Promjena kvalitete života bolesnika s cirozom jetre nakon transplantacije

Kunac, Nino

Doctoral thesis / Disertacija

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:680306

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Nino Kunac

Promjena kvalitete života bolesnika s cirozom jetre nakon transplantacije

DISERTACIJA

Zagreb, 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Nino Kunac

Promjena kvalitete života bolesnika s cirozom jetre nakon transplantacije

DISERTACIJA

Zagreb, 2020.

Disertacija je izrađena u Zavodu za gastroenterologiju Kliničke bolnice Merkur, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mentor: prof. dr. sc. Tajana Filipec Kanižaj, dr. med., specijalist internist, subspecijalist gastroenterologije

Su-mentor: prof. dr.sc. Vesna Medved, dr.med., specijalist psihijatar

ZAHVALE

Zahvaljujem svima koji su mi nesebično pomogli, podržavali me i hrabrili prilikom izrade doktorske disertacije.

SADRŽAJ

1. UVOD I SVRHA RADA 1
1.1. Uvodna riječ 1
1.2. Kvaliteta života 1
1.2.1 Upitnici kvalitete života 2
1.3. Ciroza jetre 3
1.4. Transplantacija jetre 6
1.4.1 Komplikacije transplantacije jetre 11
1.5. Promjena kvalitete života nakon transplantacije jetre 14

2. HIPOTEZA 20

3. CILJEVI 21

4. ISPITANICI I METODE 22
4.1. Postupci 22
4.1.1. Child Turcotte Pugh (CTP) i Model for end stage liver disease (MELD) bodovni sustav 22
4.1.2. AntiHBc serološki status donora i indeks rizika donora (DRI) 24
4.1.3. Imunosupresija 24
4.1.4. Komplikacije nakon transplantacije jetre 24
4.1.4.1. Vaskularne komplikacije 24
4.1.4.2. Bilijarne komplikacije 25
4.1.4.3. Infektivne komplikacije 25
4.1.4.4. Akutno stanično odbacivanje presatka jetre 25
4.1.4.5. Recidiv osnovne bolesti 25
4.1.4.6. Šećerna bolest 26
4.1.5. Upitnici kvalitete života 26
4.2. Statistička raščlamba podataka 35
4.3. Etička načela 36

5. REZULTATI 37
5.1. Opća antropometrijska i klinička obilježja svih ispitanika 37

5.2. Podjela ispitanika prema Child-Turcotte-Pugh i Model for end stage liver disease bodovnom sustavu 45
5.2.1. Podjela prema Child-Turcotte-Pugh bodovnom sustavu 45
5.2.2. Podjela prema Model for end stage liver disease bodovnom sustavu 46
5.3. Promjena kvalitete života nakon transplantacije po kategorijama kliničko-laboratorijskih obilježja ispitanika 48
5.4. Utjecaj kliničko-laboratorijskih obilježja ispitanika na kvalitetu života prije i nakon transplantacije jetre 54
5.4.1. Kvaliteta života prije i nakon transplantacije s obzirom na spol 55
5.4.2. Kvaliteta života prije i nakon transplantacije s obzirom na arterijsku hipertenziju 55
5.4.3. Kvaliteta života prije i nakon transplantacije s obzirom na etiličnu cirozu jetre i HCC 56
5.4.4. Kvaliteta života prije i nakon transplantacije s obzirom na CTP bodovni sustav 60
5.4.5. Kvaliteta života prije i nakon transplantacije s obzirom na MELD bodovni sustav 63
5.4.6. Kvaliteta života prije i nakon transplantacije s obzirom na DRI 70
5.4.7. Multivarijatna analiza 72

6. RASPRAVA 76

7. ZAKLJUČAK 83

8. SAŽETAK 84

9. SUMMARY 85

10. POPIS LITERATURE 86

11. ŽIVOTOPIS 103

POPIS OZNAKA I KRATICA

ACR akutno stanično odbacivanje (od eng. *acute cellular rejection*)

antiHBc protutijelo protiv nuklearnog antigena hepatitis B virusa (od eng. *anti hepatitis B core*)

AS anastomotske bilijarne strikture (od eng. *anastomotic stricture*)

AZA azatioprin

CCC kolangiocelularni karcinom (od eng. *cholangiocellular carcinoma*)

CIT vrijeme hladne ishemije (od eng. c*old ischemia time*)

CLDQ eng. Chronic Liver Disease questionnaire

CMV citomegalovirus

CNI inhibitori kalcineurina (od eng. *calcineurin inhibitor*)

CsA ciklosporin

CTP Child-Turcotte-Pugh

DAA direktni antiviralni lijekovi (od eng. *direct acting antiviral*)

DBD donacija nakon moždane smrti (od eng. *donation after brain death*)

DRI indeks rizika donora (od eng. *Donor risk index*)

EBV Epstein- Barr virus

ERCP endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (od eng. *endoscopic retrograde cholangio-pancreatography*)

HAS stenoza hepatične arterije (od eng. *hepatic artery stenosis*)

HAT tromboza hepatične arterije (od eng. *hepatic artery thrombosis*)

HBIG hepatitis B imunoglobulin

HBV hepatitis B virus

HCC hepatocelularni karcinom (od eng. *hepatocellular carcinoma*)

HCV hepatitis C virus

HE hepatalna encefalopatija

HRQOL kvaliteta života vezana uz zdravlje (od eng. *health related quality of life*)

HRS hepatorenalni sindrom

HZJZ Hrvatski zavod za javno zdravstvo

IFN interferon

INR internacionalni normirajući omjer (od eng. *international normalized ratio*)

LDQOL eng. Liver Disease Quality of Life questionnaire

MELD eng. Model for end stage liver disease

MMF mikofenolat-mofetil

MRCP magnetnorezonantna kolangiopankreatografija (od eng. *magnetic retrograde cholangio-pancreatograhy*)

mTOR eng. Mammalian target of rapamycin

NAS neanastomotske bilijarne strikture (od eng. *nonanastomotic stricture*)

NAFLD eng. non-alcholic fatty liver disease

NIDDK eng. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases

NODAT novonastala šećerna bolest nakon transplantacije (eng. *new onset diabetes after transplantation*)

PBC eng. primary biliary cholangitis

PSC eng. primary sclerosing cholangitis

PCR lančana reakcija polimeraze (od eng. *polymerase chain reaction*)

PGD primarna disfunkcija presatka (od eng. *primary graft disfunction*)

pLTQ eng. post-liver transplant quality of life

PTDM poslijetransplantacijska šećerna bolest (od eng. *posttransplantation diabetes mellitus*)

RAI indeks odbacivanja (od eng. *rejection activity index*)

SBP spontani bakterijski peritonitis

SF-36 eng. Short Form-36

SZO Svjetska zdravstvena organizacija (eng. *World Health Organization*, WHO)

Tac takrolimus

TE tranzijentna elastografija

TIPS transjugularni intrahepatični portosistemski šant (od eng. *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*)

TSFQ eng. Transplant symptom frequency questionnaire

SF-36

BP tjelesni bolovi (od eng. *bodily pain*)

GH percepcija općeg zdravlja (od eng. *general health perception*)

MCS zajednička mentalna komponenta zdravlja (od eng. *mental component summary*)

MH psihičko zdravlje (od eng. *mental health*)

PCS zajednička fizička komponenta zdravlja (od eng. *physical component summary*)

PF fizičko funkcioniranje (od eng. *physical functioning*)

RE ograničenja zbog emocionalnih poteškoća (od eng. *role limitation due to emotional problems*)

RP ograničenja zbog fizičkih poteškoća (od eng. *role limitation due to physical problems*)

SF socijalno funkcioniranje (od eng. *social functioning*)

VE vitalnost (od eng. *vitality/energy*)

CLDQ

AC aktivnost (od eng. *activity*)

AS abdominalni simptomi (od eng. *abdominal symptoms*)

EF emocionalna funkcija (od eng. e*motional function*)

FA umor (od eng. *fatigue*)

SS sistemski simptomi (od eng. *systemic symptoms*)

WO zabrinutost (od eng. *worry*)

1. UVOD I SVRHA RADA

1.1. Uvodna riječ

Kao zajednički nazivnik terminalne faze širokog dijapazona kroničnih bolesti jetre, ciroza predstavlja jedan od najzastupljenijih entiteta u hepatologiji. Uspon transplantacije jetre, postupka koji predstavlja spasonosni način liječenja bolesnika s cirozom, obilježio je eru moderne hepatologije. Od vremena prve transplantacije jetre 1967. godine, praktički svi aspekti tog složenog postupka dosegli su zavidnu visoku razinu kvalitete. Poboljšanje kirurških postupaka, učinkovitiji modeli alokacije presadaka, minucioznija priprema bolesnika za zahvat, bolji imunosupresijski protokoli te sustavnije praćenje dugoročnih komplikacija nakon transplantacije, rezultirali su visokim preživljenjem presatka i bolesnika. S obzirom na navedeno, interes istraživača, kliničara, te cjelokupne zajednice, presumjeren je od strogih medicinskih parametara, na evaluiranje promjene kvalitete života bolesnika nakon transplantacije jetre (1-5). Neosporno je da transplantacija jetre spašava život bolesnika s cirozom, no preostaje pitanje koliko se njihova kvaliteta života poslijeoperacijski približava onoj opće populacije, te kolika su očekivanja samih bolesnika s obzirom na njihovo stanje prije transplantacije (1,3,4,6,7,8,9,10). Sam postupak transplantacije, kao i sve radnje u vezi s njim, nameću zajednici veliki financijski i organizacijski teret, što čini još potrebnijim detaljno analizirati sve faktore koji potencijalno mijenjaju sveukupni ishod tog spasonosnog i medicinski kompliciranog zahvata.

1.2. Kvaliteta života

Pojam kvalitete života se od pojavljivanja u medicinskoj literaturi u 60-im godinama prošlog stoljeća pa do danas, čvrsto etablirao u kontekstu praćenja ishoda liječenja. Kvaliteta života je multidimenzionalan koncept s raznolikim definicijama u literaturi, no ipak suštinski označava subjektivno zadovoljstvo životom u cjelini (1-11). Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) ju definira kao percepciju pojedinca o svom položaju u

životu, u kontekstu kulturoloških i vrijednosnih sustava u kojem živi te u odnosu na vlastite ciljeve, očekivanja, standarde i brige (12). Podkategorija kvalitete života je kvaliteta života vezana uz zdravlje (HRQOL), koja sukladno tome označava sveobuhvatno zadovoljstvo pojedinca vlastitim zdravljem (13). Svrsishodnost i potrebu koncepta HRQOL dočarava i definicija SZO, koja kaže da je zdravlje stanje potpunog fizičkog, psihičkog i socijalnog blagostanja, a ne samo odsutstvo bolesti ili slabosti (14). Načelno se smatra da HRQOL uključuje 6 glavnih domena: fizičko zdravlje, psihičko zdravlje, socijalno funkcioniranje, seksualno funkcioniranje, sposobnost izvođenja svakodnevnih aktivnosti te općenito blagostanje (1). Uz objektivne parametre procjene zdravstvenog statusa, subjektivna percepcija pacijenta pretočena u koncept HRQOL stvara potpuniju i precizniju sliku njegovog trenutnog zdravstvenog statusa, te omogućuje strogo individualiziran i učinkovitiji plan liječenja (15). Potreba evaluacije HRQOL je odavno prepoznata i implementirana u dobro strukturiranim i organiziranim zdravstvenim sustavima. Osim što služi kao instrument u neposrednom odlučivanju vezanom za određene terapijske postupke, značajno doprinosi i u stvaranju ekonomskog i legislativnog koncepta zdravstvenog sustava (16). Loša HRQOL pacijenata je povezana s povećanim korištenjem resursa zdravstvenog sustava, povećanim troškovima liječenja, smanjenim zadovoljstvom te oteženom reintegracijom pacijenata u svakodnevni život i položaj u društvu (17).

1.2.1 Upitnici kvalitete života

Upitnici HRQOL se dijele na generičke i specifične. Generički upitnici su sastavljeni od pitanja dovoljno općenitih da mogu evaluirati raznolike populacije, neovisno da li se radi o bolesnim ili zdravim ljudima (18). Koriste se za usporedbu specifične populacije bolesnika s kontrolnom, zdravom populacijom, za procjenu kvalitete života oboljelih od različitih bolesti, te za razlučivanje učinka raznolikih modaliteta liječenja (19). Među najčešće korištenim generičkim upitnicima u svijetu je Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36). Upitnik se sastoji od 36 čestica, grupiranih u osam konceptualnih kategorija, nastalih kao rezultat dva velika empirijska istraživanja, Medical Outcomes study i Health Insurance Experiment. Većina čestica je bazirana na upitnicima

korištenim tijekom 70-ih i 80-ih godina prošlog stoljeća, uključujući General Psychological Well-Being Inventory i Health Perceptions Questionnaire (20). Preveden je i validiran od znanstvenika diljem svijeta, a 2005. godine je verificiran kao valjan i pouzdan upitnik na populaciji u Hrvatskoj (21). Specifični upitnici koriste pitanja vezana uz određenu bolest ili terapijski postupak, te tako upotpunjuju evaluaciju HRQOL generičkim upitnicima. Najčešće korišteni specifični upitnici u evaluaciji populacije kroničnih jetrenih bolesnika su National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Quality of Life questionnaire (NIDDK), Liver Disease Quality of Life questionnaire (LDQOL) te Chronic Liver Disease questionnaire (CLDQ), koji je korišten i u ovom istraživanju (18). CLDQ je upitnik stvoren od grupe autora na čelu sa Z.M. Younossijem, sadrži 29 čestica podijeljenih u 6 domena, koje su reprezentativno izabrane u kontekstu simptoma bolesti jetre (22). Preveden je na više od 30 jezika, te je validiran u studijama diljem svijeta, također na populacijama geografski i jezično bliskima populaciji hrvatskih bolesnika (23-29).

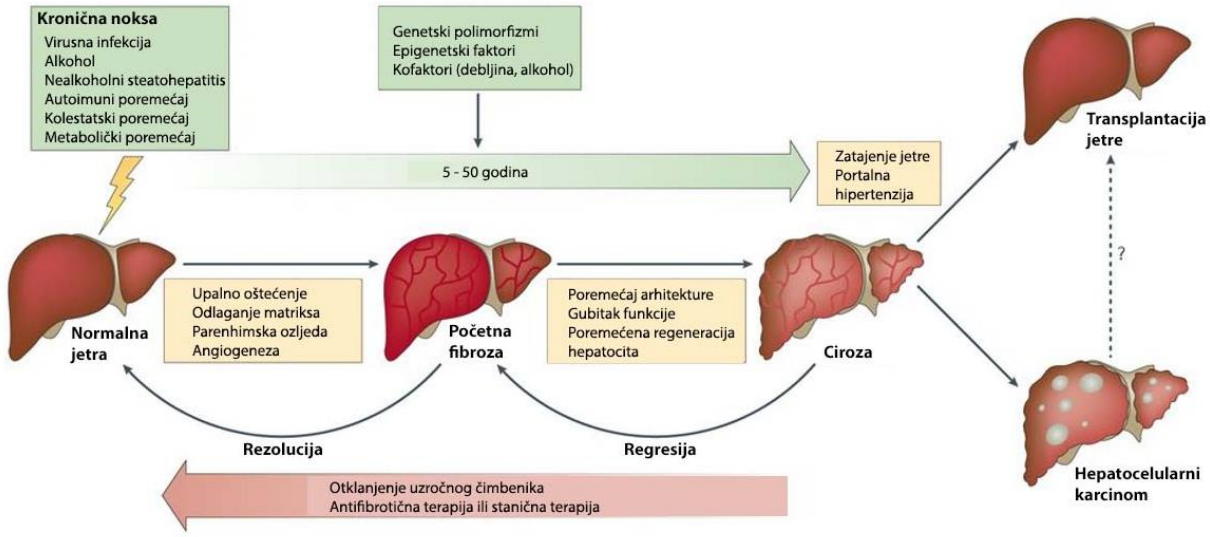
1.3. Ciroza jetre

Ciroza jetre je posljedica različitih kroničnih oštećenja koja dovode do nekroinflamacije s posljedičnom zamjenom jetrenog parenhima vezivom, razvojem regeneratornih nodula i gubitkom funkcije jetre (30,31).

Udio ciroze jetre i njenih komplikacija u sveukupnom morbiditetu i mortalitetu je u stalnom porastu, tako da čini 14. uzrok smrtnosti odrasle populacije u svijetu i čak 4. u centralnoj Europi (32,33). Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) za 2017. godinu, kronične bolesti jetre i ciroza čine 9. uzrok smrtnosti, s udjelom u sveukupnoj smrtnosti od 1,9% (34).

Najčešći etiološki faktori ciroze jetre su konzumacija alkohola, nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD) te kronična infekcija virusom hepatitisa B i C (HBV i HCV), uz nezanemariv udio koji čine autoimune i metaboličke bolesti jetre (35-37).

Ključni patogenetski korak u razvoju ciroze je aktivacija jetrenih stelatnih stanica nekroinflamatornim procesom, s posljedičnom fibrogenezom, remodelacijom vaskulature i poremećajem arhitekture jetre (31) (Slika 1).



Slika 1. Etiopatogeneza ciroze jetre

Modificirano prema: A. Pellicoro i sur. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. Nat Rev Immunol. 2014

Ciroza jetre ima brojne kliničke manifestacije i komplikacije koje su posljedica hepatocelularne disfunkcije, odnosno portalne hipertenzije uslijed povećanog otpora portalnom protoku krvi u jetrenom parenhimu (30). Najvažnije manifestacije portalne hipertenzije su ascites, hipersplenizam te ezofagogastrični varikoziteti, dok su posljedice smanjene hepatocelularne funkcije žutica, poremećaji koagulacije i hipoalbuminemija (38). Hepatalna encefalopatija (HE) nastaje kao posljedica smanjene detoksifikacijske funkcije jetre uz značajan doprinos portosistemskih kolaterala u sklopu portalne hipertenzije (39).

Načelno se ciroza jetre klasificira kao kompenzirana i dekompenzirana, ovisno o komplikacijama kao što su ascites, spontani bakterijski peritonitis (SBP), krvarenje iz varikoziteta jednjaka, HE i žutica. Ciroza jetre je najvažniji etiološki čimbenik hepatocelularnog karcinoma (HCC), koji je peti po učestalosti karcinom u svijetu (40).

Iako je ciroza jetre strogo gledano patohistološka dijagnoza, najčešće ju postavljamo kombinacijom kliničkih i laboratorijskih parametara te slikovnih metoda (30). Povijesno

gledano, biopsija jetre je dugo držala primat kao zlatni standard u dijagnostici ciroze. Manjkavosti biopsije su invazivnost samog postupka i činjenica da evaluacijom bioptata jetre imamo uvid samo u otprilike 1/50 000 dio jetrenog parenhima uz veliku varijabilnost rezultata među ispitivačima (41). U dijagnostici ciroze sve se više koristi kombinacija laboratorijskih parametara uz tranzijentnu elastografiju (TE, Fibroscan ®), koja se temelji na principu analize prolaska ultrazvučnog vala kroz parenhim jetre, koji je tim tvrđi što ima više vezivnog tkiva.

Standardni prognostički sustav za bolesnike s cirozom jetre je Child-Turcotte-Pugh (CTP). CTP klasifikacija uključuje specifične laboratorijske i kliničke parametre te se koristi za procjenu smrtnosti bolesnika sa završnom fazom kronične bolesti jetre, uzimajući u obzir koncentraciju albumina i bilirubina, protrombinsko vrijeme, izraženost ascitesa te stupanj encefalopatije (42).

U skladu s etiološkim čimbenikom ciroze, mjere kao što su apstinencija od alkohola, fizička aktivnost i redukcijska dijeta te antiviralno liječenje u slučaju kroničnog hepatitisa B i C, mogu usporiti progresiju ka dekompenziranom stadiju (43-46). U praćenju bolesnika s cirozom općenito važnu ulogu ima periodičko (6 mjeseci) ehosonografsko praćenje u cilju ranog otkrivanja HCC-a, te endoskopija gornjeg probavnog trakta radi otkrivanja i praćenja varikoziteta jednjaka (47,48).

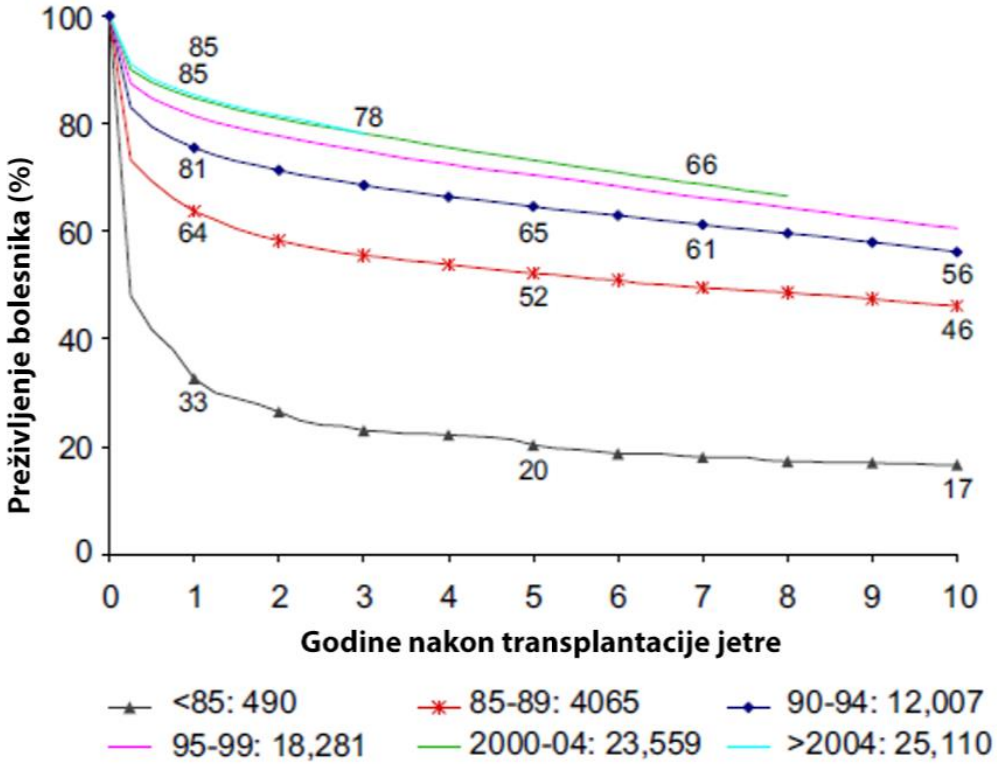
U dekompenziranom stadiju ciroze jetre liječenje predstavlja puno dinamičniji proces, s posebnim naglaskom na pravovremen i minuciozan pristup obzirom na veliku mogućnost nepovratne deterioracije stanja takvih bolesnika. Najčešći vid dekompenzacije ciroze jetre je ascites, gdje terapijski pristup uključuje restrikciju unosa soli i farmakoterapiju diureticima, te paracentezu kod bolesnika s napetim ascitesom („tens ascites“) (49,50). Jedna od najmalicioznijih manifestacija portalne hipertenzije su ezofagogastrični varikoziteti, krvarenje iz kojih rezultira visokim ranim mortalitetom do čak 20% (51). U profilaksi krvarenja iz varikoziteta koriste se neselektivni beta blokatori i/ili endoskopska ligacija, dok se kod krvarenja iz varikoziteta nakon inicijalne hemodinamske stabilizacije primjenjuje vazoaktivna terapija analozima somatostatina i vazopresina uz endoskopsku ligaciju (52,53). Praktički nezaobilazan poremećaj kod bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre je HE. S ciljem smanjenja koncentracije amonijaka u krvi koristi se laktuloza, L-ornitin L aspartat te antibiotik rifaksimin (54). Kao posljedica poremećaja sistemske hemodinamike i ravnoteže endogenih

vazoaktivnih supstanci nastaje hepatorenalni sindrom (HRS), reverzibilan i za dekompenziranu cirozu karakterističan poremećaj bubrežne funkcije. Standardno liječenje uključuje vazokonstriktornu (terlipresin, noradrenalin) te parenteralnu terapiju albuminima (50).

Kod evaluacije bolesnika s bilo kojim vidom dekompenzacije ključno je pravovremeno razmišljati o transplantaciji jetre. Unatoč svim spomenutim mjerama liječenja kod takvih bolesnika, čak i uz privremeno poboljšanje, bez transplantacije najčešće dolazi u kratkom periodu do smrtnog ishoda.

1.4. Transplantacija jetre

Eksponencijalni porast broja transplantacija jetre u Europi 80-ih i 90-ih godina prošlog stoljeća, zadnjih 10-ak godina je dosegao plato sa oko 5500 transplantacija godišnje. Eurotransplant je organizacija koja se bavi sveukupnom koordinacijom transplantacije solidnih organa te obuhvaća 8 zemalja srednje i jugoistočne Europe, među kojima je i Hrvatska. S obzirom na cjelokupnu visoku kvalitetu svih parametara transplantacijskog postupka, zadnjih godina bilježi se izvrsno preživljenje bolesnika, nakon 1 godinu od oko 90%, a nakon 5 godina oko 75% (55) (Slika 2).



