiro Mde F. Bacterial infections associated with hepatic encephalopathy: prevalence and outcome. Ann Hepatol. 2003 Jan-Mar;2(1):41.
28. Alaniz C, Regal RE. Spontaneous Bacterial Peritonitis: A review of treatment options. PT. 2009 Apr;34(4):204.

29. Wright G, Chattree A, Jalan R. Management of hepatic encephalopathy. Int J Hepatol. 2011;2011:841407.
30. Simón-Talero M, García-Martínez R, Torrens M, Augustin S, Gómez S, Pereira G, Guevara M, Ginés P, Soriano G, Román E, Sánchez-Delgado J, Ferrer R, Nieto JC, Sunyé P, Fuentes I, Esteban R, Córdoba J. Effects of intravenous albumin in patients with cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy: a randomized double-blind study. J Hepatol. 2013 Dec;59(6):1184.
31. Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, Sabín P, Sanpedro F, Castro F, Esteban R, Guardia J. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. J Hepatol. 2004 Jul;41(1):38.
32. Reding P, Duchateau J, Bataille C. Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy: results of a randomised controlled trial. The Lancet 1984;324:8401.
33. Al Sibae MR, McCguire BM. Current trends in the treatment of hepatic encephalopathy. Ther Clin Risk Manag. 2009;5:617.
34. Bianchi GP, Marchesini G, Fabbri A, Rondelli A, Bugianesi E, Zoli M, Pisi E. Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy. A randomized cross-over comparison. J Intern Med. 1993 May;233(5):385.
35. Gluud C. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy? Hepatology. 1991 Apr;13(4):812.

# 8. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: prikupiti i analizirati sve važne podatke o pacijentima koji su primljeni u bolnicu pod dijagnozom portalne encefalopatije. Analizirati terapijski pristup i usporediti ga sa suvremenim terapijskim principima.

MATERIJAL I METODE: izvršeno je retrospektivno istraživanje u kojoj su izdvojeni svi bolesnici koji su pod dijagnozom portalne encefalopatije primljeni na Kliniku za unutarnje bolesti, KBC Split u razdoblju od 1. siječnja 2010. godine do 31. prosinca 2014. godine. Obrađeni su podaci iz povijesti bolesti o dobi, spolu, etiologiji, laboratorijskim nalazima, liječenju te ishodu liječenja. Korišten je program Microsoft Excel za obradu podataka

REZULTATI: Od 2010. do 2014. hospitalizirano je 60 bolesnika preko hitnog internog prijema s dijagnozom portalne encefalopatije. Kod 78,33% pacijenata uzrok je bio alkohol, 5% ciroza je bilo kardiogene, a 8,33% infektivne etiologije. 35% ih je pri prijemu imalo ascites, 60% ikterus dok ih je 91,66% imalo neki od poremećaja svijesti. Laktuloza i antibiotici su lijekovi koji su ordinirani pacijentima u najvećem postotku (96,66%). Nakon njih dolaze razni oblici infuzija (81,66%), diuretici (73,33%) i inhibitori protonske pumpe (71,66%). Laktuloza nijednom nije korištena sama, nego uvijek u kombinaciji s drugim lijekovima. Srednja vrijednost pada amonijaka je iznosi 56,92, a medijan pada 43,32. Što se tiče CRP-a, srednja vrijednost pada iznosila je 21,25, a medijan pada 1,8. Preživjela su 43 pacijenta (71,67%), a kod njih 40 stanje se poboljšalo (93,02%). Kliničko stanje je ostalo nepromijenjeno kod trojice pacijenata. Pri otpustu, laktuloza je propisana kod 88,37% pacijenata, diuretici kod 69,76 % te inhibitori protonske pumpe kod 67,44 % pacijenata.

ZAKLJUČAK: Istraživanje je pokazalo da je liječenje provedeno suvremenim terapijskim principima koje je osim farmakoloških mjera (laktuloza, antibiotici i ostalo) uključivalo i opće dijetetske mjere (regulacija unosa proteina). Potrebno je i dalje poraditi na prevenciji ciroze i precipitirajućih faktora portalne encefalopatije, kao i na edukaciji pacijenata.

## 9. SUMMARY

**THESIS TITLE: Modern approach to the treatment of portal encephalopathy.**

RESEARCH OBJECTIVE: Gathering and analysis of all relevant information about patients who were hospitalized with the diagnosis of portal encephalopathy. Analysis of the therapeutic measures and comparing them to the modern therapeutical principles.

MATERIAL AND METHODS: A retrospective study has been done in which all the patients who were admitted to Internal Clinic, Clinical Hospital Center Split from 1st of January, 2010. to 31st of December, 2014. with the diagnosis of portal encephalopathy, were segregated. Data from their files (gender, age, ethiology, laboratory results, treatment and the outcome) were analysed. Microsoft Excel was used for data analysis.

RESULTS: From 2010. to 2014. 60 patients were hospitalized with the diagnosis of portal encephalopathy. The cirrhosis was caused by alcohol in 78,33% cases, heart failure 5% and hepatitis in 8,33%. On the day of hospitalisation, 35% of the patients had ascites, 60% had jaundice and 91,66% had a disorder of consciousness. Lactulose and antibiotics were administered in the majority of patients (96,66%). Various intravenous infusions were administered in 81,66% of patients, diuretics 73,33% and proton pump inhibitors 71,66%. Lactulose was never administered alone, but always in the combination with other medications. Average drop of ammonia level was 56,92 and median 43,32. Average drop of CRP level was 21,25 and median 1,8. 43 patients survived (7,67%) and 40 of them had an improvement in their clinical status (93,02%). Clinical status in 3 patients remained unchanged. When being discharged from the hospital, lactulose was prescribed in 88,37% ,diuretics in 69,76% and proton pump inhibitors in 67,44% of patients.

CONCLUSION: Study showed that the treatment that was observed followed modern therapeutical principles. Besides pharmacological therapy (lactulose, antibiotics and other medications) it included general measures, especially dietary ones (protein intake regulation). It is still necessary to work on the prevention of cirrhosis, precipitating factors of portal encephalopathy and the education of patients.

## 10. ŽIVOTOPIS

**IVAN BUDIMIR BEKAN**

**Datum i mjesto rođenja:**

- 24. ožujka 1991. godine u Splitu

**Državljanstvo:**

- hrvatsko

**Adresa stanovanja:**

- Turjaci 200A, 21230 Sinj
  e mail: ivan.bekan@gmail.com

**Obrazovanje:**

- 1997. – 2005. Osnovna škola fra Pavla Vučkovića u Sinju
- 2005. – 2009. Opća gimnazija Dinka Šimunovića u Sinju
- 2009. – 2015. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu – doktor medicine

**Strani jezici:**

- C1 razina engleskog jezika
- B1 razina talijanskog jezika

**Ostale aktivnosti:**

- 2011. – 2015. član Studentskog zbora Medicinskog fakulteta u Splitu
- zamjenik predsjednika Studentskog zbora Medicinskog fakulteta u Splitu u akademskoj godini 2013./2014.
- predsjednik Studentskog zbora Medicinskog fakulteta u Splitu u akademskoj godini 2014./2015.
- član Studentskog zbora Sveučilišta u Splitu u akademskoj godini 2014./2015.
- član Uredništva Glasnika Medicinskog fakulteta u Splitu u akademskoj godini 2014./2015.
- član Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Splitu u akademskoj godini 2014./2015.
- dobitnik Dekanove nagrade za izvrsnost za akademsku godinu 2012./2013.