Slika 2. Preživljenje bolesnika u ovisnosti o godini transplantacije jetre

Modificirano prema: Adam R i sur. (55)

Transplantacija je indicirana kod bolesnika s različitim oblicima zatajenja jetre, bilo onih s akutnim zatajenjem, odnosno onih s dekompenziranom cirozom. Također, postoji indikacija kod bolesnika s HCC-om koji zadovoljavaju stroge kriterije, te rjeđe kod bolesnika s kolangiocelularnim karcinomom (CCC) i hemangioendoteliomom (56-58). Najveći udio transplantiranih bolesnika (oko 75 %) su oni s dekompenziranom cirozom jetre, od čega su najčešće etiologije alkoholna te virusni hepatitisi (HCV i HBV), uz manji postotak koji čine autoimune i genetske bolesti jetre (59). Kada govorimo o transplantaciji jetre kod malignih bolesti, primarnu i većinsku ulogu zauzima HCC (60). Kamen temeljac za izbor bolesnika s HCC-om za transplantaciju su Milanski kriteriji, koji indikaciju definiraju po strogo određenom pravilu o broju, veličini lezija te odsutstvu ekstrahepatalne diseminacije (56).

U apsolutne kontraindikacije za transplantaciju spadaju aktivna konzumacija alkohola i nedozvoljenih supstanci, nekontrolirana sistemska infekcija te teške kardiovaskularne, pulmološke i neurološke bolesti (61).

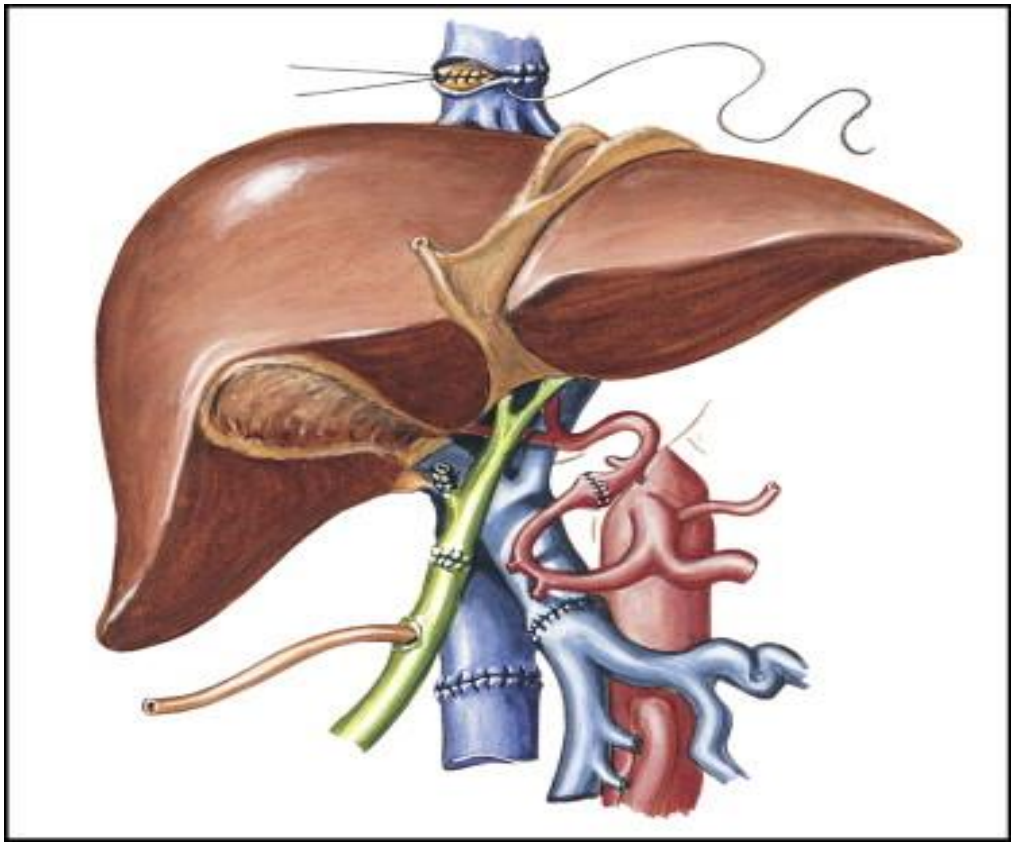
Određivanje prioriteta bolesnika na listi za transplantaciju jetre temelji se na prognostičkom modelu MELD (model for end stage liver disease), koji je osmišljen za kratkoročnu predikciju preživljenja bolesnika s gastrointestinalnim krvarenjem nakon postavljanja transjugularnog intrahepatičnog portosistemskog šanta (TIPS). Za izračun MELD-a koristi se formula s vrijednostima koncentracije bilirubina i kreatinina u krvi te vrijednosti internacionalnog normirajućeg omjera (INR) (62,63). Načelno se uzima MELD skor od ≥15 kao granica za stavljanje bolesnika na listu za transplantaciju, s obzirom da ispod tog skora preživljenje nakon transplantacije načelno nije bolje od onog bez nje (64).

Transplantacija jetre je iznimno složen postupak, kako u strogo kirurškom smislu, tako i u smislu doživotne izloženosti bolesnika različitim zdravstvenim rizicima, te je stoga od velike važnosti detaljna i sistematska evaluacija prije zahvata. Uz procjenu kardiovaskularnog i respiratornog sustava, od iznimne važnosti je i detaljna evaluacija bubrežne funkcije, prvenstveno u kontekstu HRS-a te odabira bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti kod kojih bi eventualno bila indicirana simultana transplantacija jetre i bubrega (65-67). Uz analizu vitalnih organskih sustava, prioritet u obradi bolesnika prije transplantacije je i probir na malignu bolest (59).

Kada govorimo o donorstvu organa, temeljna je podjela na umrle i živuće donore. Transplantacija unutar Eurotransplanta je većinom bazirana na umrlim donorima, i to onima nakon moždane smrti (DBD) (59). S ciljem kvantificiranja utjecaja relevantnih karakteristika donora na preživljenje presatka, razvijen je indeks rizika donora (Donor risk index, DRI). Karakteristike donora koje negativno utječu na preživljenje presatka su: dob >50 godina, ne-bijela rasa, cerebrovaskularni uzrok smrti te donacija nakon cirkulatorne smrti, parcijalna transplantacija jetre („split liver“), manja visina donora, zemljopisno udaljeniji donor te sukladno tome duže vrijeme hladne ishemije (68). Vrijeme hladne ishemije (CIT) označava vrijeme između klemanja aorte donora do prve anastomoze kod primatelja, te se u tom periodu presadak čuva u hladnoj prezervacijskoj otopini (69). U Europi je 10-15% donora pozitivno na protutijelo protiv nuklearnog antigena (antiHBc) HBV-a, te je kod primatelja takvih organa s obzirom na

imunosupresiju nakon transplantacije značajno povišen rizik de novo hepatitis B infekcije. (70) Ovisno o serostatusu primatelja indicirana je antiviralna terapija, najčešće analozima nukleot(z)ida (71,72).

U Europi i SAD-u najčešći oblik transplantacije jetre je takozvana standardna transplantacija, gdje se primatelju implantira cijeli jetreni presadak (73). Manje korištena vrsta transplantacije je takozvana „split-liver“ transplantacija, gdje se najčešće IV. do VIII. segment donorske jetre implantira odraslom primatelju, a II. I III. djetetu (74). Donorska jetra se implantira na lokaciju istovjetnu mjestu odstranjenje primateljeve jetre (ortotopična transplantacija), te se u većini slučajeva koristi takozvana „piggy-back“ tehnika, kod koje se suprahepatična donorska donja šuplja vena spaja na mjesto spoja tri hepatalne vene primatelja (75). U vaskularne anastomoze spada i ona portalne vene, te kao najdelikatnija ona gdje se spaja donorska i primateljeva hepatična arterija (76,77). Dvije vrste bilijarnih anastomoza su termino-terminalna anastomoza glavnog žučovoda te Roux-en-Y hepatikojejunostomija (Slika 3). Termino/terminalna bilijarna anastomoza je najčešće korištena u transplantaciji jetre s obzirom da je kirurški manje zahtijevna i da je fiziološka, te samim time sprječava ascenziju crijevnog sadržaja i razvoj kolangitisa te omogućuje endoskopski bilijarni pristup nakon transplantacije (78).



Slika 3. Ortotopična transplantacija jetre

Modificirano prema: Vilarinho i sur. Liver Transplantation: From Inception to Clinical Practice. 2012.

*Legenda: Donorska jetra nakon transplantacije u primatelja. Anastomoze su napravljene između nativne i donorske hepatične arterije (crvena boja), portalne vene (svijetlo plava boja), donje šuplje vene (tamno plava boja) i glavnog žučovoda (zelena boja).

Specifični aspekt poslijetransplantacijskog liječenja primatelja jetre je imunosupresivna terapija. Jetra se smatra imunoprivilegiranim organom, te primatelji jetre načelno zahtijevaju nižu razinu imunosupresije u usporedbi s primateljima ostalih solidnih organa (79). Načelno se imunosupresija dijeli na indukcijsku i održavajuću. Indukcijska imunosupresija je intenzivnija, koristi se u ranom perioperativnom periodu te je uglavnom bazirana na kortikosteroidima (80). Indukcijska terapije koristi se zajedno s održavajućim imunosupresivima, s ciljem izbjegavanja epizoda akutnog staničnog odbacivanja (81,82).

Kamen temeljac održavajuće imunosupresije su inhibitori kalcineurinskih receptora (CNI), ciklosporin (CsA) i takrolimus (Tac) (83). Uz CNI standardno se koristi i jedan od antimetabolita, azatioprin (AZA) ili mikofenolat-mofetil (MMF), s tim da je u zadnje vrijeme MMF najviše korišten (84). U literaturi postoji sve više studija o korištenju mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitora, imunosupresiva koji se najčešće koristi zajedno s CNI-ima (85). Njihova primjena je primarno uvjetovana dugoročno boljom bubrežnom funkcijom primatelja, u usporedbi s onima na imunosupresiji samo s CNI-ima (86). S obzirom na dokazani antitumorski učinak mTOR inhibitora, sve se više istražuje njihova uloga u prevenciji poslijetransplantacijskih malignih bolesti (87).

1.4.1 Komplikacije transplantacije jetre

Komplikacije nakon transplantacije jetre variraju ovisno o vremenu proteklom od samog operativnog zahvata. U perioperativnom i ranom poslijetransplantacijskom periodu kirurške komplikacije i infekcije su najčešći uzroci morbiditeta i mortaliteta bolesnika, dok u kasnijem periodu najveći problem čine kardiovaskularne bolesti i maligni tumori (88,89).

Perioperativna komplikacija s izrazito lošom prognozom i visokim mortalitetom je primarna disfunkcija presatka (PGD). Iako etiološki nedovoljno definirana, smatra se da je ishemijsko-reperfuzijska ozljeda glavni mehanizam nastanka (90). Ključna je minuciozna procjena bolesnika s PGD i postavljanje indikacije za visoko urgentnom retransplantacijom u slučajevima bez kliničkog poboljšanja u prvih 48 sati, s obzirom da nakon tog perioda najčešće nastupa multiorgansko zatajenje ireverzibilno na sve modalitete liječenja (91).

Strogo kirurške komplikacije u perioperativnom periodu su krvarenja te vaskularne i bilijarne komplikacije. Vaskularne komplikacije su rijetke, no iznimno značajne, s obzirom da često rezultiraju gubitkom presatka te visokim moralitetom primatelja. Od arterijskih komplikacija najčešće su tromboza (HAT) i stenoza hepatične arterije (HAS) (92). U slučaju kada se javlja u prvih nekoliko tjedana nakon transplantacije, HAT se najčešće očituje teškom nekrozom bilijarnog trakta, septičkim urušajem te visokim mortalitetom ako se pravovremeno ne učini retransplantacija (93). Ako do HAT-a dođe

u kasnijem poslijetransplantacijskom periodu, najčešće se manifestira povišenim jetrenim enzimima, odnosno rekurentnim kolangitisima uslijed striktura bilijarnog trakta, dok se HAS načešće manifestira povišenjem jetrenih enzima, te rjeđe kao teška disfunkcija i gubitak presatka (94,95). Terapijske opcije uključuju interventno-radiološke procedure (angioplastika s postavljanjem stenta), kiruršku revaskularizaciju te retransplantaciju (96,97). Venske komplikacije su puno manje učestale od arterijskih, te su među njima najzastupljenije tromboza i stenoza portalne vene, koje se u ranom poslijetransplantacijskom periodu često očituju teškom disfunkcijom i gubitkom presatka, dok se u kasnijem periodu manifestiraju sekvelama portalne hipertenzije (98). Među najčešćim komplikacijama nakon transplantacije jetre su one bilijarnog sustava. Posebno se ističu bilijarne strikture koje se dijele na one anastomotskog (AS) i neanastomotskog tipa (NAS) (99). Klinički se bolesnici s AS prezentiraju opstruktivnim ikterusom, febrilitetom te bolovima u trbuhu, uz nalaz dilatacije bilijarnog stabla slikovnim metodama. U slučaju klinički značajne stenoze termino-terminalne bilijarne anastomoze, najčešće se provodi endoskopska intervencija, s uspjehom u oko 75% slučajeva, dok se u slučaju hepatikojejunostome može pokušati s perkutanom dilatacijom, odnosno ostaje izbor kirurške rekonstrukcije (100). NAS se zovu i ishemijske strikture, s obzirom da se najčešće dovode u vezu sa smetnjama protoka u hepatičnoj arteriji (101). Klinički se manifestiraju kolestatskim profilom jetrenih enzima, odnosno opstruktivnim ikterusom s dilatacijom bilijarnog stabla te stvaranjem odljevnih konkremenata (102). U slučaju NAS uzrokovanih trombozom hepatične arterije u ranom poslijetransplantacijskom periodu, provodi se revaskularizacija odnosno retransplantacija. Kod NAS koje nisu uzrokovane poremećajima u arterijskom protoku, prvotno se provode endoskopske ili perkutane metode uspostave bilijarne drenaže, uz napomenu da se uspjeh postiže najčešće samo kod ekstrahepatalne lokalizacije promjena (103).

U eri visoko potentnih imunosupresiva, odbacivanje presatka jetre sve više gubi na značaju s aspekta preživljenja presatka i primatelja. Dijeli se na hiperakutno koje je posredovano protutijelima i komplementom, akutno stanično odbacivanje (ACR) i kronično odbacivanje, koje je multifaktorijalno te do sada ne u potpunosti etiološki razjašnjeno (104). ACR se javlja u oko 10-30% primatelja, najčešće unutar prva 3 mjeseca nakon transplantacije. Manifestira se povišenjem jetrenih enzima i/ili

bilirubina, a definitivna dijagoza se postavlja patohistološkom analizom bioptata jetre (105). Na terapiju bolusima kortikosteroida, odnosno uz povišenje imunosupresije, najčešće se prati dobar klinički odgovor, bez dugoročnih posljedica na preživljenje presatka i primatelja (106).

U slučaju HCV viremije prije transplantacije, praktički kod svih bolesnika nastupa recidiv poslije transplantacije (107). Iako još uvijek značajan poslijetransplantacijski problem, recidiv kroničnog hepatitisa C je uvođenjem novih DAA te protokola liječenja bez IFN postao sve rjeđa, te uspješno rješiva komplikacija, s čime je izbjegnut rizik gubitka presatka te potreba za retransplantacijom (108). Primjenom hepatitis B imunoglobulina (HBIG) u anhepatalnoj fazi, te kombinacijom u poslijetransplantacijskom periodu s terapijom nukleot(z)idnim analozima, problem recidiva kroničnog hepatitisa B je u modernoj transplantacijskoj hepatologiji marginaliziran (109).

Kroz cijeli poslijetransplantacijski period, infekcije predstavljaju jednu od najčešćih komplikacija primatelja jetre. Osim klasičnih infektivnih žarišta, kao što je dišni i urinarni sustav, karakteristične su infekcije postoperativne rane te apscesi hepatobilijarnog sustava (110). Nakon neposrednog periorerativnog razdoblja, pa do oko 6 mjeseci nakon transplantacije, imunosupresivna terapija preostaje kao najvažniji predisponirajući faktor za infekcije kod primatelja. Najčešće su to primoinfekcije ili reaktivacije latentnih virusnih infekcija (CMV, EBV, HBV), odnosno infekcije oportunističkim mikroorganizmima kao što je Pneumocystis jiroveci, Aspergillus, Cryptococcus (111,112). CMV je najčešće izolirani mikroorganizam kod primatelja jetre, te se očituje dijapazonom od asimptomatske infekcije, do febriliteta s citopenijama, te u najtežem slučaju kao invazivna bolest, s predilekcijom na jetru, pluća, gastrointestinalni trakt, bubreg i mrežnicu. Najvažniji faktor rizika predstavlja situacija u kojoj je donor CMV seropozitivan, a primatelj seronegativan. Načelno se u većini centara provodi univerzalna CMV profilaksa, gdje primatelji primaju valganciklovir 900 mg kroz 100 dana od transplantacije (112).

Dugoročno su komplikacije nakon transplantacije jetre većinom vezane uz imunosupresivnu terapiju (10,113). Nefrotoksičnost kalcineurinskih inhibitora je učestali problem, kako u ranom perioperativnom razdoblju, tako i u kasnijem periodu nakon transplantacije, gdje dolazi do razvoja ireverzibilnih oštećenja bubrega. U

slučajevima blagog oštećenja bubrežne funkcije najčešće se provodi smanjenje doze CNI, na što se načelno prati zadovoljavajući oporavak glomerularne filtracije (114). Prevalencija arterijske hipertenzije kod primatelja jetre je 50-70%, s renalnom vazokonstrikcijom uslijed terapije CNI-ima kao dominantnim etiološkim faktorom. Kao prvi terapijski izbor najčešće se koriste blokatori kalcijevih kanala (115). Procjenjuje se da oko 9-35% primatelja jetre razvije poslijetransplantacijsku šećernu bolest (PTDM), što je također dominantno povezano s kortikosteroidnom i terapijom CNI-ima. Osim kardiovaskularnih i bubrežnih komplikacija, šećerna bolest dovodi do kraćeg preživljenja presatka te sveukupno veće smrtnosti primatelja jetre (116,117). Jedna od komplikacija CNI-a je i neurotoksičnost, za koju se kao etiološki faktori spominju ozljeda moždane mikrovaskulature te poremećaj centralnog simpatičkog odgovora (118). Najčešće se manifestira tremorom, glavoboljom i nesanicom, te je u većini slučajeva reverzibilna (119). Rizik za razvoj novotvorina je kod primatelja jetre 2 do 4 puta veći nego u općoj populaciji, tako da 10 godina nakon transplantacije 30% uzroka smrtnosti otpada na maligne bolesti (120).

1.5. Promjena kvalitete života nakon transplantacije jetre

Većina studija kvalitete života provedena je na populacijama bolesnika SAD-a i razvijenih zemalja zapadne Europe, te na sociodemografski i klinički heterogenoj populaciji bolesnika s cirozom jetre, što ostavlja mnogo prostora za analizu i definitivne i opće prihvaćene zaključke o promjeni kvalitete života nakon transplantacije jetre. Otkrivanjem povezanosti i jačine utjecaja pojedinih faktora na poslijetransplantacijsku kvalitetu života, mnoge studije pokušale su dati odgovor na situacije u kojima bi se pravovremenim intervencijama mogle spriječiti komplikacije tog medicinski zahtjevnog postupka.

Evaluacija HRQOL još uvijek nije implementirana u standardne protokole prije i nakon transplantacije jetre. Određivanje prioriteta bolesnika na listi za transplantaciju, te kontrole nakon transplantacije u obzir uzimaju prvenstveno kliničke i laboratorijske parametre koji ne stvaraju kompletnu sliku bolesnikovih potreba i ne otkrivaju sve nedostatke koji potencijalno zahtijevaju intervenciju (121).

U sustavnu evaluaciju HRQOL za sada nisu ušli upitnici koji bi omogućili preciznu i pouzdanu procjenu bolesnika nakon transplantacije jetre (1,2,4,18). Kao što je već spomenuto, za evaluaciju HRQOL prije i nakon transplantacije od generičkih upitnika se najčešće koristi SF-36, a od specifičnih LDQOL, CLDQ i NIDDK (18). Iako korišteni i validirani u mnogobrojnim studijama, ti upitnici ne pokrivaju aspekte specifične za populaciju bolesnika nakon transplantacije jetre. Njihova nedovoljna senzitivnost prvenstveno se odnosi na evaluaciju utjecaja nuspojava imunosupresiva, epizoda odbacivanja presatka te recidiva osnovne bolesti (2). Saab i sur. stvorili su 2011. godine prvi upitnik kvalitete života specifičan za populaciju bolesnika nakon transplantacije jetre. pLTQ (post-liver transplant quality of life) je upitnik koji se sastoji od 8 domena, od kojih neke kao što su lijekovi, zabrinutost oko odbacivanja presatka, zdravstvena skrb i financije, obuhvaćaju aspekte značajne za populaciju primatelja jetre. S potencijalom koji predstavlja u evaluaciji HRQOL primatelja jetre, za širu primjenu u perspektivi zahtijeva validaciju na većoj skupini bolesnika te na sociodemografski različitim populacijama (122).

Jedinstven zaključak većine istraživanja je da postoji značajno poslijetransplantacijsko poboljšanje kvalitete života, no još uvijek se nije došlo do jedinstvenih zaključaka po pitanju dinamike, te razine do koje se ta kvaliteta približava onoj opće populacije (1,2,3,4,5,9,10,113,123). Rezultati studije Aberga i sur. pokazale su iznenađujuće dobru HRQOL primatelja jetre, usporedivu s onom opće populacije. Trend postupnog pada HRQOL nakon prve godine od transplantacije je bio prvenstveno uvjetovan učinkom samog starenja bolesnika (17). U skladu s navedenom studijom su i rezultati studije Karam i sur., gdje je kvaliteta života primatelja jetre bila čak i veća od one opće populacije (124). U studiji Sullivan i sur., primatelji su 20 i više godina nakon transplantacije prikazali nižu razinu kvalitete života u domeni fizičkog zdravlja, no istu, pa čak i bolju u psihičkom aspektu života (125). Slično je pokazano i u studiji Kousoulas i sur., gdje se superiorni rezultati u domeni psihičkog zdravlja tumače razvojem adaptivnih mehanizama na bolest u dužem vremenskom intervalu nakon transplantacije, što rezultira redukcijom anksioznosti i depresije (123). Metaanaliza Tome i sur. pokazala se kao protuargument navedenim studijama, te pokazatelj da su rezultati HRQOL primatelja jetre pretjerani. Iako su pokazali da nakon transplantacije dolazi do značajnog poboljšanja, u usporedbi s općom populacijom kod velike većine

primatelja jetre bili su prisutni značajni nedostaci u svim domenama HRQOL (4). Kao kritično vrijeme za uvođenje preventivnih mjera te uključenje bolesnika u rehabilitacijske programe, većina studija navodi prvih 12 mjeseci nakon transplantacije, što je vrijeme kada i fizička i psihička komponenta kvalitete života doseže svoj vrhunac (2,126,127). U analizi dinamike promjene kvalitete života kratkoročno nakon transplantacije, značajna je studija Telles-Correira i sur. Oni su pokazali da poboljšanje i fizičke i psihičke domene kvalitete života nastupa već u prvih mjesec dana nakon transplantacije, a da nakon 6 mjeseci samo fizička komponenta pokazuje daljnji pozitivni trend (126). Takav trend fizičke komponente HRQOL se zadržava do dvije godine nakon transplantacije (5). Sličan trend je prikazan u studiji Ortega i sur., gdje se u prva 3 mjeseca nakon transplantacije prati dramatično poboljšanje u svim domenama kvalitete života. Nakon 12 mjeseci psihička je komponenta stacionarna, dok fizička pokazuje daljnji blagi pozitivni trend (128). Thiel i sur. tumače taj pozitivan trend fizičke komponente kvalitete života činjenicom da kod primatelja nakon jednogodišnjeg intervala dolazi do potpunog oporavka od operativnog zahvata, čemu značajno pridonosi i smanjenje imunosupresije. Drastično poboljšanje psihičke komponente kvalitete života u neposrednom poslijetransplantacijskom periodu je po autorima posljedica euforije i olakšanja, nakon čega slijedi objektiviziranje svih komplikacija i obveza koje život nakon transplantacije nosi (129).

Studije na bolesnicima nakon transplantacije jetre uglavnom navode nižu HRQOL kod ženskog spola (3,6,7,130,131,132). U studiji Cowling i sur. na 1009 transplantiranih pacijenata, kod pripadnika muškog spola zabilježena je viša kvaliteta života u svim domenama, kako prije, tako i nakon transplantacije jetre (7). Slični rezultati su prikazani i u studiji Blanch i sur. što se tumači činjenicom da žene i nakon transplantacije, uz sve komplikacije i otegotne okolnosti, moraju preuzeti sve prijašnje obiteljske i poslovne obveze, dok muškarci zauzimaju ulogu bolesnika uz oslabađanje od većine obveza (6). Za razliku od navedenih studija, Aberg i sur. su pokazali da spol nema značajnijeg utjecaja na kvalitetu života nakon transplantacije jetre (17). Nekoliko studija prikazalo je slične rezultate, a za istaknuti su rezultati Ordin i sur. gdje je kod žena zabilježen značajniji oporavak u fizičkoj domeni, te bolja emocionalna i mentalna domena kvalitete života u studiji Bianco i sur. (133,134).

S obzirom na sam učinak starenja te akumulaciju komplikacija imunosupresivne terapije, starija dob se pokazala kao faktor s negativnim utjecajem na HRQOL nakon transplantacije jetre. Strogu dobnu granicu je teško generalno definirati, no najčešće se u studijama spominje dob iznad 60 godina, kada se prvenstveno u domeni fizičke kvalitete života bilježi značajnija deterioracija (2,3).

Rezultati istraživanja o utjecaju etiologije jetrene bolesti na kvalitetu života nakon transplantacije često ističu cirozu jetre na podlozi kroničnog hepatitisa C kao entitet s najnepovoljnijim utjecajem (2,4,122,127,128,131,135,136,137,138,139,140,141). U studiji Saab i sur. gdje je korišten specifični upitnik za bolesnike nakon transplantacije jetre, hepatitis C se u odnosu na druge etiologije pokazao kao najlošiji. U skladu s rezultatima drugih studija, kvaliteta života se kod primatelja jetre nije poboljšavala s vremenskim odmakom od transplantacije. Domene s najlošijim rezultatima su bile one koje su se odnosile na socijalno funkcioniranje i bolove, što se tumačilo psihičkim stresom uvjetovanim strahom od recidiva bolesti, odnosno pogoršanjem fizičkog statusa uslijed sekvela kroničnog hepatitisa C (122). Negativan učinak na kvalitetu života stvara i samo saznanje bolesnika o recidivu kroničnog hepatitisa C, bez obzira na prisutnost fizičkih manifestacija infekcije i bolesti jetre, što govori o važnosti subjektivne percepcije i strahova na sve aspekte HRQOL (138). S obzirom na rezultate većine istraživanja, iznenađujući su rezultati studije Chen i sur., gdje je pokazano da etiologije bolesti jetre nema utjecaja na HRQOL nakon transplantacije (136). Etabliranjem visoko učinkovitih antiviralnih lijekova, sigurnih za primjenu kod bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre, minorizira se problem recidiva kroničnog hepatitisa nakon transplantacije, s posljedičnim poboljšanjem kvalitete života takvih bolesnika (142).

Većina studija pokazala je da veći stupanj jetrene bolesti, iskazan CTP i MELD bodovnim sustavom, ima negativan učinak na kvalitetu života nakon transplantacije (121,133,143,144,). Intrigantni su rezultati nekoliko studija koje govore da veći prijetransplantacijski MELD rezultat ima pozitivan učinak na poslijetransplantacijsku kvalitetu života (145,146,147). Castaldo i sur. su pokazali da viši prijetransplantacijski MELD rezultat pozitivno utječe na fizičku komponentu HRQOL mjerenu SF-36 upitnikom, dok u psihičkoj domeni nisu pronašli korelacije (146). U skladu s navedenom studijom su i rezultati Rodrigue i sur., koji su također koristeći SF-36

upitnik pokazali da bolesnici s MELD rezultatom >25 u vrijeme transplantacije, imaju poslijetransplantacijski bolje rezultate u fizičkoj komponenti HRQOL, uz značajnije poboljšanje u vremenskom odmaku. Autori kao razlog za navedene rezultate navode da bolesnici s višim MELD rezultatom jednostavno imaju više prostora za poboljšanje kvalitete života i nastale promjene ostavljaju na njih veći dojam (147).

Zanimljiva je analiza utjecaja kvalitete presatka evaluirana s DRI, gdje je pokazano da marginalni presatci nemaju nepovoljniji utjecaj na poslijetransplantacijsku kvalitetu života. To predstavlja značajnu informaciju pri alokaciji bolesnika s niskim MELD rezultatom, koji nisu primarno životno ugroženi i kod kojih prvenstveno želimo povećati kvalitetu života (148). Navedeno je potvrđeno i u prospektivnoj studiji Miller-Matero i sur., gdje nije nađena statistički značajna razlika u psihosocijalnom funkcioniranju između primatelja presadaka s visokim i niskim DRI (149). Kako bi dokazali utjecaj histoloških promjena presatka jetre na kvalitetu života, Karam i sur. su evaluirali 72 primatelja 10 godina nakon transplantacije. Pokazali su da je steatoza jetre, koja je bila prisutna u 33% bolesnika, značajno povezana s lošijom HRQOL. Kronični hepatitis C je bio dominantni faktor rizika za steatozu, što još jednom dokazuje da je ta etiologija ciroze jetre povezana s nepovoljnijom kvalitetom života nakon transplantacije (150).

Poslijetransplantacijske komplikacije, bilo one pretežito kirurške u ranijem poslijeoperacijskom periodu, bilo kasne koje su najčešće odraz nuspojava imunosupresijskih lijekova, dovode do lošije HRQOL u različitim domenama (3,10,123,145,151). U sveobuhvatnom preglednom članku Tome i sur., komplikacije nakon transplantacije prikazane su, uz recidiv osnovne bolesti, kao jedan od značajnijih čimbenika inferiornosti kvalitete života primatelja jetre u usporedbi s općom populacijom. Po pitanju recidiva prvenstveno se ističu kronični hepatitis C, HCC te autoimune bolesti jetre, dok su u domeni komplikacija to "de novo" kronična bubrežna bolest, šećerna bolest i arterijska hipertenzija (4). Pogoršanju fizičkih domena HRQOL u ranom poslijetransplantacijskom periodu značajno doprinosi izloženost različitim interventno radiološkim, endoskopskim i kirurškim procedurama, prvenstveno s aspekta rješavanja kirurških komplikacija (110). Multidimenzionalnost negativnog utjecaja poslijetransplantacijskih komplikacija jasno se očituje u slučaju epizoda akutnog odbacivanja presatka. Takve epizode uslijed učestalih kontrola, hospitalizacija s

potrebom biopsije jetre te osjećaja neizvjesnosti po pitanju gubitka presatka te dugoročnih posljedica, dovode prvenstveno do psihičke, a dugoročno i fizičke deterioracije HRQOL (145,152).

2. HIPOTEZA

Bolja prije i poslijetransplantacijska kliničko-laboratorijska obilježja bolesnika s cirozom jetre povezana su s boljom kvalitetom života nakon transplantacije jetre.

Pojašnjenje hipoteze

Bolja prije i poslijetransplantacijska kliničko-laboratorijska obilježja uključuju manje komorbiditeta bolesnika, etiologiju bolesti jetre koja nije kronični hepatitis C, manji CTP i MELD rezultat, manji indeks rizika donora (DRI) te manje poslijetransplantacijskih komplikacija.

3. CILJEVI

Opći cilj:
Ispitati postoji li razlika kvalitete života procijenjene SF-36 i CLDQ upitnicima kod bolesnika prije i nakon transplantacije jetre.

Specifični ciljevi:
Ispitati utjecaj prije i poslijetransplantacijskih kliničko-laboratorijskih obilježja bolesnika i kvalitete presatka jetre na kvalitetu života procijenjenu SF-36 i CLDQ upitnicima nakon transplantacije jetre.

Ispitati biljege povezane s pozitivnom (poboljšanje) i negativnom (pogoršanje) razlikom kvalitete života procijenjene SF-36 i CLDQ upitnicima nakon transplantacije jetre.

4. ISPITANICI I METODE

Ovo prospektivno opservacijsko kliničko istraživanje provedeno je na Zavodu za gastroenterologiju u Kliničkoj bolnici Merkur. U istraživanje je inicijalno uključeno 100 ispitanika dobi od 18 do 65 godina, s klinički, laboratorijski, radiološki te patohistološki verificiranom cirozom jetre, podvrgnutih transplantaciji u periodu od 2015. do 2017. godine, što je zadovoljavajuće prema G-power 3.1.3 metodi za računanje veličine uzorka ("sample size table for correlation" za statistički značajnu korelaciju koeficijenta 0,44 uz α=0,05, 1-β=0,88, srednja veličina učinka d=2,31 i procijenjenu stopu osipanja od 20%). U istraživanje nisu uključeni bolesnici s akutnim zatajenjem jetre s obzirom na odsutstvo kronične bolesti jetre i posljedica koje ona nosi na kvalitetu života, te bolesnici kod kojih je učinjena multivisceralna transplantacija, zbog temeljno različite i složenije konstelacije narušenog zdravstvenog stanja.

4.1. Postupci

Na početku istraživanja, u vrijeme prijave na listu za transplantaciju jetre, a nakon potpisivanja informiranog pristanka, s ispitanicima su izvršena antropometrijska mjerenja uz rutinsku laboratorijsku dijagnostiku bolesti jetre, a pomoću kojih je moguće bodovnim sustavima procjenjivati stupanj jetrene bolesti prema CTP i MELD bodovnom sustavu. Osim ciljanih podataka iz povijesti bolesti o etiologiji ciroze, posebno su zabilježeni i komorbiditeti bolesnika.

4.1.1. Child Turcotte Pugh (CTP) i Model for end stage liver disease (MELD) bodovni sustav

CTP klasifikacija uključuje specifične laboratorijske i kliničke parametre te se koristi za procjenu smrtnosti bolesnika sa završnom fazom kronične bolesti jetre, uzimajući u obzir koncentraciju albumina i bilirubina, protrombinsko vrijeme, izraženost ascitesa te stupanj encefalopatije (42) (Slika 4). MELD je prognostički model prvotno korišten za procjenu kratkoročnog preživljenja bolesnika s gastrointestinalnim krvarenjem podvrgnutih postavljanju TIPS-a, a sada se koristi za procjenu preživljenja bolesnika sa završnom fazom kronične bolesti jetre i određivanje njihovog prioriteta na listi za

transplantaciju jetre. Formula za računanje MELD-a je: 9.57 * loge (kreatinin, mg/dL)+3.78 * loge (ukupni bilirubin, mg/dL)+11.2 * loge (INR)+6 (62,63).

Child-Turcotte-Pugh klasifikacija ciroze jetre			
Klinički i laboratorijski kriteriji	**Bodovi***		
	1	2	3
Encefalopatija	Nema	Blaga / umjereno teška (1. ili 2. stupanj)	Teška (3. ili 4. stupanj)
Ascites	Nema	Blagi do umjereni (uz odgovor na diuretike)	Teški (refraktorni)
Bilirubin (mg/dL)	<2	2 – 3	>3
Albumin (g/dL)	>3.5	2.8 – 3.5	<2.8
Protrombinsko vrijeme (prolongacija-sekunde/ internacionalni normirajući omjer)	<4/ <1.7	4-6/ 1.7-2.3	>6/ >2.3
*Kategorija CTP dobivena zbrajanjem bodova svakog od parametara			
Klasa A = 5 do 6 bodova (Najblaži stupanj ciroze jetre)			
Klasa B = 7 do 9 bodova (Umjereno teški stupanj ciroze jetre)			
Klasa C = 10 do 15 bodova (Teški stupanj ciroze jetre)			

Slika 4. Child-Turcotte-Pugh bodovni sustav

Modificirano prema: Pugh i sur. Br J Surg: Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. 1973.

4.1.2. AntiHBc serološki status donora i indeks rizika donora (DRI)

Evaluirani parametri specifični za transplantaciju jetre uključuju antiHBc serološki status i DRI. DRI je indeks koji se koristi za procjenu rizika zatajenja presatka jetre, a izračunava se formulom koja koristi sljedeće parametre: rasa, dob, tjelesna visina, uzrok smrti donora, vrijeme hladne ishemije presatka, lokaciju presatka jetre prema mjestu transplantacije, činjenicu je li eksplantacija izvršena nakon srčanog zastoja i je li transplantiran dio ili cijeli presadak jetre (68).

4.1.3. Imunosupresija

Zabilježeni su podaci o imunosupresijskom protokolu, koji je u prvih 6 mjeseci nakon transplantacije uključivao kortikosteroid, MMF te CNI (CsA ili Tac), a u drugih 6 mjeseci kombinaciju MMF-a sa CNI ili mTOR inhibitorom (everolimus).

4.1.4. Komplikacije nakon transplantacije jetre

Poslijetransplantacijski su uzeti podaci o vaskularnim i bilijarnim komplikacijama, infekcijama, akutnom staničnom odbacivanju presatka, recidivu osnovne bolesti jetre te novonastaloj šećernoj bolesti.

4.1.4.1. Vaskularne komplikacije

Vaskularne komplikacije uključuju sljedeće podgrupe: trombozu hepatične arterije i portalne vene te stenozu hepatične arterije i portalne vene, koje zahtijevaju kiruršku reviziju ili interventno radiološku dilataciju. U statističkoj analizi su sve podgrupe kombinirane kao jedna zajednička grupa vaskularnih komplikacija.

4.1.4.2. Bilijarne komplikacije

Bilijarne komplikacije uključuju curenje žuči te bilijarne strikture, verificirane slikovnim metodama (endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija- ERCP, magnetnorezonantna kolangiopankreatografija- MRCP), odnosno dokazom intraabdominalnih kolekcija žuči ili nalazom curenja žuči tijekom laparotomije. Bilijarne strikture se dalje dijele u one AS i NAS tipa. U statističkoj analizi su sve podgrupe kombinirane kao jedna zajednička grupa bilijarnih komplikacija.

4.1.4.3. Infektivne komplikacije

Infektivne komplikacije uključuju septična zbivanja te respiratorne, urinarne, gastrointestinalne i CMV infekciju koje su zahtijevale hospitalno liječenje. Indikacije za hospitalno liječenje su ozbiljno narušeno kliničko stanje bolesnika, pogoršanje kardiorespiratorne, bubrežne i jetrene funkcije, odnosno potreba za primjenom parenteralne terapije.

4.1.4.4. Akutno stanično odbacivanje presatka jetre

Akutno stanično odbacivanje presatka jetre je verificirano patohistološkom analizom bioptata jetre, te je zabilježeno u slučaju indeksa odbacivanja (rejection activity indeks-RAI) ≥3 (153).

4.1.4.5. Recidiv osnovne bolesti

Recidiv osnovne bolesti potvrđen je laboratorijskim, molekularno biološkim, radiološkim slikovnim i patohistološkim metodama.

4.1.4.6. Šećerna bolest

Novonastala šećerna bolest (new onset diabetes after transplantation- NODAT) je definirana kao šećerna bolest koja zahtijeva liječenje hipoglikemicima kod bolesnika koji prije transplantacije nisu imali poremećaj tolerancije glukoze.

4.1.5. Upitnici kvalitete života

U vrijeme stavljanja na listu za transplantaciju jetre, te 6 i 12 mjeseci nakon zahvata, bolesnicima su dodijeljena dva standardizirana upitnika o kvaliteti života, hrvatska verzija SF-36 i CLDQ, preveden na hrvatski jezik od službenog prevoditelja. SF-36 je generički upitnik kvalitete života koji se sastoji od 36 pitanja (čestica) višestrukog izbora, namijenjenih evaluaciji fizičkog i psihičkog koncepta zdravlja, te njihovih manifestacija u vidu funkcioniranja i dobrobiti (21) (Prilog 1). Po tom principu upitnik sadrži četiri konceptualno različite mjere koje se odnose na sljedeće pokazatelje zdravlja: funkcioniranje na ponašajnoj razini, opaženu dobrobit, ograničenja vezana uz socijalni život i ostvarenje važnih životnih uloga te izravnu osobnu procjenu ukupnog zdravlja (20). Na manifestnoj razini svaka čestica upitnika odnosi se jedno od sljedećih pokazatelja zdravlja: fizičko funkcioniranje (PF - physical functioning; 10 čestica), ograničenja zbog fizičkih poteškoća (RP – role limitation due to physical problems; 4 čestice), tjelesni bolovi (BP - bodily pain; 2 čestice), percepcija općeg zdravlja (GH - general health perception; 5 čestica), vitalnost (VE - vitality/energy; 4 čestice), socijalno funkcioniranje (SF - social functioning; 2 čestice), ograničenja zbog emocionalnih poteškoća (RE - role limitation due to emotional problems; 3 čestice), psihičko zdravlje (MH - mental health; 5 čestica) (154). Dva zasebna pokazatelja, zajednička fizička (PCS- physical component summary) i mentalna komponenta zdravlja (MCS- mental component summary), računaju se kao ponderirani kompoziti skaliranih rezultata svakog od osam pokazatelja. PCS-u najviše pridonose pokazatelji PF, RP i BP, dok MCS-u najviše pridonose MH, SF i RE. Pokazatelji VT i GH koreliraju podjednako s fizičkom i psihičkom zajedničkom komponentom (21). Rezultati svakog pokazatelja se dobiju zbrajanjem odgovora iz pojedine čestice te pretvorbom takvih vrijednosti u skale. Najniža vrijednost iznosi 0, a najviše 100, te viši rezultati predstavljaju bolje subjektivno zdravlje (155).

Prilog 1: SF-36

Vaše zdravlje i dobrobit

Ovom se anketom ispituje Vaše mišljenje o vlastitom zdravlju. Ti će podaci pokazati kako se osjećate i koliko dobro ste u stanju obavljati svoje uobičajene aktivnosti. ***Hvala Vam što ste ispunili ovaj upitnik!***

Za svako od sljedećih pitanja molimo stavite ☒ u kockicu koja najbolje opisuje vaš odgovor.

1. Općenito, da li biste rekli da je vaše zdravlje:

Odlično	Vrlo dobro	Dobro	Zadovoljavajuće	Loše
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

2. <u>U usporedbi s prošlom godinom</u>, kako biste <u>sada</u> ocijenili svoje zdravlje?

Puno bolje sada nego prije godinu dana	Malo bolje sada nego prije godinu dana	Otprilike isto sada kao i prije godinu dana	Malo lošije sada nego prije godinu dana	Puno lošije sada nego prije godinu dana
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

SF-36v2® Health Survey © 1996, 2004, 2012 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated. All rights reserved.
SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust.
(SF-36v2® Health Survey Standard, Croatia (Croatian)) Rev. 2 Oct 2014

3. Sljedeća pitanja se odnose na aktivnosti kojima se možda bavite tijekom jednog tipičnog dana. Da li Vas <u>trenutačno Vaše zdravlje ograničava</u> u obavljanju tih aktivnosti? Ako da, u kojoj mjeri?

	Da, puno ograničava	Da, malo ograničava	Ne, nimalo ne ograničava
a Fizički naporne aktivnosti, kao što su trčanje, podizanje teških predmeta, sudjelovanje u napornim sportovima	☐ 1	☐ 2	☐ 3
b Umjereno naporne aktivnosti, kao što su pomicanje stola, usisavanje, vožnja biciklom, boćanje i sl.	☐ 1	☐ 2	☐ 3
c Podizanje ili nošenje torbe s namirnicama	☐ 1	☐ 2	☐ 3
d Uspinjanje uz nekoliko katova stepenica	☐ 1	☐ 2	☐ 3
e Uspinjanje uz jedan kat stepenica	☐ 1	☐ 2	☐ 3
f Saginjanje, klečanje ili pregibanje	☐ 1	☐ 2	☐ 3
g Hodanje više od 1 kilometra	☐ 1	☐ 2	☐ 3
h Hodanje nekoliko stotina metara	☐ 1	☐ 2	☐ 3
i Hodanje 100 metara	☐ 1	☐ 2	☐ 3
j Kupanje ili oblačenje	☐ 1	☐ 2	☐ 3

SF-36v2® Health Survey © 1996, 2004, 2012 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated. All rights reserved.
SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust.
(SF-36v2® Health Survey Standard, Croatia (Croatian)) Rev. 2 Oct 2014

4. Koliko ste često tokom <u>protekla 4 tjedna</u> u svom radu ili drugim redovitim dnevnim aktivnostima imali neki od sljedećih problema <u>zbog svog fizičkog zdravlja</u>?

	Stalno	Skoro uvijek	Povremeno	Rijetko	Nikada
a Skratili ste <u>vrijeme</u> provedeno u radu ili drugim aktivnostima	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
b <u>Obavili ste manje</u> nego što ste željeli	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
c Bili ste ograničeni u nekim <u>vrstama</u> posla ili u drugim aktivnostima	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
d Imali ste <u>poteškoća</u> pri obavljanju posla ili nekih drugih aktivnosti (npr. morali ste uložiti dodatni trud)	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

5. Koliko ste često tokom <u>protekla 4 tjedna</u> u svom radu ili drugim redovitim dnevnim aktivnostima imali neki od sljedećih problema <u>zbog bilo kakvih emocionalnih problema</u> (npr. osjećaj depresije ili tjeskobe)?

	Stalno	Skoro uvijek	Povremeno	Rijetko	Nikada
a Skratili ste <u>vrijeme</u> provedeno u radu ili drugim aktivnostima	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
b <u>Obavili ste manje</u> nego što ste željeli	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
c Obavili ste posao ili neke druge aktivnosti <u>manje pažljivo nego obično</u>	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

SF-36v2® Health Survey © 1996, 2004, 2012 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated. All rights reserved.
SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust.
(SF-36v2® Health Survey Standard, Croatia (Croatian)) Rev. 2 Oct 2014

6. **U kojoj su mjeri u <u>protekla 4 tjedna</u> Vaše fizičko zdravlje ili Vaši emocionalni problemi utjecali na Vaše uobičajene društvene aktivnosti u obitelji, s prijateljima, susjedima ili drugim ljudima?**

Uopće ne	Neznatno	Umjereno	Prilično	Krajnje
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

7. **Kakve ste <u>tjelesne</u> bolove imali u <u>protekla 4 tjedna</u>?**

Nikakve	Vrlo blage	Blage	Umjerene	Teške	Vrlo teške
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6

8. **U kojoj su Vas mjeri ti <u>bolovi</u> u <u>protekla 4 tjedna</u> ometali u Vašem uobičajenom radu (uključujući rad izvan kuće i kućne poslove)?**

Uopće ne	Malo	Umjereno	Prilično	Krajnje
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

SF-36v2® Health Survey © 1996, 2004, 2012 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated. All rights reserved.
SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust.
(SF-36v2® Health Survey Standard, Croatia (Croatian)) Rev. 2 Oct 2014

9. Sljedeća pitanja govore o tome kako se osjećate i kako su vam prošla <u>protekla 4 tjedna</u>. Molim Vas da za svako pitanje odaberete po jedan odgovor koji će najbliže odrediti kako ste se osjećali. Koliko često ste se u <u>protekla 4 tjedna</u>…

	Stalno	Skoro uvijek	Povremeno	Rijetko	Nikada
	▼	▼	▼	▼	▼
a Osjećali puni života?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
b Bili vrlo bojažljivi?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
c Osjećali tako potištenim da Vas ništa nije moglo razvedriti?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
d Osjećali spokojnim i mirnim?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
e Bili puni energije?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
f Osjećali obeshrabreno i deprimirano?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
g Osjećali iscrpljenim?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
h Bili sretni?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
i Osjećali umornim?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

10. Koliko su Vas često u <u>protekla 4 tjedna</u> Vaše <u>fizičko zdravlje ili emocionalni problemi</u> ometali u društvenim aktivnostima (npr. posjete prijateljima, rodbini itd.)?

Stalno	Skoro uvijek	Povremeno	Rijetko	Nikada
▼	▼	▼	▼	▼
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

SF-36v2® Health Survey © 1996, 2004, 2012 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated. All rights reserved.
SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust.
(SF-36v2® Health Survey Standard, Croatia (Croatian)) Rev. 2 Oct 2014

11. Koliko je u Vašem slučaju TOČNA ili NETOČNA <u>svaka</u> od dolje navedenih tvrdnji?

	Potpuno točno	Uglavnom točno	Ne znam	Uglavnom netočno	Potpuno netočno
a Čini mi se da se razbolim lakše nego drugi ljudi	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
b Zdrav/a sam kao i bilo tko drugi koga poznajem	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
c Očekujem da će mi se zdravlje pogoršati	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
d Zdravlje mi je odlično	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

Hvala Vam što ste odgovorili na ova pitanja!

SF-36v2® Health Survey © 1996, 2004, 2012 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated. All rights reserved.
SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust.
(SF-36v2® Health Survey Standard, Croatia (Croatian)) Rev. 2 Oct 2014

CLDQ je specifični upitnik kvalitete života za populaciju bolesnika s kroničnom bolesti jetre, stvoren 1999. godine od Younossi i sur. Sastoji se od 29 pitanja, podijeljenih u 6 sljedećih domena: umor (fatigue- FA), aktivnost (activity- AC), emocionalno funkcioniranje (emotional function- EF), abdominalni simptomi (abdominal symptoms- AS), sistemski simptomi (systemic symptoms- SS) i zabrinutost (worry- WO). Odgovori na svako pitanje rangirani su od 1 (cijelo vrijeme) do 7 (nikada), te se odnose na vremensko razdoblje od 2 tjedna prije ispunjavanja upitnika. Odgovori su stvoreni korištenjem Likertove metode, te viša vrijednost označava bolju kvalitetu života. Svakoj od 6 domena pridonosi određen broj pitanja, kako slijedi: FA (5 pitanja), AC (3 pitanja), EF (8 pitanja), AS (3 pitanja), SS (5 pitanja), WO (5 pitanja). Rezultati pojedinih domena predstavljaju srednju vrijednost odgovora odgovarajućih pitanja, a ukupni rezultat (eng. overall) predstavlja srednju vrijednost rezultata svih domena (22) (Prilog 2).

Prilog 2: CLDQ

UPITNIK ZA PACIJENTE S KRONIČNOM BOLEŠĆU JETRE

(CLQD) – INDEKS KVALITETE ŽIVOTA ZA PACIJENTE S KRONIČNOM BOLEŠĆU JETRE

Ovim upitnikom želimo utvrditi kako se osjećate tijekom posljednja dva tjedna. Odgovorit ćete na pitanja o simptomima u vezi s Vašom bolešću jetre, o tome kako bolest utječe na Vaše svakodnevne aktivnosti, te na pitanja o svom raspoloženju. Molimo Vas da odgovorite na sva pitanja, te da za svako pitanje odaberete samo jedan od ponuđenih odgovora.

MOGUĆI ODGOVORI

1 Cijelo vrijeme
2 Većinu vremena
3 Često
4 Ponekad
5 Rjeđe
6 Vrlo rijetko
7 Nikad

PITANJA

1. Koliko ste često tijekom posljednja dva tjedna osjećali nadutost u trbuhu?
2. Koliko ste se često tijekom posljednja dva tjedna osjećali umorno ili iscrpljeno?
3. Koliko ste često tijekom posljednja dva tjedna imali bolove?
4. Koliko ste često u posljednja dva tjedna osjetili pospanost tijekom dana?
5. Koliko ste često tijekom posljednja dva tjedna imali bolove u trbuhu?
6. Koliko ste često u posljednja dva tjedna osjetili zaduhu tijekom obavljanja dnevnih aktivnosti?
7. Koliko često tijekom posljednja dva tjedna niste mogli pojesti onoliko koliko ste željeli?
8. Koliko ste često tijekom posljednja dva tjedna osjetili nedostatak snage?
9. Koliko ste često tijekom posljednja dva tjedna imali problema s podizanjem ili nošenjem težih stvari?
10. Koliko ste se često tijekom posljednja dva tjedna osjećali tjeskobno?
11. Koliko ste često tijekom posljednja dva tjedna osjećali nedostatak energije?
12. Koliko ste se često tijekom posljednja dva tjedna osjećali nesretno?
13. Koliko ste se često tijekom posljednja dva tjedna osjećali omamljeno?
14. Koliko su Vam često tijekom posljednja dva tjedna smetala ograničenja vaše ishrane?
15. Koliko ste se često tijekom posljednja dva tjedna osjećali razdražljivo?
16. Koliko ste često u posljednja dva tjedna imali smetnje spavanja tijekom noći?
17. Koliko ste često tijekom posljednja dva tjedna osjećali nelagodu u trbuhu?
18. Koliko ste često tijekom posljednja dva tjedna osjećali zabrinutost zbog utjecaja Vaše bolesti jetre na Vašu obitelj?
19. Koliko ste često tijekom posljednja dva tjedna imali promjene raspoloženja?
20. Koliko ste često tijekom posljednja dva tjedna imali poteškoća navečer zaspati?
21. Koliko ste često tijekom posljednja dva tjedna imali grčeve u mišićima?
22. Koliko ste često tijekom posljednja dva tjedna osjećali zabrinutost da bi se Vaši simptomi mogli razviti u ozbiljne probleme?
23. Koliko ste često tijekom posljednja dva tjedna osjećali suhoću u ustima?
24. Koliko ste se često tijekom posljednja dva tjedna osjećali deprimirano?
25. Koliko ste često tijekom posljednja dva tjedna bili zabrinuti da će se Vaše stanje pogoršati?
26. Koliko ste često tijekom posljednja dva tjedna imali problema s koncentracijom?
27. Koliko ste često tijekom posljednja dva tjedna osjećali svrbež?
28. Koliko ste često tijekom posljednja dva tjedna bili zabrinuti da se Vaše stanje neće poboljšati?
29. Koliko ste često tijekom posljednja dva tjedna bili zabrinuti u vezi s

mogućnošću dobivanja nove jetre u slučaju kad bi Vam bila potrebna transplantacija?

PODRUČJA

Abdominalni simptomi (AS): pitanja 1, 5, 17
Umor (FA): pitanja 2, 4, 8, 11, 13
Sistemski simptomi (SS): pitanja 3, 6, 21, 23, 27
Aktivnost (AC): pitanja 7, 9, 14
Emocionalno funkcioniranje (EF): pitanja 10, 12, 15, 16, 19, 20, 24, 26
Zabrinutost (WO): pitanja 18, 22, 25, 28, 29

Rezultati navedenih upitnika obrađeni su u skladu s uputama za interpretaciju, te je statističkom analizom utvrđen utjecaj prije i poslijetransplantacijskih kliničkih parametara na kvalitetu života bolesnika nakon transplantacije jetre.

4.2. Statistička raščlamba podataka

Statistička raščlamba podataka učinjena je pomoću programa Statistica (verzija 13). Normalnost distribucije numeričkih varijabli ispitana je Shapiro-Wilk testom. Deskriptivna statistika numeričkih varijabli iskazana je medijanom i rasponom kao mjerom varijabilnosti (minimum-maksimum). Za testiranje razlika numeričkih varijabli (npr. dob ispitanika, MELD i dr.) između grupa korišten je parametrijski test (t-test) u slučaju normalne raspodjele, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele neparametrijski testovi (Mann-Whitney U ili Kruskal-Walis). Distribucije su prikazane grafički i tablično. Za usporedbu grupa prema nominalnim kategorijskim varijablama (npr. spol, etiologija bolesti i dr.) korišten je Hi-kvadrat test ili Fisher-ov egzaktni test. Korelacije izmedu dvije kontinuirane varijable testirane su Spearman ne-parametrijskom korelacijom. Razlike u numeričkim pokazateljima između dva zavisna uzorka ispitali smo Wilcoxonovim testom. Varijable koje su bile statistički značajne u univarijatnoj analizi testirane su multivarijatnom linearnom regresijskom analizom za potvrdu njihove značajnosti. Značajnost je prihvaćena na razini $p<0,05$.

4.3. Etička načela

Ovo istraživanje odobrilo je Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice Merkur te Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Istraživanje je provedeno u skladu sa svim primjenjivim smjernicama čiji je cilj osigurati pravilno provođenje i sigurnost osoba koje su sudjelovale u ovom znanstvenom istraživanju uključujući Osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju, Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske i Zakon o pravima pacijenata Republike Hrvatske.

5. REZULTATI

5.1. Opća antropometrijska i klinička obilježja svih ispitanika

U studiju je uključeno 100 bolesnika medijana dobi 60 godina (23-76). Sedamdeset devet (79 %) ih je bilo muškog spola. Njihova opća i klinička obilježja prikazana su u Tablici 1. Svi ispitanici su imali cirozu jetre, a najučestalija etiologija je bila etilična (63 %). Ostale etiologije su kronični hepatitis C, koji je bio uzrok ciroze kod 14% ispitanika, kronični hepatitis B (6%) te primarna bilijarna ciroza i kriptogena ciroza (svaka po 5%). Manje učestale etiologije ciroze su bile ne-alkoholna bolest jetre (2% ispitanika), primarni sklerozirajući kolangitis (2% ispitanika), deficit alfa 1-antitripsina (1 % ispitanika) i sekundarna bilijarna ciroza (1 % ispitanika). Hepatocelularni karcinom je imalo 42% ispitanika, dok je perihilarni kolangiocelularni karcinom imalo 2% ispitanika. Najčešći komorbiditeti ispitanika su bili arterijska hipertenzija (33 %), šećerna bolest (27%), kronična bubrežna bolest (12%) te kronična opstruktivna plućna bolest (7%). Medijan CTP skora je bio 8,5, od 5 do 14, a laboratorijskog MELD skora 14 (raspon 6 do 30). 15 posto donora jetre je bilo antiHBc pozitivno, a medijan DRI je bio 1,817 (raspon 1,013 do 2,484).

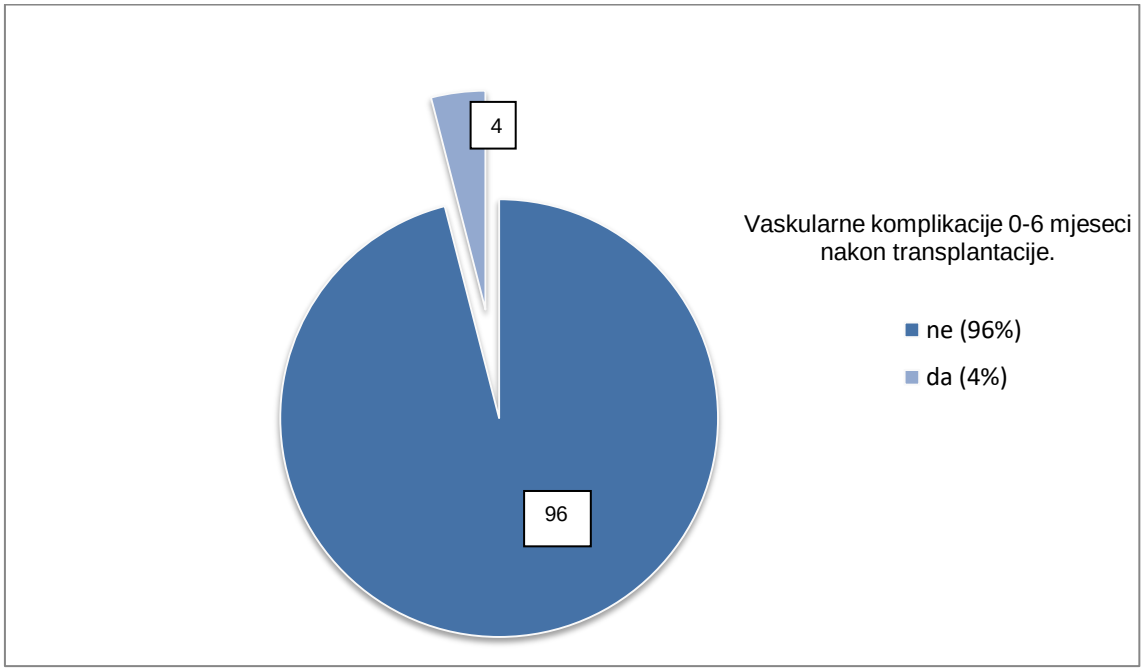
Tablica 1. Opća i klinička obilježja ispitanika

Varijabla	**Vrijednost varijable**
Dob kod transplantacije (godine)	60 (23-76)
Spol n (%) Muškarci	79 (79)
Etiologija ciroze n (%) etilična HCV HBV NAFLD PBC PSC Kriptogena Deficit alfa1-antitripsina Sekundarna bilijarna ciroza	 63 (63) 14 (14) 6 (6) 2 (2) 5 (5) 3 (3) 5 (5) 1 (1) 1 (1)
Hepatocelularni karcinom n (%)	42 (42)
Kolangiocelularni karcinom n (%)	2 (2)
CTP	8,5 (5-14)
MELD	14 (6-30)
DRI	1,817 (1,013- 2,484)
antiHBc (D) n (%)	15 (15)

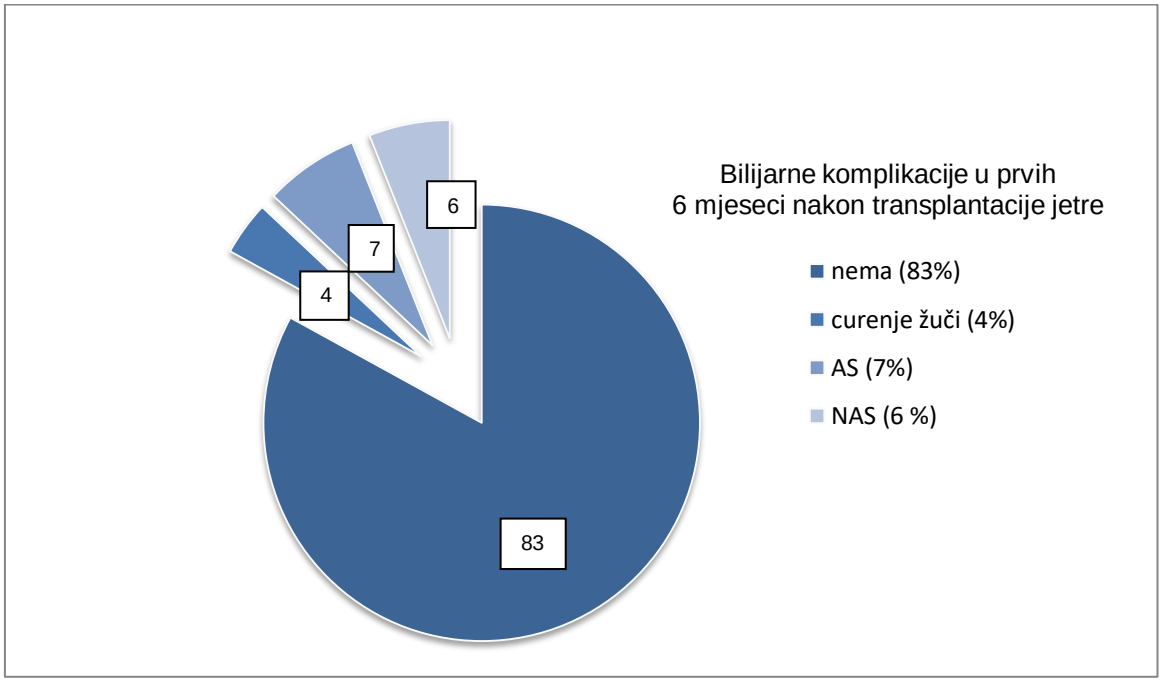
Legenda: HCV- hepatitis C virus; HBV- hepatitis B virus; NAFLD – ne-alkoholna bolest jetre (od eng. non-alcoholic fatty liver disease); PBC- primarni bilijarni kolangitis (eng. primary biliary cholangitis); PSC- primarni sklerozirajući kolangitis (od eng. primary sclerosing cholangitis); CTP- Child-Turcotte-Pugh; MELD- eng. model for end stage liver disease; DRI- indeks rizika donora (od eng. Donor risk index); antiHBc (D)- donor pozitivan na protutijelo protiv nuklearnog antigena hepatitis B virusa

U prvih 6 mjeseci nakon transplantacije vaskularne komplikacije imalo je 4 ispitanika, s tim da se u tri slučaja radilo o trombozi hepatične arterije, a u jednom o stenozi portalne vene, dok u periodu od 6. do 12. mjeseca nakon transplantacije niti jedan ispitanik nije imao vaskularne komplikacije (Graf 1). Bilijarne komplikacije imalo je 17 ispitanika u prvih 6 mjeseci nakon transplantacije, od čega su 4 ispitanika imala curenje žuči, 7 AS te 6 NAS. U periodu od 6. do 12. mjeseca nakon transplantacije, bilijarne komplikacije imalo je 16 ispitanika, od čega 7 AS, a 9 NAS (Grafovi 2 i 3).

Graf 1 . Učestalost vaskularnih komplikacija u prvih 6 mjeseci nakon transplantacije. Brojevi unutar dijelova pite prikazuju broj ispitanika.

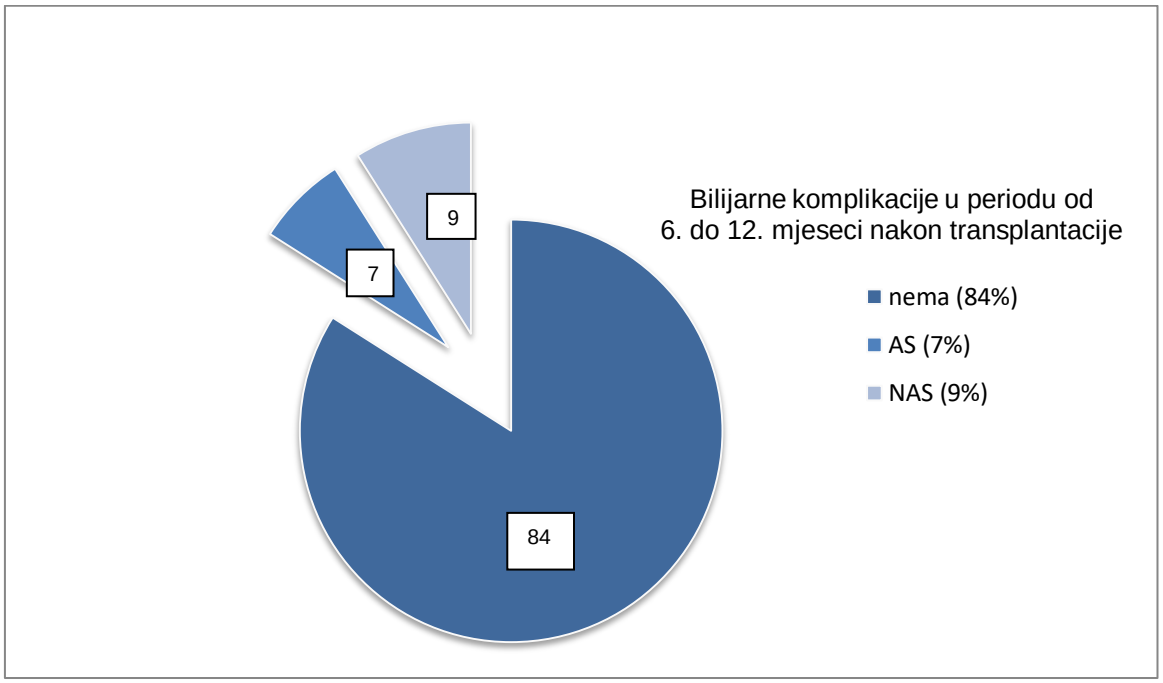


Graf 2. Učestalost bilijarnih komplikacija u prvih 6 mjeseci nakon transplantacije. Brojevi unutar dijelova pite prikazuju broj ispitanika. Postotci prikazuju etiologiju.



Legenda: AS- anastomotske bilijarne strikture (od eng. *anastomotic stricture*); NAS- neanastomotske bilijarne strikture (od eng. *nonanastomotic stricture*)

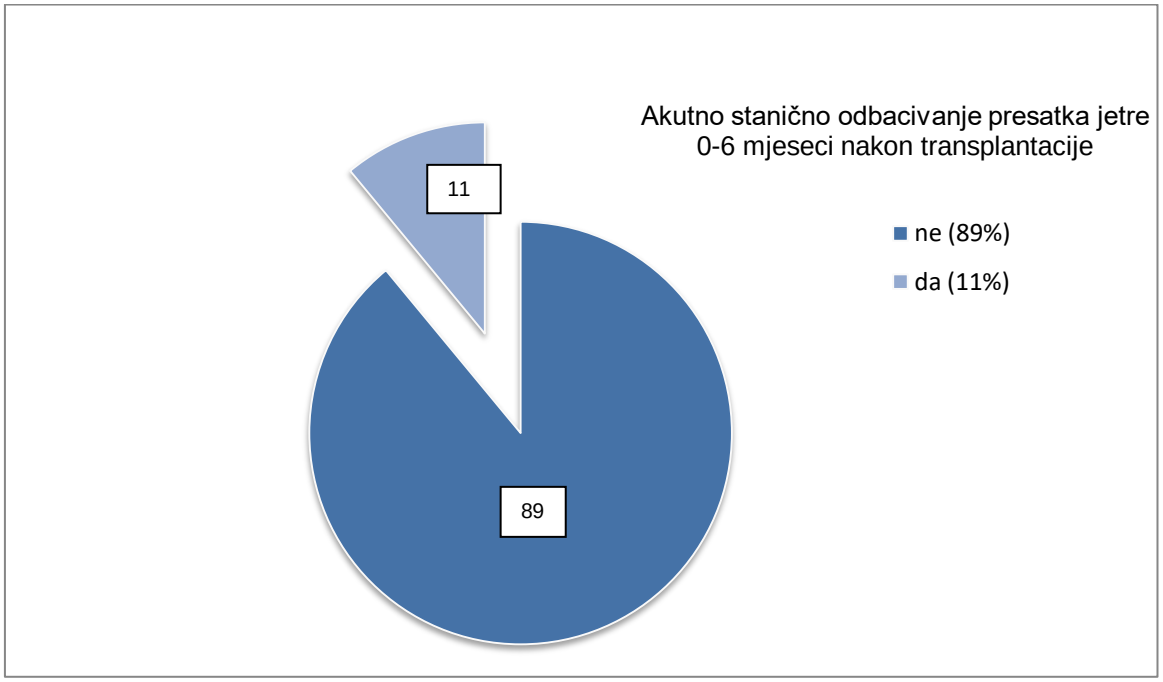
Graf 3. Učestalost bilijarnih komplikacija u u periodu od 6. do 12. mjeseca nakon transplantacije. Brojevi unutar dijelova pite prikazuju broj ispitanika. Postotci prikazuju etiologiju.



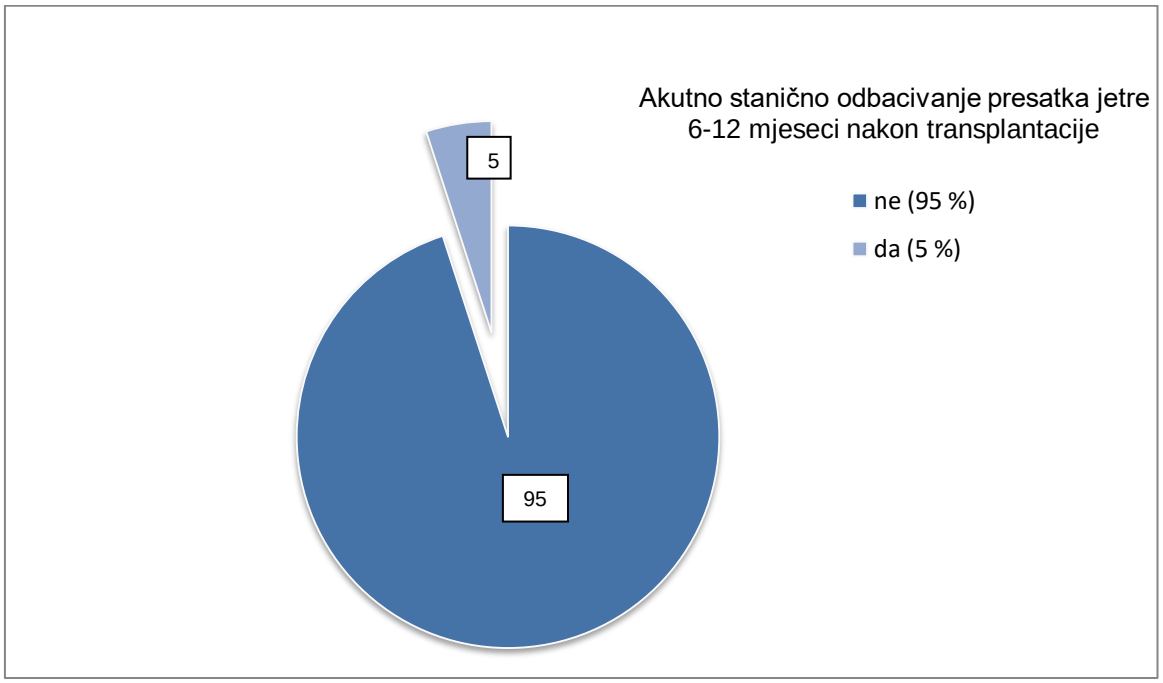
Legenda: AS- anastomotske bilijarne strikture (od eng. *anastomotic stricture*); NAS- neanastomotske bilijarne strikture (od eng. *nonanastomotic stricture*)

U prvih 6 mjeseci nakon transplantacije bilo je ukupno 35 infektivnih komplikacija. 6 ispitanika imalo je sepsu, 15 infekciju urinarnog sustava, 10 respiratornu infekciju te 4 infekciju gastrointestinalnog sustava. U periodu od 6. do 12. mjeseca nakon transplantacije bilo je ukupno 8 infektivnih komplikacija. 15 ispitanika imalo je infekciju urinarnog sustava, 2 gastrointestinalnog sustava, dok je dvoje ispitanika imalo CMV bolest. Akutno stanično odbacivanje presatka jetre je u prvih 6 mjeseci nakon transplantacije zabilježeno kod 11 ispitanika. U periodu od 6. do 12. mjeseca nakon transplantacije ACR je zabilježeno kod 5 ispitanika (Grafovi 4 i 5).

Graf 4. Učestalost akutnog staničnog odbacivanja presatka jetre u prvih 6 mjeseci nakon transplantacije. Brojevi unutar dijelova pite prikazuju broj ispitanika.

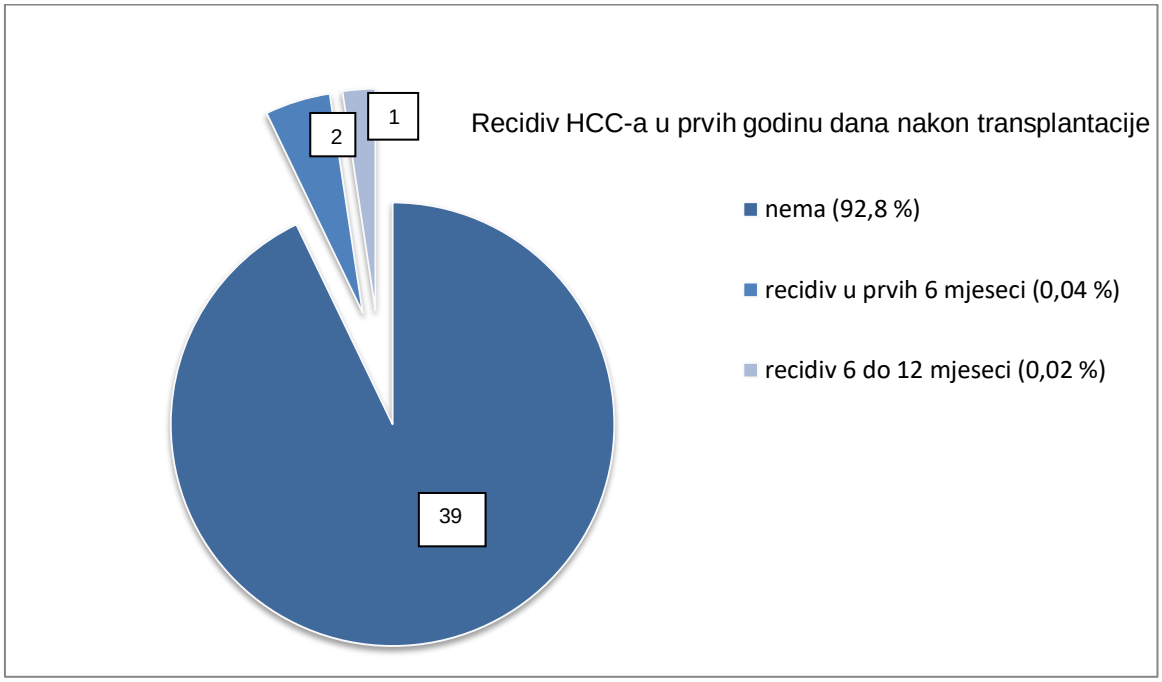


Graf 5. Učestalost akutnog staničnog odbacivanja presatka jetre u periodu od 6. do 12. mjeseca nakon transplantacije. Brojevi unutar dijelova pite prikazuju broj ispitanika.



U prvih 6 mjeseci nakon transplantacije 56 bolesnika je bilo na imunosupresijskom protokolu sastavljenom od kortikosteroida, MMF i CsA, dok su ostali bili na protokolu koji je umjesto CsA sadržavao Tac. U narednih 6 mjeseci, 52 bolesnika su bila na imunosupresijskom protokolu sastavljenom od MMF i CsA, 46 ispitanika na MMF i Tac, dok su 2 ispitanika bila na MMF i mTOR inhibitoru everolimusu. Recidiv osnovne bolesti zabilježen je kod ispitanika s HCC-om i HCV infekcijom. Od 42 ispitanika s HCC-om, recidiv je zabilježen kod dvoje u prvih 6 mjeseci nakon transplantacije, te kod još jednog u narednih 6 mjeseci (Graf 6). Svo troje ispitanika s recidivom ušlo je u transplantaciju s tumorom unutar Milanskih kriterija, a patohistološkom analizom eksplantirane jetre u sva tri slučaja verificirana je tumorska angioinvazija. Recidivi bolesti su bili ekstrahepatalne lokalizacije, te je kod svih ispitanika započeto antineoplastično liječenje sorafenibom.

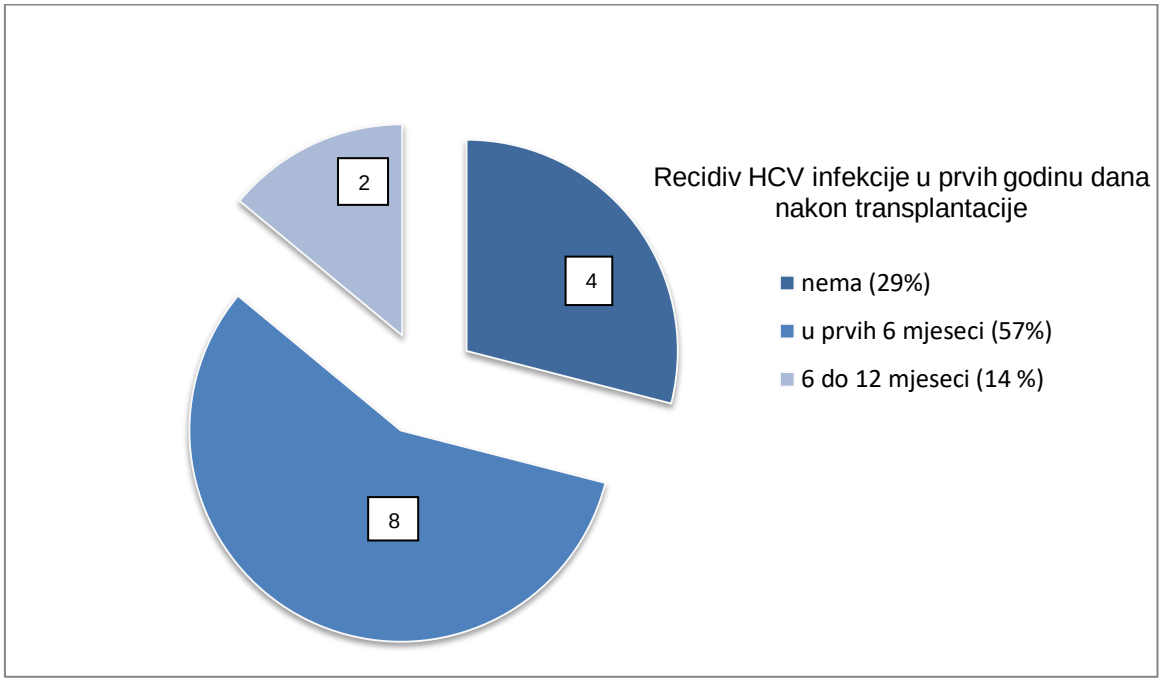
Graf 6. Recidiv HCC-a u prvih godinu dana nakon transplantacije. Brojevi unutar dijelova pite prikazuju broj ispitanika.



Legenda: HCC - hepatocelularni karcinom (od eng. *hepatocellular carcinoma*)

Od 14 ispitanika s cirozom na podlozi HCV infekcije, recidiv infekcije je u prvih 6 mjeseci nakon transplantacije imalo 8, te u narednih 6 mjeseci još dvoje ispitanika (Graf 7). Novonastala šećerna bolest nakon transplantacije verificirana je kod 12 ispitanika u prvih 6 mjeseci nakon transplantacije, te kod još jednog u narednih 6 mjeseci.

Graf 7. Recidiv HCV infekcije u prvih godinu dana nakon transplantacije. Brojevi unutar dijelova pite prikazuju broj ispitanika.



Legenda: HCV – hepatitis C virus

5.2. Podjela ispitanika prema Child-Turcotte-Pugh i Model for end stage liver disease bodovnom sustavu

5.2.1. Podjela prema Child-Turcotte-Pugh bodovnom sustavu

Ispitanici su podijeljeni u 3 skupine prema CTP bodovnom sustavu: u CTP A kategoriji je bilo 25 (25%) ispitanika, u CTP B kategoriji 38 (38%), a u CTP C kategoriji 37 ispitanika (37%). U CTP A kategoriji ispitanika bio je 21 (84%) muškarac, u kategoriji CTP B 31 muškarac (81,6%), a u kategoriji C je bilo 27 (73%) muškaraca, što se nije pokazalo statistički značajnim (p=0,512).

Ciroza jetre etilične etiologije je bila značajno više zastupljena u CTP B i C kategoriji u odnosu na CTP A kategoriju (CTP B 16 (42,1%), CTP C 22 (59,5%) vs CTP A 3 (12%), p=0,001). Hepatocelularni karcinom je bio značajno više zastupljen u CTP A kategoriji u odnosu na CTP B i CTP C kategoriju (CTP A 19 (76%) vs CTP B 14 (36,8%), CTP C 9 (24,3%), p<0,001). Učestalost arterijske hipertenzije, šećerne bolest i i kronične bubrežne bolesti nije bila statistički značajno različita između CTP kategorija. Opća i klinička obilježja, kao i razlike između obilježja od interesa navedena su u Tablici 2.

Tablica 2. Opća i klinička obilježja ispitanika podijeljenih prema CTP kategorijama

	CTP A		**CTP B**		**CTP C**		**p**
Spol	n	%	n	%	n	%	
muški	21	84,0	31	81,6	27	73,0	0.512
Dob (godine)							
Medijan (min-maks)	59,2 (23-70)		58,3(31-76)		57,5 (30-73)		0.417
Etilična ciroza							
Da	3	12,0	16	42,1	22	59,5	0.001
HCC							
Da	19	76	14	36,8	9	24,3	< 0.001
Arterijska hipertenzija							
Da	11	44,0	15	39,5	7	18,9	0.072
Šećerna bolest							
Da	9	36,0	8	21,1	10	27,0	0.448
Kronična bubrežna bolest							
Da	0	0,0	4	10,5	7	18,9	0.063

Legenda: HCC- hepatocelularni karcinom (od eng. *hepatocellular carcinoma*)

5.2.2. Podjela prema Model for end stage liver disease bodovnom sustavu

Ispitanici su podijeljeni u 3 skupine prema MELD bodovnom sustavu, po principu podjele u studiji Rodrigue i sur. (147): u MELD ≤15 kategoriji je bilo 58 (58%) ispitanika, u MELD kategoriji 16-25 38 (38%) ispitanika, a u MELD kategoriji >25 4

ispitanika (4%). U MELD ≤15 kategoriji ispitanika je bilo 47 (81%) muškaraca, u kategoriji 16-25 29 muškaraca (76%), a u kategoriji >25 su bila 3 (75%) muškarca, što se nije pokazalo statistički značajnim (p=0,84). Opća i klinička obilježja, kao i razlike između obilježja od interesa navedena su u Tablici 3.

Hepatocelularni karcinom je bio značajno više zastupljen u MELD ≤15 kategoriji u odnosu na MELD 16-25 i >25 kategorije (MELD ≤15 31 (53%) vs MELD 16-25 11 (29%), MELD >25 0, p=0,01). Nije bilo statistički značajne razlike u zastupljenosti ciroze jetre etilične etiologije između MELD kategorija. Učestalost arterijske hipertenzije, šećerne bolesti i kronične bubrežne bolesti nije bila statistički značajno različita između MELD kategorija.

Tablica 3. Opća i klinička obilježja ispitanika podijeljenih prema MELD kategorijama

	MELD ≤15		**MELD 16-25**		**MELD >25**		**p**
Spol	n	%	n	%	n	%	
muški	47	81,0	29	76,0	3	75,0	0,84
Dob (godine)							
Medijan (min-maks)	60 (23-76)		59,5 (31-73)		49,5 (30-63)		0,14
Etilična ciroza							
Da	19	33,0	19	50,0	3	75,0	0,09
HCC							
Da	31	53,0	11	29,0	0	0,0	0,01
Arterijska hipertenzija							
Da	24	41,0	9	24,0	0	0,0	0,07
Šećerna bolest							
Da	16	28,0	10	26,0	1	25,0	0,99
Kronična bubrežna bolest							
Da	3	5,0	8	21,0	1	25,0	0,05

Legenda: MELD- eng. Model for end stage liver disease; HCC- hepatocelularni karcinom (od eng. *hepatocellular carcinoma*)

5.3. Promjena kvalitete života nakon transplantacije po kategorijama kliničko-laboratorijskih obilježja ispitanika

U svim domenama SF-36 upitnika, osim u BP (p=0,582), pokazano je da postoji statistički značajno poboljšanje kvalitete života uspoređujući stanje prije i nakon transplantacije. Analizirane su statistički značajne razlike, uspoređujući stanje prije transplantacije sa stanjem 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije, te stanje nakon 6 mjeseci

sa stanjem nakon 12 mjeseci poslije transplantacije. Navedenom analizom pokazano je da postoji statistički značajno poboljšanje u svim domenama, osim u PCS, uspoređujući stanje prije transplantacije sa stanjem 6 mjeseci nakon transplantacije, dok je analizom stanja 12 mjeseci nakon transplantacije značajnost postignuta u svim domenama. Uspoređujući stanje nakon 6 i 12 mjeseci statistički značajna razlika postignuta je samo u PCS domeni (p= 0,006) (Tablica 4.).

Tablica 4. Analiza domena SF-36 upitnika uspoređujući stanje prije, te 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije

Varijabla	Prije transplantacije	6 mjeseci nakon transplantacije	12 mjeseci nakon transplantacije	p
PF	75 (0-100)	85 (10-100)	85 (0-100)	0,003[a]; <0,001[b]; NS[c]
RP	28,1 (0-100)	50 (0-100)	75 (0-100)	<0,001[a]; <0,001[b]; NS[c]
BP	100 (21-100)	100 (22-100)	100 (0-100)	0,582
GH	52 (10-85)	82 (30-100)	82 (5-100)	<0,001[a]; <0,001[b]; NS[c]
VT	50 (6,3-87,5)	68,8 (25-100)	68,8 (6,3-100)	0,001[a]; <0,001[b]; NS[c]
SF	75 (0-100)	87,5 (25-100)	87,5 (25-100)	<0,001[a]; <0,001[b]; NS[c]
RE	66,7 (0-100)	100 (25-100)	100 (25-100)	<0,001[a]; <0,001[b]; NS[c]
MH	65 (25-100)	85 (30-100)	82,5 (35-100)	<0,001[a]; <0,001[b]; NS[c]
PCS	46 (20,4-60,8)	50,3 (26,5-62,1)	52,7 (18,9-60,5)	NS[a]; <0,001[b]; 0,006[c]
MCS	44,8 (12,5-65,6)	55,7 (20,1-64,8)	55,4 (26,9-66)	<0,001[a]; <0,001[b]; NS[c]

Legenda: PF- fizičko funkcioniranje (od engl. *physical functioning*); RP- ograničenja zbog fizičkih poteškoća (od engl. *role limitation due to physical problems*); BP- tjelesni bolovi (od engl. *bodily pain*); GH- percepcija općeg zdravlja (od engl. *general health perception*); VT- vitalnost (od engl. *vitality*); SF- socijalno funkcioniranje (od engl. *social functioning*); RE- ograničenja zbog emocionalnih poteškoća (od engl. *role limitation due to emotional problems*); MH- psihičko zdravlje (od engl. *mental health*); PCS- zajednička fizička komponenta (od engl. *physical component summary*); MCS- zajednička fizička komponenta (od engl. *mental component summary*); [a]prije transplantacije i 6 mjeseci nakon transplantacije; [b]prije transplantacije i 12 mjeseci nakon transplantacije; [c]6 mjeseci i godinu dana nakon transplantacije; NS (eng. nonsignificant)

U svim domenama CLDQ upitnika pokazano je da postoji statistički značajno poboljšanje kvalitete života uspoređujući stanje prije i nakon transplantacije. Navedenom analizom pokazano je da postoji statistički značajno poboljšanje u svim domenama, uspoređujući stanje prije transplantacije sa stanjem 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije. Usporedbom stanja nakon 6 i 12 mjeseci poslije transplantacije, nije postignuta statistička značajnost niti u jednoj domeni (Tablica 5.).

Tablica 5. Analiza domena CLDQ upitnika uspoređujući stanje prije, te 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije

Varijabla	Prije transplantacije	6 mjeseci nakon transplantacije	12 mjeseci nakon transplantacije	p
AS	6 (2-7)	6,5 (3,3-7)	7 (2-7)	0,017[a]; 0,033[b]; NS[c]
FA	4,8 (1,8-6,8)	6 (2,4-7)	6,3 (2,2-7)	<0,001[a]; <0,001[b]; NS[c]
SS	5,8 (2,2-7)	6,2 (4-7)	6,4 (2,8-7)	<0,001[a]; <0,001[b]; NS[c]
AC	5,3 (1,3-7)	6,3 (2,7-7)	6,7 (1,7-7)	0,001[a]; <0,001[b]; NS[c]
EF	5,9 (2,4-7)	6,6 (3,1-7)	6,5 (3,1-7)	0,022[a]; 0,014[b]; NS[c]
WO	4 (1,8-7)	6,2 (2,8-7)	6,4 (2,2-7)	<0,001[a]; <0,001[b]; NS[c]
Ukupni rezultat	5,3 (2,8-6,9)	6,2 (3,8-7)	6,4 (2,4-7)	<0,001[a]; <0,001[b]; NS[c]

Legenda: AS- abdominalni simptomi (od engl. *abdominal symptoms*); FA- umor (od engl. *fatigue*); SS- sistemski simptomi (od engl. *systemic symptoms*); AC- aktivnost (od engl. *activity*); EF- emocionalno funkcioniranje (od engl. *emotional function*); WO- zabrinutost (od engl. *worry*); [a]prije transplantacije i 6 mjeseci nakon transplantacije; [b]prije transplantacije i 12 mjeseci nakon transplantacije; [c]6 mjeseci i godinu dana nakon transplantacije; NS (eng. nonsignificant)

Gledajući prije i poslijetransplantacijska kliničko-laboratorijska obilježja ispitanika, statistički zadovoljavajući broj dosegle su od komorbiditeta arterijska hipertenzija i šećerna bolest, a od etiologija bolesti jetre etilična ciroza i HCC. Komplikacije nakon transplantacije po kategorijama nisu dosegle zadovoljavajući broj. Uz njih, analizirane su i kategorije CTP i MELD bodovnog sustava. Promjena kvalitete života po navedenim varijablama analizirana je po MCS i PCS domeni SF-36 upitnika, te po ukupnom rezultatu (eng. overall) CLDQ upitnika.

U PCS domeni SF-36 upitnika statistički značajno poboljšanje postigli su ispitanici u CTP B i C kategoriji, ispitanici u MELD 16-25 kategoriji, te oni s cirozom jetre etilične geneze (Tablica 6.). Za istaknuti je da su ispitanici u CTP C kategoriji postigli je statistički značajno poboljšanje (p=0,008) uspoređujući stanje 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije.

Tablica 6. Analiza prije i poslijetransplantacijskih varijabli ispitanika po PCS domeni SF-36 upitnika, uspoređujući stanje prije, te 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije

Varijabla	SF-36-PCS (prije)	SF-36-PCS (6 mjeseci)	SF-36-PCS (12 mjeseci)	p
CTP A	50,6 (31,3-60,8)	50,1 (26,5-55,2)	50,1 (23,2-58,9)	0,178
CTP B	47,2 (25,1-58,3)	51,6 (35,2-62,1)	52,5 (18,9-59,9)	NS[a]; 0,018[b]; NS[c]
CTP C	40,4 (20,4-51,2)	49,3 (29,1-60,5)	53,2 (38-60,5)	0,013[a]; <0,001[b]; 0,008[c]
MELD ≤15	48 (25-60,7)	50,7 (26,5-62)	52,4 (18,8-58,9)	NS[a], NS[b], NS[c]
MELD 16-25	42,7 (20,3-58,2)	50,3 (29,1-60,5)	53,5 (28,8-60,4)	<0.001[a], <0.001[b], 0.006[c]
MELD >25	35,1 (28,1-46,5)	42,5 (41,3-58,4)	53,2 (43,3-55,6)	0.368
Etilična ciroza (da)	43,4 (20,4-57,5)	50,7 (29,1-60,5)	52,8 (28,8-60,5)	0,012[a]; <0,001[b]; NS[c]
HCC (da)	47,2 (25,1-60,8)	50,3 (26,5-58,8)	51,7 (26,7-59)	0,133
Arterijska hipertenzija (da)	44,8 (20,4-60,8)	50,9 (26,5-62,1)	52,8 (18,9-58,3)	0,366
Šećerna bolest (da)	45,5 (25,1-60,8)	49,8 (26,5-60,5)	52,4 (26,7-58,2)	0,050 *

Legenda: CTP- Child Turcotte Pugh; MELD (eng. model for end stage liver disease); HCC- hepatocelularni karcinom (od eng. *hepatocellular carcinoma*); PCS- zajednička fizička komponenta (od engl. *physical component summary*); [a]prije transplantacije i 6 mjeseci nakon transplantacije; [b]prije transplantacije i 12 mjeseci nakon transplantacije; [c]6 mjeseci i godinu dana nakon transplantacije; NS (eng. nonsignificant); *s Bonferroni prilagodbom razlika samo između prije transplantacije i 12 mjeseci nakon transplantacije (p=0.043)

U MCS domeni SF-36 upitnika, statistički značajno poboljšanje postigli su ispitanici u svim kategorijama, osim u kategoriji MELD>25, s obzirom da je u njoj bio premalen broj ispitanika (Tablica 7.). Uspoređujući stanje 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije, značajnost nije postignuta niti u jednoj kategoriji.

Tablica 7. Analiza prije i poslijetransplantacijskih varijabli ispitanika po MCS domeni SF-36 upitnika, uspoređujući stanje prije, te 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije

Varijabla	SF-36-MCS (prije)	SF-36-MCS (6 mjeseci)	SF-36-MCS (12 mjeseci)	p
CTP A	47,5 (30,6-60,5)	54,8 (20,1-63,7)	49,6 (26,9-62,8)	0,027[a]; NS[b]; NS[c]
CTP B	44,8 (12,5-65,6)	57,3 (29,4-64,8)	57,4 (32,6-63,1)	<0,001[a]; <0,001[b]; NS[c]
CTP C	42,3 (19,8-60,9)	54,2 (25,2-63,7)	55,3 (31,4-66)	0,002[a]; <0,001[b]; NS[c]
MELD ≤15	45,2 (12,4-65,5)	55,4 (20,1-64,8)	49,6 (26,8-65,9)	<0.001[a], <0.001[b], NS[c]
MELD 16-25	44,4 (17,1-58,5)	57,8 (25,2-63,7)	58,4 (31,3-62,8)	<0.001[a], <0.001[b], NS[c]
MELD >25	40 (38,1-56,6)	41,4 (33,7-47,5)	49,6 (48,1-61,6)	0.105
Etilična ciroza (da)	43,4 (12,5-60,9)	55,6 (25,2-63,7)	56,7 (40,4-66)	<0,001[a]; <0,001[b]; NS[c]
HCC (da)	45,8 (29,8-65,6)	54,5 (20,1-64,8)	51,2 (26,9-64)	0,008[a]; 0,004[b]; NS[c]
Arterijska hipertenzija (da)	44,8 (12,5-59,1)	52,6 (25,2-60,8)	55,3 (26,9-63,1)	0,014[a]; 0,006[b]; NS[c]
Šećerna bolest (da)	44,8 (29,8-59,6)	55,5 (32,6-62,9)	57,4 (26,9- 64)	0,001[a]; 0,003[b]; NS[c]

Legenda: CTP- Child Turcotte Pugh; MELD (eng. model for end stage liver disease); HCC- hepatocelularni karcinom (od eng. *hepatocellular carcinoma*); MCS- zajednička fizička komponenta (od engl. *mental component summary*); [a]prije transplantacije i 6 mjeseci nakon transplantacije; [b]prije transplantacije i 12 mjeseci nakon transplantacije; [c]6 mjeseci i godinu dana nakon transplantacije; NS (eng. nonsignificant)

U ukupnom rezultatu CLDQ upitnika statistički značajno poboljšanje postigli su ispitanici u svim kategorijama, osim u CTP A i MELD>25. Uspoređujući stanje 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije, značajnost nije postignuta niti u jednoj kategoriji (Tablica 8.).

Tablica 8. Analiza prije i poslijetransplantacijskih varijabli ispitanika po ukupnom rezultatu CLDQ upitnika, uspoređujući stanje prije, te 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije

Varijabla	CLDQ ukupni rezultat (prije)	CLDQ ukupni rezultat (6 mjeseci)	CLDQ ukupni rezultat (12 mjeseci)	p
CTP A	5,9 (2,8-6,8)	6 (3,8-6,9)	6,2 (3,5-7)	0,792
CTP B	5,2 (3-6,9)	6,3 (4,1-7)	6,5 (2,4-7)	<0,001[a]; <0,001[b]; NS[c]
CTP C	4,6 (3-6,2)	6,2 (4,2-7)	6,5 (4,4-7)	<0,001[a]; <0,001[b]; NS[c]
MELD ≤15	5,5 (2,7-6,8)	6,1 (3,7-7)	6,3 (2,4-6,9)	<0.001[a], <0.001[b], NS[c]
MELD 16-25	4,8 (3,4-6,9)	6,3 (4,2-7)	6,5 (4-7)	<0.001[a], <0.001[b], NS[c]
MELD >25	4,3 (2,9-6)	5,1 (4,7-6,6)	6,3 (5,1-7)	0.368
Etilična ciroza (da)	5 (3-6,8)	6,4 (4,3-7)	6,5 (5,2-7)	<0,001[a]; <0,001[b]; NS[c]
HCC (da)	5,6 (3,4-6,7)	6,1 (3,8-7)	6,2 (3,6-7)	0,016[a]; 0,01[b]; NS[c]
Arterijska hipertenzija (da)	5,2 (3-6,4)	6 (3-6,9)	6,2 (2,4-7)	0,003[a]; 0,005[b]; NS[c]
Šećerna bolest (da)	5,4 (3,6-6,5)	6,2 (3,8-7)	6,5 (3,6-7)	0,019[a]; 0,002[b]; NS[c]

Legenda: CTP- Child Turcotte Pugh; MELD (eng. model for end stage liver disease); HCC- hepatocelularni karcinom (od eng. *hepatocellular carcinoma*); [a]prije transplantacije i 6 mjeseci nakon transplantacije; [b]prije transplantacije i 12 mjeseci nakon transplantacije; [c]6 mjeseci i godinu dana nakon transplantacije; NS (eng. nonsignificant)

5.4. Utjecaj kliničko-laboratorijskih obilježja ispitanika na kvalitetu života prije i nakon transplantacije jetre

Kliničko-laboratorijska obilježja ispitanika koja su pokazala statistički značajan utjecaj na kvalitetu života prije i nakon transplantacije su: spol, od komorbiditeta arterijska

hipertenzija, od etiologija bolesti jetre etilična ciroza i HCC, CTP i MELD bodovni sustav te DRI.

5.4.1. Kvaliteta života prije i nakon transplantacije s obzirom na spol

Analizom utjecaja spola ispitanika na kvalitetu života pokazano je da muškarci u usporedbi sa ženama imaju bolju kvalitetu života prije, te 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije. Prije transplantacije su muškarci imali statistički značajno bolju kvalitetu života u domeni RP SF-36 upitnika, te u domenama AS, FA, SS i ukupnom rezultatu CLDQ upitnika. 6 mjeseci nakon transplantacije muškarci su imali statistički značajno bolju kvalitetu života u domenama PF i GH SF-36 upitnika, te u domenama FA, AC i ukupnom rezultatu CLDQ upitnika. 12 mjeseci nakon transplantacije muškarci su imali statistički značajno bolju kvalitetu života u domenama VT i MH SF-36 upitnika, te u domenama AC, WO i ukupnom rezultatu (p=0,043,) CLDQ upitnika.

5.4.2. Kvaliteta života prije i nakon transplantacije s obzirom na arterijsku hipertenziju

U razdoblju prije transplantacije jedina domena gdje je pokazana statistička značajnost je MH SF-36 upitnika (p=0,048), po kojoj su bolesnici bez arterijske hipertenzije imali bolji rezultat. 6 mjeseci nakon transplantacije ispitanici bez arterijske hipertenzije imali su statistički značajno bolji rezultat u VT, MH, MCS domenama SF-36 upitnika, te u EF domeni CLDQ upitnika. 12 mjeseci nakon transplantacije statistički značajno bolji rezultat ispitanika bez arterijske hipertenzije je pokazan u VT domeni, te u svim domenama CLDQ upitnika, osim u EF (Tablica 9.).

Tablica 9. Utjecaj arterijske hipertenzije na kvalitetu života 12 mjeseci nakon transplantacije po domenama CLDQ upitnika

Varijable	Arterijska hipertenzija (da)	Arterijska hipertenzija (ne)	p
AS	6,6 (2,3-7)	7 (2-7)	0,04
FA	5,8 (2,2-6,8)	6,4 (3,2-7)	0,011
SS	6,2 (2,8-7)	6,4 (4,6-7)	0,013
AC	6,3 (1,6-7)	6,6 (2,3-7)	0,036
EF	6,3 (3,1-7)	6,5 (3,6-7)	NS
WO	5,8 (2,2-7)	6,4 (3-7)	0,021
Ukupni rezultat	6,1 (2,4-6,9)	6,4 (3,4-7)	0,019

Legenda: AS- abdominalni simptomi (od engl. *abdominal symptoms*); FA- umor (od engl. *fatigue*); SS- sistemski simptomi (od engl. *systemic symptoms*); AC- aktivnost (od engl. *activity*); EF- emocionalno funkcioniranje (od engl. *emotional function*); WO- zabrinutost (od engl. *worry*); NS (eng. nonsignificant)

5.4.3. Kvaliteta života prije i nakon transplantacije s obzirom na etiličnu cirozu jetre i HCC

Prije transplantacije su ispitanici s cirozom jetre etilične etiologije imali u većini domena SF-36 i CLDQ upitnika statistički značajnije lošije rezultate u usporedbi s drugim etiologijama ciroze (Tablica 10.).

Tablica 10. Utjecaj ciroze etilične etiologije na kvalitetu života prije transplantacije po domenama SF-36 i CLDQ upitnika

Varijable	Etilična ciroza (da)	Etilična ciroza (ne)	p
SF-36-PF	55 (0-95)	80 (25-100)	<0,001
SF-36-RP	25 (0-100)	50 (0-100)	NS
SF-36-BP	100 (21-100)	100 (22-100)	NS
SF-36-GH	47 (10-85)	52 (10-85)	0,009
SF-36-VT	37,5 (6,2-81,2)	56,2 (25-87,5)	<0,001
SF-36-SF	50 (0-100)	75 (0-100)	NS
SF-36-RE	50 (0-100)	75 (0-100)	NS
SF-36-MH	60 (25-95)	70 (25-100)	0,009
SF-36-PCS	43,8 (20,3-57,5)	47(25,1-60,7)	0,018
SF-36-MCS	43,4 (12,4-60,9)	45,47 (23-65,6)	NS
CLDQ-AS	5,3 (2-7)	6,3 (2,3-7)	NS
CLDQ-FA	4 (1,8-6,4)	5 (2-6,8)	0,003
CLDQ-SS	5,4 (3-7)	5,8 (2,2-7)	0,038
CLDQ-AC	5,3 (2-7)	6 (1,3-7)	0,011
CLDQ-EF	5,2 (2,3-7)	6 (3,2-7)	0,025
CLDQ-WO	4 (2,2-7)	4 (1,8-7)	NS
CLDQ- ukupni rezultat	5 (3-6,8)	5,6 (2,8-6,9)	0,014

Legenda: PF- fizičko funkcioniranje (od engl. *physical functioning*); RP- ograničenja zbog fizičkih poteškoća (od engl. *role limitation due to physical problems*); BP- tjelesni bolovi (od engl. *bodily pain*); GH- percepcija općeg zdravlja (od engl. *general health perception*); VT- vitalnost (od engl. *vitality*); SF- socijalno funkcioniranje (od engl. *social functioning*); RE- ograničenja zbog emocionalnih poteškoća (od engl. *role limitation due to emotional problems*); MH- psihičko zdravlje (od engl. *mental health*); PCS- zajednička fizička komponenta (od engl. *physical component summary*); MCS- zajednička fizička komponenta (od engl. *mental component summary*); AS- abdominalni simptomi (od engl. *abdominal symptoms*); FA- umor (od engl. *fatigue*); SS- sistemski simptomi (od engl. *systemic symptoms*); AC- aktivnost (od engl. *activity*); EF- emocionalno funkcioniranje (od engl. *emotional function*); WO- zabrinutost (od engl. *worry*); NS (eng. nonsignificant)

6 mjeseci nakon transplantacije nije pokazana statistički značajna razlika u kvaliteti života između ispitanika s cirozom etilične etiologije i ostalih ispitanika. 12 mjeseci nakon transplantacije ispitanici s etiličnom cirozom pokazali su statistički značajnije bolju kvalitetu života po VT i MH domenama SF-36 upitnika, te po FA, EF, WO i ukupnom rezultatu CLDQ upitnika (Tablica 11.).

Tablica 11. Utjecaj ciroze etilične etiologije na kvalitetu života 12 mjeseci nakon transplantacije po domenama SF-36 i CLDQ upitnika

Varijable	Etilična ciroza (da)	Etilična ciroza (ne)	p
SF-36-PF	85 (40-100)	85 (0-100)	NS
SF-36-RP	75 (25-100)	62,5 (0-100)	NS
SF-36-BP	100 (41-100)	84 (0-100)	NS
SF-36-GH	82 (45-100)	77 (5-100)	NS
SF-36-VT	75 (50-100)	62,5 (6,2-100)	0,014
SF-36-SF	87,5 (37,5-100)	75 (25-100)	NS
SF-36-RE	100 (50-100)	75 (25-100)	NS
SF-36-MH	90 (65-100)	80 (35-100)	0,020
SF-36-PCS	52,7 (28,8-60,4)	52,4 (18,9-59,9)	NS
SF-36-MCS	56,7 (40,4-66)	51 (26,8-63,9)	NS
CLDQ-AS	7 (3,3-7)	6,6 (2-7)	NS
CLDQ-FA	6,4 (4,8-7)	6 (2,2-7)	0,010
CLDQ-SS	6,4 (5,4-7)	6,4 (2,8-7)	NS
CLDQ-AC	6,6 (5,6-7)	6,3 (1,6-7)	NS
CLDQ-EF	6,7 (5,1-7)	6,3 (3,1-7)	0,033
CLDQ-WO	6,6 (4,2-7)	6 (2,2-7)	0,005
CLDQ- ukupni rezultat	6,5 (5,1-7)	6,2 (2,4-6,9)	0,015

Legenda: PF- fizičko funkcioniranje (od engl. *physical functioning*); RP- ograničenja zbog fizičkih poteškoća (od engl. *role limitation due to physical problems*); BP- tjelesni bolovi (od engl. *bodily pain*); GH- percepcija općeg zdravlja (od engl. *general health perception*); VT- vitalnost (od engl. *vitality*); SF- socijalno funkcioniranje (od engl. *social functioning*); RE- ograničenja zbog emocionalnih poteškoća (od engl. *role limitation due to emotional problems*); MH- psihičko zdravlje (od engl. *mental health*); PCS- zajednička fizička komponenta (od engl. *physical component summary*); MCS- zajednička fizička komponenta (od engl. *mental component summary*); AS- abdominalni simptomi (od engl. *abdominal symptoms*); FA- umor (od engl. *fatigue*); SS- sistemski simptomi (od engl. *systemic symptoms*); AC- aktivnost (od engl. *activity*); EF- emocionalno funkcioniranje (od engl. *emotional function*); WO- zabrinutost (od engl. *worry*); NS (eng. nonsignificant)

Prije transplantacije su ispitanici s HCC-om pokazali statistički značajnije bolje rezultate u većini domena SF-36 i CLDQ upitnika (Tablica 12.)

Tablica 12. Utjecaj HCC-a na kvalitetu života prije transplantacije po domenama SF-36 i CLDQ upitnika

Varijable	HCC (da)	HCC (ne)	p
SF-36-PF	82,2 (25-95)	55 (0-100)	0,0001
SF-36-RP	50 (0-100)	25 (0-100)	0,003
SF-36-BP	100 (22-100)	100 (21-100)	NS
SF-36-GH	56 (15-85)	47 (10-85)	0,003
SF-36-VT	56,2 (25-87,5)	43,7 (6,2-81,2)	0,0005
SF-36-SF	75 (0-100)	62,5 (0-100)	0,021
SF-36-RE	75 (0-100)	50 (0-100)	0,035
SF-36-MH	75 (25-100)	62,5 (25-95)	0,014
SF-36-PCS	47,2 (25-60,7)	42,8 (20,3-57,8)	0,002
SF-36-MCS	45,8 (29,8-65,6)	44,3 (12,5-60,9)	NS
CLDQ-AS	6,3 (2,3-7)	5,3 (2-7)	NS
CLDQ-FA	5 (2,6-6,8)	4,1 (1,8-6,8)	0,002
CLDQ-SS	5,9 (2,8-7)	5,5 (2,2-7)	NS
CLDQ-AC	6 (3-7)	5,3 (1,3-7)	0,007
CLDQ-EF	6 (3,2-7)	5,7 (2,3-7)	NS
CLDQ-WO	4 (1,8-7)	4 (2,2-7)	NS
CLDQ- ukupni rezultat	5,6 (3,4-6,7)	5 (2,8-6,9)	0,012

Legenda: PF- fizičko funkcioniranje (od engl. *physical functioning*); RP- ograničenja zbog fizičkih poteškoća (od engl. *role limitation due to physical problems*); BP- tjelesni bolovi (od engl. *bodily pain*); GH- percepcija općeg zdravlja (od engl. *general health perception*); VT- vitalnost (od engl. *vitality*); SF- socijalno funkcioniranje (od engl. *social functioning*); RE- ograničenja zbog emocionalnih poteškoća (od engl. *role limitation due to emotional problems*); MH- psihičko zdravlje (od engl. *mental health*); PCS- zajednička fizička komponenta (od engl. *physical component summary*); MCS- zajednička fizička komponenta (od engl. *mental component summary*); AS- abdominalni simptomi (od engl. *abdominal symptoms*); FA- umor (od engl. *fatigue*); SS- sistemski simptomi (od engl. *systemic symptoms*); AC- aktivnost (od engl. *activity*); EF- emocionalno funkcioniranje (od engl. *emotional function*); WO- zabrinutost (od engl. *worry*); NS (eng. nonsignificant)

6 mjeseci nakon transplantacije nije bilo statistički značajne razlike između ispitanika s HCC-om i ostalih ispitanika. 12 mjeseci nakon transplantacije su ispitanici s HCC-om imali statistički značajno lošije rezultate po domenama CLDQ upitnika, dok po domenama SF-36 upitnika nije bilo statistički značajne razlike (Tablica 13.)

Tablica 13. Utjecaj HCC-a na kvalitetu života 12 mjeseci nakon transplantacije po domenama CLDQ upitnika

Varijable	HCC (da)	HCC (ne)	p
CLDQ-AS	6,5 (2,3-7)	7 (2-7)	NS
CLDQ-FA	5,7 (3,2-7)	6,4 (2,2-7)	0,037
CLDQ-SS	6,3 (3,2-7)	6,4 (2,8-7)	NS
CLDQ-AC	6,4 (2,3-7)	6,6 (1,6-7)	NS
CLDQ-EF	6,2 (3,5-7)	6,7 (3,1-7)	0,016
CLDQ-WO	5,7 (2,4-7)	6,5 (2,2-7)	0,031
CLDQ- ukupni rezultat	6,1 (3,5-6,9)	6,5 (2,4-7)	0,04

Legenda: AS- abdominalni simptomi (od engl. *abdominal symptoms*); FA- umor (od engl. *fatigue*); SS- sistemski simptomi (od engl. *systemic symptoms*); AC- aktivnost (od engl. *activity*); EF- emocionalno funkcioniranje (od engl. *emotional function*); WO- zabrinutost (od engl. *worry*); NS (eng. nonsignificant)

5.4.4. Kvaliteta života prije i nakon transplantacije s obzirom na CTP bodovni sustav

Prije transplantacije su ispitanici u CTP A kategoriji u usporedbi s ispitanicima u CTP B kategoriji pokazali statistički značajnije bolju kvalitetu života u GH, VT, MH domenama SF-36 upitnika, te u FA domeni CLDQ upitnika. Uspoređujući ispitanike u CTP kategoriji A i C prije transplantacije, oni u A kategoriji su pokazali statistički značajnije bolju kvalitetu života u većini domena SF-36 i CLDQ upitnika (Tablica 14.).

Tablica 14. Usporedba ispitanika u CTP A i C kategoriji prije transplantacije po domenama SF-36 i CLDQ upitnika

Varijable	CTP A	CTP C	p
SF-36-PF	85 (10-100)	55 (0-90)	<0,001
SF-36-RP	50 (0-100)	25 (0-100)	<0,001
SF-36-BP	100 (22-100)	100 (21-100)	NS
SF-36-GH	62 (10-85)	40 (10-77)	<0,001
SF-36-VT	62,5 (12,5-87,5)	37,5 (6,2-81,2)	<0,001
SF-36-SF	75 (25-100)	50 (0-100)	0,046
SF-36-RE	75 (25-100)	50 (0-100)	0,024
SF-36-MH	75 (25-100)	60 (25-100)	0,01
SF-36-PCS	49,9 (37,5-60,7)	40,4 (20,3-51,2)	<0,001
SF-36-MCS	46 (30,6-60,4)	42,3 (19,8-60,9)	0,035
CLDQ-AS	6,6 (2,3-7)	5 (2-7)	0,025
CLDQ-FA	5,6 (2,4-6,8)	3,6 (1,8-6)	<0,001
CLDQ-SS	6,2 (2,2-7)	5,2 (3-7)	0,006
CLDQ-AC	6 (2-7)	5 (1,3-7)	0,006
CLDQ-EF	6,6 (2,3-7)	5,5 (3,1-7)	NS
CLDQ-WO	4 (2,4-7)	4 (2,2-6)	NS
CLDQ- ukupni rezultat	5,8 (2,8-6,8)	4,6 (2,9-6,1)	<0,001

Legenda: CTP- Child Turcotte Pugh; PF- fizičko funkcioniranje (od engl. *physical functioning*); RP- ograničenja zbog fizičkih poteškoća (od engl. *role limitation due to physical problems*); BP- tjelesni bolovi (od engl. *bodily pain*); GH- percepcija općeg zdravlja (od engl. *general health perception*); VT- vitalnost (od engl. *vitality*); SF- socijalno funkcioniranje (od engl. *social functioning*); RE- ograničenja zbog emocionalnih poteškoća (od engl. *role limitation due to emotional problems*); MH- psihičko zdravlje (od engl. *mental health*); PCS- zajednička fizička komponenta (od engl. *physical component summary*); MCS- zajednička fizička komponenta (od engl. *mental component summary*); AS- abdominalni simptomi (od engl. *abdominal symptoms*); FA- umor (od engl. *fatigue*); SS- sistemski simptomi (od engl. *systemic symptoms*); AC- aktivnost (od engl. *activity*); EF- emocionalno funkcioniranje (od engl. *emotional function*); WO- zabrinutost (od engl. *worry*); NS (eng. nonsignificant)

6 mjeseci nakon transplantacije nije bilo statistički značajne razlike uspoređujući ispitanike u CTP A i B te A i C kategoriji. Uspoređujući CTP A i B kategorije 12 mjeseci nakon transplantacije, statistička značajnost postignuta je samo u VT domeni SF-36 upitnika, gdje su oni u kategoriji B pokazali bolje rezultate. Kada gledamo usporedbu A i C kategorije 12 mjeseci nakon transplantacije, ispitanici u C kategoriji pokazali su statistički značajnije bolje rezultate u domeni PF SF-36 upitnika, te u

domenama AS, FA i ukupnom rezultatu (p=0,04) CLDQ upitnika. Uspoređujući ispitanike u CTP kategoriji B i C prije transplantacije, oni u B kategoriji su pokazali statistički značajnije bolju kvalitetu života u PF, RP, VT i PCS domenama SF-36 upitnika, te u FA, SS, AS i ukupnom rezultatu (p=0,005) CLDQ upitnika. 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije nije bilo statistički značajne razlike između ispitanika u CTP B i C kategoriji.

5.4.5. Kvaliteta života prije i nakon transplantacije s obzirom na MELD bodovni sustav

Gledajući vrijednosti rezultata MELD bodovnog sustava i SF-36 upitnika prije transplantacije, značajna negativna korelacija postignuta je u domenama koje prvenstveno odražavaju fizičku komponentu kvalitete života: PF, RP, GH, VT i PCS (Tablica 15.).

Tablica 15. Korelacija rezultata MELD bodovnog sustava i rezultata SF-36 upitnika prije transplantacije

Parovi varijabli	R	p
MELD & SF-36-PF	-0,382	<0,001
MELD & SF-36-RP	-0,403	<0,001
MELD & SF-36-BP	-0,04	0,687
MELD & SF-36-GH	-0,294	<0,001
MELD & SF-36-VT	-0,289	<0,001
MELD & SF-36-SF	-0,195	0,051
MELD & SF-36-RE	-0,182	0,068
MELD & SF-36-MH	-0,125	0,213
MELD & SF-36-PCS	-0,367	<0,001
MELD & SF-36-MCS	-0,1	0,318

Legenda: MELD (eng. *model for end stage liver disease*); PF- fizičko funkcioniranje (od engl. *physical functioning*); RP- ograničenja zbog fizičkih poteškoća (od engl. *role limitation due to physical problems*); BP- tjelesni bolovi (od engl. *bodily pain*); GH- percepcija općeg zdravlja (od engl. *general health perception*); VT- vitalnost (od engl. *vitality*); SF- socijalno funkcioniranje (od engl. *social functioning*); RE- ograničenja zbog emocionalnih poteškoća (od engl. *role limitation due to emotional problems*); MH- psihičko zdravlje (od engl. *mental health*); PCS- zajednička fizička komponenta (od engl. *physical component summary*); MCS- zajednička fizička komponenta (od engl. *mental component summary*)

Uspoređujući rezultate MELD bodovnog sustava i vrijednosti SF-36 upitnika 6 mjeseci nakon transplantacije, nije nađeno statistički značajne korelacije, dok je usporedbom s

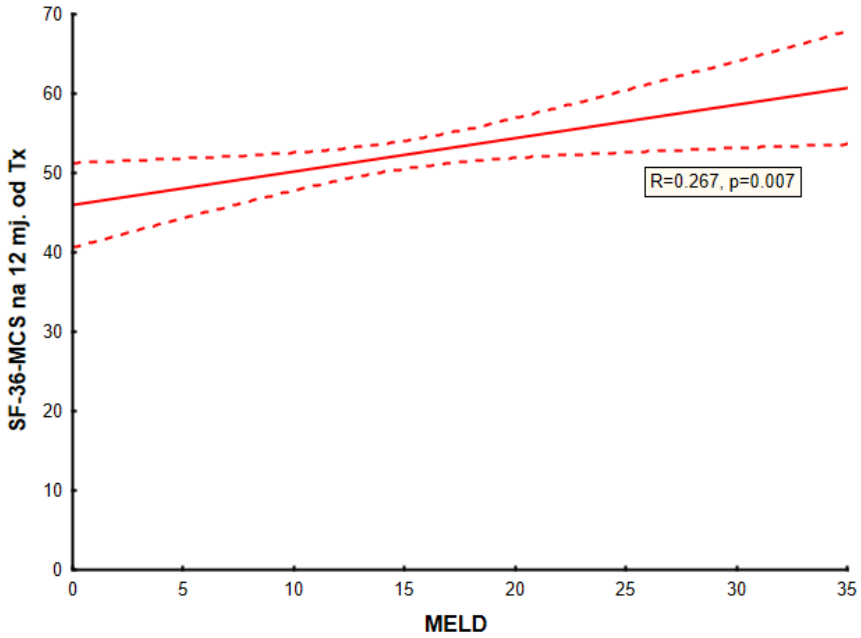
vrijednostima upitnika 12 mjeseci nakon transplantacije postignuta značajna pozitivna korelacija u svim domenama, osim u BP, SF i PCS (Tablica 16.) (Graf 8.).

Tablica 16. Korelacija rezultata MELD bodovnog sustava i rezultata SF-36 upitnika 12 mjeseci nakon transplantacije

Parovi varijabli	R	p
MELD & PF	0,261	<0,001
MELD & RP	0,209	0,036
MELD & BP	0,01	0,917
MELD & GH	0,286	0,003
MELD & VT	0,267	0,007
MELD & SF	0,19	0,058
MELD & RE	0,248	0,012
MELD & MH	0,251	0,011
MELD & PCS	0,15	0,134
MELD & MCS	0,267	0,007

Legenda: MELD (eng. *model for end stage liver disease*); PF- fizičko funkcioniranje (od engl. *physical functioning*); RP- ograničenja zbog fizičkih poteškoća (od engl. *role limitation due to physical problems*); BP- tjelesni bolovi (od engl. *bodily pain*); GH- percepcija općeg zdravlja (od engl. *general health perception*); VT- vitalnost (od engl. *vitality*); SF- socijalno funkcioniranje (od engl. *social functioning*); RE- ograničenja zbog emocionalnih poteškoća (od engl. *role limitation due to emotional problems*); MH- psihičko zdravlje (od engl. *mental health*); PCS- zajednička fizička komponenta (od engl. *physical component summary*); MCS- zajednička fizička komponenta (od engl. *mental component summary*)

Graf 8. Korelacija rezultata MELD bodovnog sustava i MCS domene SF-36 12 mjeseci nakon transplantacije



Legenda: MELD (eng. *model for end stage liver disease*); MCS- zajednička fizička komponenta (od engl. *mental component summary*); Tx- transplantacija

Gledajući vrijednosti rezultata MELD bodovnog sustava i CLDQ upitnika prije transplantacije, značajna negativna korelacija postignuta je u svim domenama, osim u EF i WO (Tablica 17.).

Tablica 17. Korelacija rezultata MELD bodovnog sustava i rezultata CLDQ upitnika prije transplantacije

Parovi varijabli	R	p
MELD & AS	-0,226	0,023
MELD & FA	-0,378	<0,001
MELD & SS	-0,269	<0,006
MELD & AC	-0,261	<0,008
MELD & EF	-0,048	0,63
MELD & WO	0,002	0,979
MELD & ukupni rezultat	-0,29	0,003

Legenda: MELD (eng. *model for end stage liver disease*); AS- abdominalni simptomi (od engl. *abdominal symptoms*); FA- umor (od engl. *fatigue*); SS- sistemski simptomi (od engl. *systemic symptoms*); AC- aktivnost (od engl. *activity*); EF- emocionalno funkcioniranje (od engl. *emotional function*); WO- zabrinutost (od engl. *worry*)

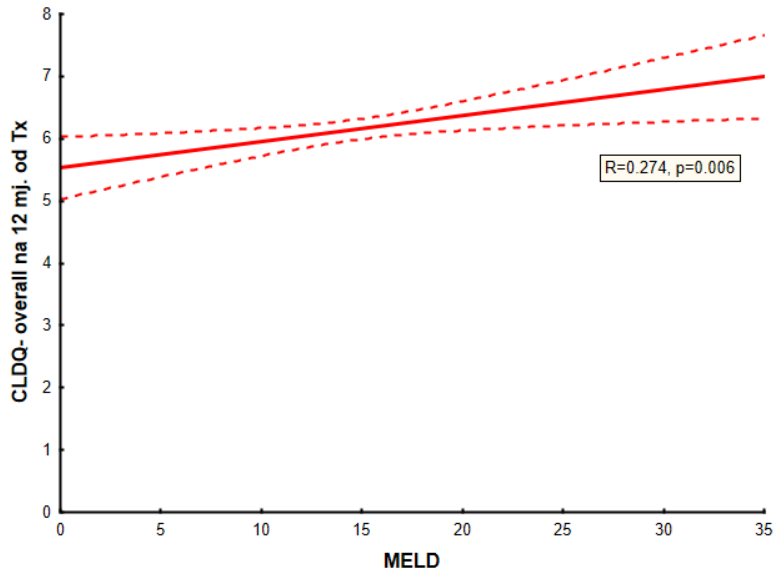
Uspoređujući rezultate MELD bodovnog sustava i vrijednosti CLDQ upitnika 6 mjeseci nakon transplantacije, nije nađeno statistički značajne korelacije, dok je usporedbom s vrijednostima upitnika 12 mjeseci nakon transplantacije postignuta značajna pozitivna korelacija u svim domenama, osim u AS i AC (Tablica 18.) (Graf 9.).

Tablica 18. Korelacija rezultata MELD bodovnog sustava i rezultata CLDQ upitnika 12 mjeseci nakon transplantacije

Parovi varijabli	R	p
MELD & AS	0,185	0,065
MELD & FA	0,264	0,007
MELD & SS	0,199	0,046
MELD & AC	0,187	0,061
MELD & EF	0,327	<0,001
MELD & WO	0,219	0,028
MELD & ukupni rezultat	0,274	0,005

Legenda: MELD (eng. *model for end stage liver disease*); AS- abdominalni simptomi (od engl. *abdominal symptoms*); FA- umor (od engl. *fatigue*); SS- sistemski simptomi (od engl. *systemic symptoms*); AC- aktivnost (od engl. *activity*); EF- emocionalno funkcioniranje (od engl. *emotional function*); WO- zabrinutost (od engl. *worry*)

Graf 9. Korelacija rezultata MELD bodovnog sustava i ukupnog rezultata CLDQ upitnika 12 mjeseci nakon transplantacije



Legenda: MELD (eng. *model for end stage liver disease*); Tx- transplantacija

Uspoređujući ispitanike u MELD ≤15 i 16-25 kategoriji prije transplantacije, oni u ≤15 kategoriji su imali statistički značajnije bolje rezultate u domenama koje prvenstveno odražavaju fizičke aspekte kvalitete života (Tablica 19.).

Tablica 19. Usporedba ispitanika u MELD ≤15 i 16-25 kategoriji prije transplantacije po domenama SF-36 i CLDQ upitnika

Varijable	MELD ≤15	MELD 16-25	p
SF-36-PF	79 (10-100)	55 (0-95)	0,001
SF-36-RP	50 (0-100)	25 (0-100)	<0,001
SF-36-BP	100 (22-100)	100 (21-100)	NS
SF-36-GH	52 (10-85)	47 (10-85)	NS
SF-36-VT	50 (12,5-87,5)	50 (6,2-81,2)	NS
SF-36-SF	75 (0-100)	68,7 (0-100)	NS
SF-36-RE	75 (0-100)	50 (0-100)	NS
SF-36-MH	65 (25-100)	65 (25-100)	NS
SF-36-PCS	48 (25-60,7)	42,7 (20,3-58,2)	0,002
SF-36-MCS	45,2 (12,4-65,5)	44,4 (17,1-58,5)	NS
CLDQ-AS	6,3 (2,3-7)	6,6 (2-7)	NS
CLDQ-FA	5,1 (2-6,8)	3,9 (2-6,8)	0,004
CLDQ-SS	6 (2,2-7)	5,2 (2,6-7)	0,004
CLDQ-AC	5,8 (1,3-7)	5,3 (2,6-7)	0,025
CLDQ-EF	5,8 (2,3-7)	5,9 (3,2-7)	NS
CLDQ-WO	4 (2,4-7)	4 (1,8-6,8)	NS
CLDQ- ukupni rezultat	5,5 (2,7-6,8)	4,8 (3,4-6,9)	0,014

Legenda: MELD (eng. model for end stage liver disease); PF- fizičko funkcioniranje (od engl. *physical functioning*); RP- ograničenja zbog fizičkih poteškoća (od engl. *role limitation due to physical problems*); BP- tjelesni bolovi (od engl. *bodily pain*); GH- percepcija općeg zdravlja (od engl. *general health perception*); VT- vitalnost (od engl. *vitality*); SF- socijalno funkcioniranje (od engl. *social functioning*); RE- ograničenja zbog emocionalnih poteškoća (od engl. *role limitation due to emotional problems*); MH- psihičko zdravlje (od engl. *mental health*); PCS- zajednička fizička komponenta (od engl. *physical component summary*); MCS- zajednička fizička komponenta (od engl. *mental component summary*); AS- abdominalni simptomi (od engl. *abdominal symptoms*); FA- umor (od engl. *fatigue*); SS- sistemski simptomi (od engl. *systemic symptoms*); AC- aktivnost (od engl. *activity*); EF- emocionalno funkcioniranje (od engl. *emotional function*); WO- zabrinutost (od engl. *worry*); NS (eng. nonsignificant)

Usporedbom 6 mjeseci nakon transplantacije nije nađeno statistički značajne razlike, osim u PF domeni SF-36 upitnika (p=0,04). 12 mjeseci nakon transplantacije ispitanici u MELD 16-25 kategoriji su imali statistički značajnije bolje rezultate u PF, RE i MCS domeni SF-36 upitnika (Tablica 20.), te u EF domeni (p=0,0013) CLDQ upitnika.

Tablica 20. Usporedba ispitanika u MELD ≤15 i 16-25 kategoriji 12 mjeseci nakon transplantacije po domenama SF-36 upitnika

Varijable	MELD ≤15	MELD 16-25	p
PF	85 (0-95)	90 (40-100)	0,028
RP	62.5 (0-100)	75 (25-100)	NS
BP	100 (0-100)	100 (10-100)	NS
GH	80 (5-100)	82 (45-100)	NS
VT	68,7 (6,2-93,7)	75 (37,5-100)	NS
SF	75 (25-100)	93,7 (37,5-100)	NS
RE	75 (25-100)	100 (25-100)	0,032
MH	80 (35-100)	90 (50-100)	NS
PCS	52,4 (18,8-58,9)	53,5 (28,8-60,4)	NS
MCS	49,6 (26,8-65,9)	58,4 (31,3-62,8)	0,029

Legenda: MELD (eng. model for end stage liver disease); PF- fizičko funkcioniranje (od engl. *physical functioning*); RP- ograničenja zbog fizičkih poteškoća (od engl. *role limitation due to physical problems*); BP- tjelesni bolovi (od engl. *bodily pain*); GH- percepcija općeg zdravlja (od engl. *general health perception*); VT- vitalnost (od engl. *vitality*); SF- socijalno funkcioniranje (od engl. *social functioning*); RE- ograničenja zbog emocionalnih poteškoća (od engl. *role limitation due to emotional problems*); MH- psihičko zdravlje (od engl. *mental health*); PCS- zajednička fizička komponenta (od engl. *physical component summary*); MCS- zajednička fizička komponenta (od engl. *mental component summary*); NS (eng. nonsignificant)

5.4.6. Kvaliteta života prije i nakon transplantacije s obzirom na DRI

Gledajući indeks rizika donora (DRI), ispitanici su podijeljeni u skupine s rezultatom DRI≤1,6 i rezultatom DRI>1,6, po principu podjele u studiji Volk i sur. (148). Usporedbom rezultata DRI i vrijednosti SF-36 upitnika 6 mjeseci nakon transplantacije, nađena je statistički značajna negativna korelacija u svim domenama, osim u BP, VT i RE, dok usporedbom s rezultatima upitnika 12 mjeseci nakon transplantacije nije nađena značajna korelacija (Tablica 21.).

Tablica 21. Korelacija rezultata DRI i rezultata SF-36 upitnika 6 mjeseci nakon transplantacije

Parovi varijabli	R	p
DRI & PF	-0,225	0,024
DRI & RP	-0,223	0,025
DRI & BP	-0,077	0,444
DRI & GH	-0,256	0,01
DRI & VT	-0,19	0,057
DRI & SF	-0,243	0,014
DRI & RE	-0,19	0,057
DRI & MH	-0,315	0,001
DRI & PCS	-0,155	0,122
DRI & MCS	-0,253	0,01

Legenda: DRI (indeks rizika donora; od eng. *Donor risk index*); PF- fizičko funkcioniranje (od engl. *physical functioning*); RP- ograničenja zbog fizičkih poteškoća (od engl. *role limitation due to physical problems*); BP- tjelesni bolovi (od engl. *bodily pain*); GH- percepcija općeg zdravlja (od engl. *general health perception*); VT- vitalnost (od engl. *vitality*); SF- socijalno funkcioniranje (od engl. *social functioning*); RE- ograničenja zbog emocionalnih poteškoća (od engl. *role limitation due to emotional problems*); MH- psihičko zdravlje (od engl. *mental health*); PCS- zajednička fizička komponenta (od engl. *physical component summary*); MCS- zajednička fizička komponenta (od engl. *mental component summary*)

Uspoređujući rezultate indeksa rizika donora (DRI) i vrijednosti CLDQ upitnika 6 mjeseci nakon transplantacije, nađena je statistički značajna negativna korelacija u domenama FA, AC i ukupnom rezultatu, dok je usporedbom sa rezultatima upitnika 12 mjeseci nakon transplantacije nađena značajna negativna korelacija u domeni SS (r= -0,201, p=0,044) (Tablica 22.).

Tablica 22. Korelacija rezultata DRI i rezultata CLDQ upitnika 6 mjeseci nakon transplantacije

Parovi varijabli	R	p
DRI & AS	-0,164	0,101
DRI & FA	-0,278	0,004
DRI & SS	-0,089	0,378
DRI & AC	-0,214	0,031
DRI & EF	-0,163	0,103
DRI & WO	-0,085	0,397
DRI & ukupni rezultat	-0,213	0,032

Legenda: DRI (indeks rizika donora; od eng. *Donor risk index*); AS- abdominalni simptomi (od engl. *abdominal symptoms*); FA- umor (od engl. *fatigue*); SS- sistemski simptomi (od engl. *systemic symptoms*); AC- aktivnost (od engl. *activity*); EF- emocionalno funkcioniranje (od engl. *emotional function*); WO- zabrinutost (od engl. *worry*)

5.4.7. Multivarijatna analiza

Kliničko-laboratorijska obilježja ispitanika koja su dosegla statističku značajnost u univarijatnoj analizi testirana su multivarijatnom analizom. Varijable su analizirane uzevši u obzir skupne domene SF-36 upitnika, MCS i PCS, te ukupni rezultat CLDQ upitnika, u periodu prije transplantacije te 6 i 12 mjeseci nakon. Rezultati CTP bodovnog sustava nisu analizirani s obzirom da su kolinearni s rezultatima MELD bodovnog sustava.

Uzimajući u obzir stanje prije transplantacije statistički značajno bolje rezultate u PCS domeni su imali muškarci te ispitanici s manjim rezultatom MELD bodovnog sustava. (Tablica 23.).

Tablica 23. Multivarijatna analiza za PCS domenu SF-36 upitnika prije transplantacije

Varijable	PCS Beta (β)	PCS SE β	p
Spol (m)	0,225	0,1	0,027
Etilična ciroza (ne)	0,222	0,13	NS
HCC (ne)	-0,088	0,13	NS
Arterijska hipertenzija (ne)	0,14	0,1	NS
MELD	-0,282	0,1	0,006

Legenda: M- muškarci; HCC- hepatocelularni karcinom (od eng. *hepatocellular carcinoma*); MELD (eng. model for end stage liver disease); PCS- zajednička fizička komponenta (od engl. *physical component summary*); NS (eng. nonsignificant)

S obzirom da su u PCS domeni nakon transplantacije samo varijable rezultata MELD bodovnog sustava i DRI u univarijatnoj analizi postigle statističku značajnost, za period nakon transplantacije nije učinjena multivarijatna analiza. U MCS domeni nije nađeno statističke značajnosti niti u jednom vremenskom intervalu.

Po ukupnom rezultatu CLDQ upitnika prije transplantacije, značajno bolje rezultate su pokazali muškarci, ispitanici koji nisu imali etiličnu cirozu, te oni s manjim rezultatom MELD bodovnog sustava (Tablica 24.).

Tablica 24. Multivarijatna analiza za ukupni rezultat CLDQ upitnika prije transplantacije

Varijable	**CLDQ ukupni rezultat Beta (β)**	**CLDQ ukupni rezultat SE β**	**p**
Spol (m)	0,335	0,1	0,001
Etilična ciroza (ne)	0,291	0,13	0,023
HCC (ne)	-0,015	0,13	NS
Arterijska hipertenzija (ne)	0,18	0,1	NS
MELD	-0,2	0,1	0,046

Legenda: m- muškarci; HCC- hepatocelularni karcinom (od eng. *hepatocellular carcinoma*); MELD (eng. model for end stage liver disease); NS (eng. nonsignificant)

6 mjeseci nakon transplantacije statistički značajna povezanost pokazana je samo s ukupnim rezultatom CLDQ upitnika prije transplantacije (Tablica 25.).

Tablica 25. Multivarijatna analiza za ukupni rezultat CLDQ upitnika 6 mjeseci nakon transplantacije

Varijable	CLDQ ukupni rezultat Beta (β)	CLDQ ukupni rezultat SE β	p
Spol (m)	0,182	0,1	NS
Etilična ciroza (ne)	-0,022	0,13	NS
HCC (ne)	0,168	0,13	NS
Arterijska hipertenzija (ne)	0,147	0,1	NS
MELD	0,061	0,1	NS
DRI	-0,167	0,1	NS
CLDQ ukupni rezultat (prije transplantacije)	0,23	0,1	0,033

Legenda: m- muškarci; HCC- hepatocelularni karcinom (od eng. *hepatocellular carcinoma*); MELD (eng. model for end stage liver disease); NS (eng. nonsignificant)

12 mjeseci nakon transplantacije statistički značajno bolje rezultate u ukupnom rezultatu su pokazali ispitanici s etiličnom cirozom te oni bez arterijske hipertenzije (Tablica 26.).

Tablica 26. Multivarijatna analiza za ukupni rezultat CLDQ upitnika 12 mjeseci nakon transplantacije

Varijable	CLDQ ukupni rezultat Beta (β)	CLDQ ukupni rezultat SE β	p
Spol (M)	-0,015	0,1	NS
Etilična ciroza (ne)	-0,291	0,13	0,037
HCC (ne)	-0,067	0,13	NS
Arterijska hipertenzija (ne)	0,205	0,1	0,042
MELD	0,139	0,1	NS
DRI	-0,068	0,1	NS

Legenda: M- muškarci; HCC- hepatocelularni karcinom (od eng. *hepatocellular carcinoma*); MELD (eng. model for end stage liver disease); NS (eng. nonsignificant)

6. RASPRAVA

Ovo istraživanje provedeno je s ciljem ispitivanja promjene kvalitete života bolesnika nakon transplantacije jetre te ispitivanja utjecaja prije i poslijetransplantacijskih kliničko-laboratorijskih obilježja bolesnika i kvalitete presatka jetre na kvalitetu života nakon transplantacije. Kvaliteta života procijenjena je SF-36 i CLDQ upitnicima.

Kao jedan od najvažnijih ishoda nakon medicinske intervencije, kvaliteta života je u domeni transplantacije jetre iznenađujuće dugo bila relativno zanemarena i niže prioritizirana. U počecima tog kompleksnog načina liječenja razlozi vjerojatno leže u usredotočenosti liječničkih timova na mnoštvo objektivnijih parametara, kao što je osjetljiva priroda same alokacije organa, kirurška tehnika te praćenje učinka i nuspojava imunosupresivnog liječenja. Implementacijom ogromnog iskustva te rezultata kliničkih i bazičnih istraživanja, s vremenom su spomenuti aspekti liječenja postali toliko shematizirani da se interes transplantacijskih timova preusmjerio i na manje opipljive parametre, kao što je kvaliteta života takvih bolesnika (3). Dobro organizirani transplantacijski centri uvidjeli su sveobuhvatnost i dalekosežnost učinka kvalitete života nakon transplantacije jetre na mnoštvo aspekata liječenja, od onog financijskog i administrativnog pa do onog najvažnijeg, a to je da predstavlja odraz fizičke, psihičke i socijalne dobrobiti bolesnika. Studije koje analiziraju promjenu kvalitete života bolesnika nakon transplantacije jetre su uglavnom provedene u visoko razvijenim i financijski suficijentnim zemljama, što je jedan od razlog otežanoj implementaciji i tumačenju njihovih rezultata u svim transplantacijskim programima (5, 9, 10). Evaluacija kvalitete života provodi se generičkim i specifičnim upitnicima koji uz općenite, pokrivaju i aspekte života specifične za bolesnike s bolesti jetre. Kombinacijom takvih upitnika, korištenoj i u ovom istraživanju, postiže se bolja i detaljnija procjena kvalitete života (4,18). Ipak, kao i u drugim studijama, ostaje značajan nedostatak takvih upitnika u evaluaciji aspekata specifičnih za samu transplantaciju, kao što je utjecaj nuspojava imunosupresiva, epizoda odbacivanja presatka te recidiva osnovne bolesti (2). Iako postoji mnoštvo studija o utjecaju različitih sociodemografskih, kliničkih i laboratorijskih parametara na promjenu

kvalitete života bolesnika nakon transplantacije, cjelovit utjecaj prije i poslijetransplantacijskih parametara do sada nije sustavno istraživan.

Ovo istraživanje ukazuje da nakon transplantacije jetre dolazi do značajnog poboljšanja kvalitete života bolesnika, kao što je ranije potvrđeno u mnogobrojnim studijama (1-5,9,10,113). Poboljšanje je nastupilo u svim domenama fizičkog, psihičkog i socijalnog funkcioniranja bolesnika, osim u domeni tjelesne boli mjerene SF-36 upitnikom. Navedeno se može tumačiti utjecajem samog kirurškog zahvata, komplikacijama s postoperativnom ranom, odnosno većom učestalošću različitih invazivnih zahvata u prvoj godini nakon transplantacije te komplikacijama imunosupresivne terapije, prvenstveno onim neurološke prirode. Kada razmatramo dinamiku promjene kvalitete života, poboljšanje je prisutno u svim domenama uzevši u obzir prijetransplantacijsko stanje te prvih 6 mjeseci i godinu dana nakon transplantacije. Osim u već spomenutoj domeni tjelesne boli, izuzetak je zajednička fizička komponenta (PCS) mjerena SF-36 upitnikom. Gledajući PCS, ne postoji poboljšanje kvalitete života u prvih 6 mjeseci nakon transplantacije, no za razliku od svih ostalih domena kvalitete života, postoji značajno poboljšanje uzevši u obzir prvih 6 mjeseci i godinu dana nakon transplantacije. Navedeno je na tragu rezultata studija Telles-Correia i sur (2009) i Ortega i sur. (2009), gdje je pokazano da nakon 6 mjeseci, odnosno godinu dana od transplantacije, samo fizička komponenta kvalitete života ima pozitivan trend (126,128). U periodu nakon 6 mjeseci od transplantacije manja je učestalost, odnosno intenzitet faktora spomenutih netom u domeni tjelesne boli, što kod bolesnika stvara percepciju pozitivnog pomaka te entuzijazam u kontekstu daljnjeg oporavka. Stagnacija u poboljšanju psihičkih komponenti kvalitete života tumači se objektiviziranjem svih komplikacija i obveza, nakon neposrednog poslijetransplantacijskog perioda gdje prevladava euforija i olakšanje (129).

Sukladno većini istraživanja utjecaja spola bolesnika na kvalitetu života prije i nakon transplantacije jetre, i u ovom su istraživanju muškarci pokazali bolje rezultate. Najkonzistentniji je bio ukupni rezultat specifičnog upitnika CLDQ, gdje su muškarci pokazali bolju kvalitetu i prije i 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije jetre. Prema studijama koje su ispitivale utjecaj spola, činjenica da žene, za razliku od muškaraca, i

nakon transplantacije moraju preuzeti sve prijašnje obiteljske i poslovne obveze, predstavlja jedan od glavnih uzroka slabije kvalitete života kod njih (6).

U sklopu analize utjecaja komorbiditeta bolesnika prije transplantacije na promjenu kvalitete života nakon transplantacije, jedino je arterijska hipertenzija pokazala statistički značajan utjecaj. Rezultati ovog istraživanju pokazuju da je arterijska hipertenzija faktor s negativnim utjecajem i na psihičke i fizičke aspekte kvalitete života nakon transplantacije. Za istaknuti je da je statistička značajnost pokazana i multivarijatnom analizom u ukupnom rezultatu CLDQ upitnika godinu dana nakon transplantacije. Većina studija pokazuje da komorbiditeti bolesnika imaju negativan utjecaj na većinu aspekata kvalitete života nakon transplantacije (2,4,131,143,156,157). U studijama Luo i sur. (2012) te Ortega i sur. (2009), pokazano je da je arterijska hipertenzija povezana s lošijim fizičkim aspektima kvalitete života gledano općim upitnikom (143). Takvi rezultati su najvjerojatnije odraz sklonosti takvih bolesnika kardiovaskularnim oboljenjima i samim tim deficitarnom fizičkom kondicijom, što uz dodatni utjecaj ekstenzivnog operativnog zahvata te nuspojava imunosupresivne terapije stvara negativan utjecaj na fizičku komponentu zdravlja. Naglasak na negativan utjecaj komorbiditeta bolesnika na kvalitetu života nakon transplantacije nalazimo i u rezultatima sveobuhvatne analize Tome i sur. (2008), gdje su autori pokazali da su uz recidiv kroničnog hepatitisa C, komorbiditeti faktor koji dominantno pogoršava kvalitetu života i preživljenje primatelja (4).

S obzirom da su u ovom istraživanju u pogledu etiologije bolesti jetre samo ciroza etilične etiologije te hepatocelularni karcinom brojčano dostatni za relevantnu statističku analizu, ne možemo donositi zaključke u vezi ostalih etiologija. U ovom su istraživanju prije transplantacije ispitanici s cirozom jetre etilične geneze naspram ostalih pokazali lošiju kvalitetu života u većini domena, gledano i općim i specifičnim upitnikom. Razlozi za to vjerojatno leže u činjenici da među ostalim ispitanicima ima značajan broj onih s HCC-om i kompenziranom bolesti jetre, za koju je nedvojbeno pokazano da je u usporedbi s dekompenziranom bolesti, povezana s boljom kvalitetom života prije transplantacije. U ovom istraživanju približno 80 % ispitanika s HCC-om po CTP bodovnom sustavu spada u blagi do umjereni stupanj ciroze jetre, što je krucijalni razlog bolje prijetransplantacijske kvalitete života tih ispitanika. Nakon transplantacije

ispitanici s etiličnom cirozom imaju značajnije poboljšanje kvalitete života u usporedbi s ostalim ispitanicima u svim aspektima. Takva razlika pokazana je i multivarijatnom analizom u ukupnom rezultatu CLDQ upitnika godinu dana nakon transplantacije. S obzirom na stalne etičke dileme oko transplantacije bolesnika s cirozom na podlozi kroničnog etilizma, navedeno može biti argument za indiciranje transplantacijskog liječenja. Unatoč činjenici da takvi bolesnici postižu najupečatljivije pozitivne promjene glede kvalitete života nakon transplantacije, nikako ne smijemo zanemariti potrebu stroge psihijatrijske evaluacije s ciljem socijalne reintegracije te sprječavanja recidiva alkoholizma.

Slabiji rezultati kvalitete života ispitanika s HCC-om nakon transplantacije mogli bi se objasniti činjenicom da takvi ispitanici načelno imaju bolju funkciju jetre, a u ovom istraživanju je pokazano da takvi postižu slabije rezultate u pogledu kvalitete života nakon transplantacije. Uz to, značajno je da u toj skupini postoji određen postotak onih s cirozom na podlozi kroničnog hepatitisa C, za koje znamo da postižu najslabije rezultate glede kvalitete života. Uvođenjem novih direktnih antiviralnih lijekova problem recidiva infekcije, kao ključnog negativnog čimbenika glede kvalitete života primatelja jetre, gubi na značajnosti (142). S obzirom da je na početku ovog istraživanja primjena novih antiviralnih lijekova bila tek u povojima, njihov utjecaj nije implementiran u evaluaciju promjene kvalitete života nakon transplantacije. U ovom istraživanju je bilo 14 bolesnika s cirozom jetre na podlozi kroničnog hepatitisa C, te je samo kod dvoje prije transplantacije provedeno antiviralno liječenje. Nakon transplantacije je antiviralno liječenje započeto kod još 6 primatelja, no zbog vremenskog ograničenja istraživanja niti kod jednog nije dosegnut interval za procjenu trajnog virološkog odgovora.

Dok većina studija stavlja naglasak na cirozu jetre na podlozi kroničnog hepatitisa C kao najnepovoljniju etiologiju u kontekstu kvalitete života nakon transplantacije, bolesnici s alkoholnom cirozom pokazuju najbolje rezultate u većini domena kvalitete života (2,4,122,128,135,140, 158). U studiji Telles-Correia i sur. (2011) zabilježeno je značajno poboljšanje u mentalnom zdravlju i ukupnoj kvaliteti života nakon transplantacije kod bolesnika s alkoholnom bolesti jetre. Autori navedeno pripisuju razvoju pozitivnih adaptivnih mehanizama, u smislu boljeg suočavanja s trenutnom situacijom, većoj fleksibilnosti u prihvaćanju savjeta te sjedinjenju s okolinom (135).

Studije koje analiziraju korelaciju stupnja jetrene bolesti i promjene kvalitete života nakon transplantacije jetre, pokazuju najviše oprečnosti u usporedbi s drugim kliničko-laboratorijskim parametrima (121,133,143-147). U ovom istraživanju je pokazano da ispitanici s lošijom funkcijom jetre gledano CTP bodovnim sustavom imaju lošiju kvalitetu života prije transplantacije u svim domenama kvalitete života. Nakon transplantacije ta značajnost se gubi, te oni s lošijom funkcijom čak imaju bolju kvalitetu gledajući ukupni rezultat CLDQ upitnika. Navedeno je u skladu s rezultatima studije Estraviz i sur. (2007), gdje su primatelji s CTP A cirozom jetre imali značajno bolju kvalitetu života prije transplantacije, a nakon transplantacije više nije bilo razlike između pojedinih skupina CTP bodovnog sustava. Autori tu činjenicu tumače značajnijim poboljšanjem kvalitete života bolesnika s lošijom funkcijom jetre prije transplantacije, te takozvanim "response shift " fenomenom, gdje bolesnici sa značajnim deficitima zdravlja resetiraju svoja načela i očekivanja, minimiziraju svoje probleme te više cijene i male pozitivne pomake u zdravlju u usporedbi s manje bolesnim pojedincima (159). Navedeno se razlikuje od rezultata Rodrigue i sur. (2011), koji su korištenjem specifičnog upitnika, pokazali da su primatelji s višim CTP rezultatom imali više deficita i u fizičkim i u psihičkim domenama kvalitete života nakon transplantacije. Rezultati te studije pokazuju važnost korištenja i CTP i MELD bodovnog sustava kod korelacije stupnja jetrene bolesti s promjenom kvalitete života nakon transplantacije. Za razliku od negativnog utjecaja višeg CTP rezultata, autori su pokazali da bolesnici s višim MELD rezultatom prije transplantacije imaju značajnije poboljšanje kvalitete života nakon transplantacije. Rezultati MELD bodovnog sustava su u toj studiji bolje korelirali s općom kvalitetom života, dok su rezultati CTP bodovnog sustava bolje korelirali s aspektima kvalitete života specifičnima za bolest jetre, odnosno transplantaciju, što još jednom pokazuje važnost korištenja oba tipa upitnika kvalitete života (147). U skladu s rezultatima CTP bodovnog sustava, u ovom su istraživanju bolesnici s većim MELD rezultatom prije transplantacije imali značajnije poboljšanje kvalitete života nakon transplantacije, procijenjeno i općim i specifičnim upitnikom. Za razliku od studije Castaldo i sur. gdje je pokazano da bolesnici s većim MELD rezultatom prije transplantacije imaju prvenstveno bolju fizičku komponentu kvalitete života nakon transplantacije, u ovom istraživanju su takvi ispitanici pokazali značajno poboljšanje i u psihičkim i fizičkim aspektima kvalitete života (146). Pozitivna

korelacija višeg prijetransplantacijskog MELD rezultata sa kvalitetom života nakon transplantacije, uklapa se u princip opravdanosti transplantacije iznad MELD rezultata 15, gdje je pokazano da korist od zahvata nadilazi moguće rizike i komplikacije (121). Osim toga, takva spoznaja može biti presudan faktor u odlukama pri alokaciji organa, s obzirom na uvijek prisutan određen stupanj skeptičnosti o perspektivi najtežih bolesnika nakon transplantacije.

U ovom istraživanju je pokazano da postoji značajna povezanost kvalitete presatka jetre izražene s DRI-om na kvalitetu života nakon transplantacije. Značajnost je bila prisutna u periodu 6 mjeseci nakon transplantacije, u zajedničkim fizičkim i psihičkim domenama SF-36 upitnika, te u ukupnom rezultatu CLDQ upitnika. To je u suprotnosti s rezultatom studije Volk i sur., gdje je pokazano da su zajednička fizička i psihička komponenta SF-36 upitnika kvalitete života bile praktički iste između ispitanika koji su dobili presadak od donora s DRI ≤1,6, te onih koji su dobili presadak lošije kvalitete (DRI >1,6) (148). Rezultati ovog istraživanja predstavljaju značajnu informaciju pri odlukama o alokaciji bolesnika s niskim MELD rezultatom. S obzirom da kod njih prvenstveno želimo povećati kvalitetu života, potreban je oprez pri korištenju presadaka lošije kvalitete koji mogu biti ograničivajući faktor u ispunjenju ciljeva samog transplantacijskog liječenja.

S obzirom da u ovom istraživanju komplikacije nakon transplantacije jetre po određenim kategorijama nisu dosegle dovoljan broj za adekvatnu statističku analizu, ne možemo donositi znanstveno utemeljene zaključke vezane uz njihov utjecaj na promjenu kvalitete života primatelja. Sama činjenica o nedovoljnom broju komplikacija za statističku analizu, govori o visokom standardu selekcije i kondicioniranja takvih bolesnika, kvaliteti same transplantacije te minucioznog poslijetransplantacijskog praćenja. Specifičnost naše grupe bolesnika jest i visok postotak onih s hepatocelularnim karcinomom, što također može djelomično objasniti manji broj komplikacija, s obzirom da su takvi bolesnici većinom prije transplantacije u kompenziranom stadiju bolesti jetre. Unatoč tome, logično je i klinički utemeljeno razmišljanje da komplikacije negativno utječu na sve aspekte kvalitete života primatelja. U literaturi postoje brojni dokazi da su poslijetransplantacijske komplikacije jedan od najvažnijih faktora manjkavosti u različitim domenama kvalitete života primatelja

(3,4,10,123,145,151,152). Uz kirurške komplikacije u ranom poslijetransplantacijskom periodu, nuspojave imunosupresivne terapije su identificirane kao najvažniji čimbenik deficita fizičkih aspekata kvalitete života primatelja u usporedbi s općom populacijom (151).

7. ZAKLJUČAK

Ovim istraživanjem je pokazano da nakon transplantacije jetre dolazi do značajnog poboljšanja kvalitete života u svim aspektima fizičkog, psihičkog i socijalnog funkcioniranja bolesnika. Navedeno potvrđuje opravdanost postupka transplantacije jetre, ne samo s aspekta poboljšanja preživljenja bolesnika s terminalnim bolestima jetre, već i bolje kvalitete života.

Muški spol se pokazao kao faktor s pozitivnim utjecajem na kvalitetu života nakon transplantacije.

Također je pokazano da komorbiditeti bolesnika prije transplantacije jetre utječu negativno na fizičku i psihičku komponentu kvalitete života nakon transplantacije, te da viši prijetransplantacijski CTP i MELD rezultat utječu pozitivno na kvalitetu života nakon transplantacije. Osim objektivnim poboljšanjem fizičkog i psihičkog funkcioniranja primatelja jetre nakon transplantacije, potonje bi se moglo tumačiti pretpostavkom da bolesnici sa značajnijim deficitima zdravlja više cijene i bilježe i male pozitivne pomake u zdravlju.

Etilična etiologija ciroze jetre pokazala se kao faktor s pozitivnim utjecajem na kvalitetu života nakon transplantacije jetre, dok su ispitanici s HCC-om pokazali lošiju kvalitetu života u usporedbi s ostalim ispitanicima. Navedeno bi se moglo protumačiti činjenicom da skupinu bolesnika s HCC-om načelno čine ispitanici s boljom funkcijom jetre, za koju se ovim istraživanjem pokazalo da negativno utječe na kvalitetu života nakon transplantacije. Uz to, u toj skupini ima ispitanika s HCV cirozom, za koje je pokazano u literaturi da imaju lošiju kvalitetu života nakon transplantacije.

Dodatno, pokazano je da je lošija kvaliteta presatka jetre mjerena DRI-om, faktor koji ima negativan utjecaj na kvalitetu života nakon transplantacije.

Multivarijatnom raščlambom pokazano je da ispitanici s etiličnom cirozom te oni bez arterijske hipertenzije imaju bolju kvalitetu života nakon transplantacije, procijenjenu specifičnim upitnikom kvalitete života.

Sveukupno gledajući, rezultati ovog istraživanja potvrđuju visoku razinu samog postupka transplantacije i prijetransplantacijskog probira i obrade te poslijetransplantacijskog praćenja bolesnika, s uspješnim ishodom liječenja i kod najtežih bolesnika.

8. SAŽETAK

Cilj: Kvaliteta života primatelja jetre jedan je od najvažnijih parametara uspjeha transplantacijskog liječenja. Cilj ovog istraživanja bio je ispitati utjecaj prije i poslijetransplantacijskih kliničko-laboratorijskih obilježja i kvalitete presatka jetre na kvalitetu života primatelja jetre.

Metode i ispitanici: U istraživanje je uključeno 100 bolesnika s cirozom jetre dobi između 18 i 65 godina, transplantiranih u periodu 2015. do 2017. godine. Kvaliteta života procijenjena je generičkim -SF-36 i specifičnim upitnikom - CLDQ, koje su ispitanici ispunjavali prije transplantacije te 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije.

Rezultati: U svim domenama SF-36 upitnika, osim u BP (p=0,582), te u svim domenama CLDQ upitnika, pokazano je da postoji statistički značajno poboljšanje kvalitete života uspoređujući stanje prije i nakon transplantacije jetre. Univarijatnom analizom se pokazalo da su faktori s pozitivnim utjecajem na kvalitetu života nakon transplantacije muški spol, etilična ciroza te viši CTP i MELD rezultat, dok su arterijska hipertenzija, HCC i viši DRI faktori s negativnim utjecajem. Spearmanova korelacija pokazala je statistički značajnu pozitivnu povezanost MELD rezultata s kvalitetom života 12 mjeseci nakon transplantacije u MCS domeni SF-36 upitnika (r=0,267, p=0,007), te u ukupnom rezultatu CLDQ upitnika (r=0,274, p=0,006). Multivarijatna raščlamba pokazala je da je značajno bolja kvaliteta života nakon transplantacije prisutna kod ispitanika s cirozom etilične geneze (p=0,037), te kod onih koji nemaju arterijsku hipertenziju (p=0,042).

Zaključak: Nakon transplantacije jetre dolazi do značajnog poboljšanja kvalitete života bolesnika. Faktori s pozitivnim utjecajem na kvalitetu života nakon transplantacije su muški spol, etilična ciroza te viši CTP i MELD rezultat, dok negativno utječu arterijska hipertenzija, HCC i viši DRI rezultat.

Ključne riječi: ciroza jetre, transplantacija jetre, kvaliteta života

9. SUMMARY

Quality of life change in patients with liver cirrhosis after transplantation
Nino Kunac, 2019.

Background: Quality of life is one of the most important success parameters after liver transplantation. The aim of this study was to evaluate the impact of pre- and post-transplantation clinical and laboratory parameters and liver graft quality on liver recipients quality of life.

Methods: The study comprised 100 patients with liver cirrhosis aged >18 and <65 years, transplantated in the period between year 2015 and 2017. Quality of life was assessed with a generic- SF-36 and specific questionnaire- CLDQ, at 3 times: before, and at 6 and 12 months after transplantation.

Results: We observed a significant improvement in quality of life after liver transplantation in all domains of SF-36, except in BP (p=0,582), and CLDQ questionnaire. Univariate analysis found that factors with positive effect on post-transplant quality of life are male gender, ethylic cirrhosis and higher CTP and MELD score, while arterial hypertension, HCC and higher DRI are factors with negative effect. Spearman analysis showed a significant positive correlation between MELD and results 12 months after transplantation, in the MCS SF-36 domain (r=0,267, p=0,007), and overall CLDQ domain (r=0,274, p=0,006). Multivariate analysis found significantly better post-transplant quality of life according to CLDQ overall domain, in patients with ethylic cirrhosis (p=0,037) and those without arterial hypertension (p=0,042).

Conclusion: Quality of life improved significantly after liver transplantation. Factors that positively affect post-transplant quality of life are male gender, ethylic cirrhosis and higher CTP and MELD score. Arterial hypertension, HCC and higher DRI are factors that adversely affect post-transplant quality of life.

Key words: liver cirrhosis, liver transplantation, quality of life

10. POPIS LITERATURE

1. Bravata DM, Keeffe EB. Quality of life and employment after liver transplantation. Liver Transpl. 2001;7(11 Suppl 1):S119-23. PubMed PMID: 11689784.
2. Bownik H, Saab S. Health-related quality of life after liver transplantation for adult recipients. Liver Transpl. 2009;(15 Suppl 2):S42-9. PubMed PMID: 19876941.
3. Desai R, Jamieson NV, Gimson AE, Watson CJ, Gibbs P, Bradley JA, et al. Quality of life up to 30 years following liver transplantation. Liver Transpl. 2008;14:1473-9. PubMed PMID: 18825684.
4. Tome S, Wells JT, Said A, Lucey MR. Quality of life after liver transplantation. A systematic review. J Hepatol. 2008;48:567-77. Epub 2008 Jan 28. PubMed PMID: 18279999.
5. Onghena L, Develtere W, Poppe C, Geerts A, Troisi R, Vanlander A, et al. Quality of life after liver transplantation: State of the art. World J Hepatol. 2016;8:749-56. PubMed PMID: 27366301.
6. Blanch J, Sureda B, Flaviá M, Marcos V, de Pablo J, De Lazzari E, et al. Psychosocial adjustment to orthotopic liver transplantation in 266 recipients. Liver Transpl. 2004;10:228-34. PubMed PMID: 14762860.
7. Cowling T, Jennings LW, Goldstein RM, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Klintmalm GB, et al. Liver transplantation and health-related quality of life: scoring differences between men and women. Liver Transpl. 2004;10:88-96. PubMed PMID: 14755784.
8. Rodrigue JR, Hanto DW, Curry MP. Patients' expectations and success criteria for liver transplantation. Liver Transpl. 2011;17:1309-17. PubMed PMID: 21656656.
9. Duffy JP, Kao K, Ko CY, Farmer DG, McDiarmid SV, Hong JC, et al. Long-term patient outcome and quality of life after liver transplantation: analysis of 20-year survivors. Ann Surg. 2010;252:652-61. PubMed PMID: 20881772.

10. Åberg F, Isoniemi H, Höckerstedt K. Long-term results of liver transplantation. Scand J Surg. 2011;100:14-21. PubMed PMID: 21482501.
11. Post MW. Definitions of quality of life: what has happened and how to move on. Top Spinal Cord Inj Rehabil. 2014;20:167-80. PubMed PMID: 25484563.
12. Development of the World Health Organization WHOQOL- BREF quality of life assessment. Psychol Med 1998; 28:551-8. PubMed PMID 9626712.
13. Torrance GW. Utility approach to measuring health-related quality of life. J Chronic Dis. 1987;40:593- 603. PubMed PMID: 3298297.
14. World Health Organization: The constitution of the World Health Organization. WHO Chron. 1947;1:29. PubMed PMID: 20267861.
15. Anderson RB, Testa MA. Symptom distress checklists as a component of quality-of-life measurement: comparing prompted reports by patient and physician with concurrent adverse event reports via the physician. Drug Inf J 1994;28:89-114.
16. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. N Engl J Med. 1996;334:835-40. PubMed PMID: 8596551.
17. Åberg F, Rissanen AM, Sintonen H, Roine RP, Höckerstedt K, Isoniemi H. Health-related quality of life and employment status of liver transplant patients. Liver Transpl 2009;15:64-72. PubMed PMID: 19109833.
18. Jay CL, Butt Z, Ladner DP, Skaro AI, Abecassis MM. A review of quality of life instruments used in liver transplantation. J Hepatol. 2009;51:949-59. Epub 2009 Jul 28. PubMed PMID: 19775771.
19. McDowell I, Newell C. Measuring health: a guide to rating scales and questionnaires, 2nd ed. New York (NY): Oxford University Press; 1996.
20. Ware JE Jr, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. J Clin Epidemiol. 1998;51:903-12. PubMed PMID: 9817107.
21. Maslić Sersić D, Vuletić G. Psychometric evaluation and establishing norms of Croatian SF-36 health survey: framework for subjective health research. Croat Med J. 2006;47:95-102. PubMed PMID: 16489702.

22. Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. Gut. 1999;45:295-300. Pubmed PMID: 10403745.
23. Liu Y, Zhang S, Zhao Y, Du J, Jin G, Shao S, et al. Development and Application of the Chinese (Mainland) Version of Chronic Liver Disease Questionnaire to Assess the Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients with Chronic Hepatitis B. PLoS One. 2016;11:e0162763. PubMed PMID: 27631983.
24. Pappa E, Hatzi F, Papadopoulos AA, Niakas D. Psychometrics of the Greek Chronic Liver Disease Questionnaire for Measuring HRQL. Gastroenterol Res Pract. 2015;2015:395951. Epub 2015 Jul 30. PubMed PMID: 26294904.
25. Popovic DDj, Kovacevic NV, Kisic Tepavcevic DB, Trajkovic GZ, Alempijevic TM, Spuran MM, et al. Validation of the chronic liver disease questionnaire in Serbian patients. World J Gastroenterol. 2013;19:4950-7. PubMed PMID: 23946600.
26. Mahmoudi H, Jafari P, Alizadeh-Naini M, Gholami S, Malek-Hosseini SA, Ghaffaripour S. Validity and reliability of Persian version of Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ). Qual Life Res. 2012;21:1479-85. Epub 2011 Nov 13. PubMed PMID: 22081217.
27. Rucci P, Taliani G, Cirrincione L, Alberti A, Bartolozzi D, Caporaso N, et al. Validity and reliability of the Italian version of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ-I) for the assessment of health-related quality of life. Dig Liver Dis. 2005;37:850-60. Epub 2005 Oct 10. PubMed PMID: 16221576.
28. Ferrer M, Córdoba J, Garin O, Olivé G, Flavià M, Vargas V, et al. Validity of the Spanish version of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) as a standard outcome for quality of life assessment. Liver Transpl. 2006;12:95-104. PubMed PMID: 16382456.
29. Häuser W, Schnur M, Steder-Neukamm U, Muthny FA, Grandt D. Validation of the German version of the Chronic Liver Disease Questionnaire. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004;16:599-606. PubMed PMID: 15167163.
30. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. Lancet. 2014;383:1749-61. PubMed PMID: 24480518.

31. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. World J Gastroenterol. 2014;20:7312-24. PubMed PMID: 24966602.
32. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012; 380: 2095–128. PubMed PMID: 23245604.
33. Global Burden of Disease project, Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange. Dostupno na: http://ghdx.healthdata.org/.
34. Croatian Institute of Public Health, Croatian National Mortality Registry 2017., Zagreb,2018.
35. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. J Hepatol. 2018;69:718-35. PubMed PMID: 29777749.
36. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2017;23:8263-76. PubMed PMID: 29307986.
37. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. J Hepatol. 2013;58:593-608. PubMed PMID: 23419824.
38. Berzigotti A. Advances and challenges in cirrhosis and portal hypertension. BMC Med. 2017;15:200. PubMed PMID: 29121925.
39. Romero-Gómez M, Montagnese S, Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. J Hepatol. 2015;62:437-47. PubMed PMID: 25218789.
40. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level. JAMA Oncol 2017;3:1683–91. PubMed PMID: 28983565.
41. Webber L, Divajeva D, Marsh T, McPherson K, Brown M, Galea G, et al. The future burden of obesity-related diseases in the 53 WHO European-Region

countries and the impact of effective interventions: a modelling study. BMJ Open. 2014;4:e004787. PubMed PMID: 25063459.

42. Kaplan DE, Dai F, Skanderson M, Aytaman A, Baytarian M, D'Addeo K, et al. Recalibrating the Child-Turcotte-Pugh Score to Improve Prediction of Transplant-Free Survival in Patients with Cirrhosis. Dig Dis Sci. 2016;61:3309-20. PubMed PMID: 27405990.
43. Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Morillas R, et al, and the Portal Hypertension Collaborative Group. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. Hepatology 2011; 54: 555–61. PubMed PMID: 21567436.
44. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. J Hepatol 2012;57: 399–420. PubMed PMID: 22633836.
45. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. Lancet 2013;381: 468–75. PubMed PMID: 23234725.
46. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, et al, and the HALT-C Trial Group. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. Hepatology 2010; 52: 833–44. PubMed PMID: 20564351.
47. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2012;379:1245-55. PubMed PMID: 22353262.
48. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. J Hepatol 2003;38:266–72. PubMed PMID: 12586291.
49. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol 2006; 44: 217–31. PubMed PMID: 16298014.
50. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2018;69:406-60. PubMed PMID: 29653741.

51. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. Hepatology. 2004;40:652-9. PubMed PMID: 15349904.
52. De Franchis R; Baveno VI faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the BAVENO VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol. 2015;63:743–52. PubMed PMID: 26047908.
53. Villanueva C, Escorsell A. Optimizing general management of acute variceal bleeding in cirrhosis. Curr Hepatol Rep 2014;13:198–207.
54. Wijdicks EF. Hepatic Encephalopathy. N Engl J Med. 2016;375:1660-70. PubMed PMID: 27783916.
55. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al; European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). J Hepatol. 2012;57:675-88. Epub 2012 May 16. PubMed PMID 22609307.
56. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996;334:693–699. PubMed PMID 8594428.
57. Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. Transpl Int 2010;23:692–7. PubMed PMID: 20497401.
58. Lerut JP, Orlando G, Adam R, Schiavo M, Klempnauer J, Mirza D, et al. The place of liver transplantation in the treatment of hepatic epitheloid hemangioendothelioma: report of the European liver transplant registry. Ann Surg 2007;246:949–57, Discussion 57. PubMed PMID: 18043096.
59. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. J Hepatol. 2016;64:433-85. PubMed PMID: 26597456.
60. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice

Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018;69:182-236. Epub 2018 Apr 5. PubMed PMID: 29628281.

61. Farkas S, Hackl C, Schlitt HJ. Overview of the indications and contraindications for liver transplantation. Cold Spring Harb Perspect Med. 2014;4. pii: a015602. PubMed PMID: 24789874.
62. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology 2000;31:864–71. PubMed PMID: 10733541.
63. Singal AK, Kamath PS. (2013) Model for end-stage liver disease. J Clin Exp Hepatol 3:50–60. Epub 2012 Dec 1. PubMed PMID: 25755471.
64. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. Am J Transplant 2005;5:307–13. PubMed PMID: 15643990.
65. An J, Shim JH, Kim SO, Lee D, Kim KM, Lim YS, et al. Prevalence and prediction of coronary artery disease in patients with liver cirrhosis: a registry based matched case-control study. Circulation 2014;130:1353–62. Epub 2014 Aug 5. PubMed PMID: 25095888.
66. Umeda N, Kamath PS. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. Hepatol Res 2009;39:1020–2. PubMed PMID: 19796040.
67. Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, Gerber D, Bloom RD. Proceedings of consensus conference on simultaneous liver kidney transplantation (SLK). Am J Transplant 2008;8:2243–51. Epub 2008 Sep 19. PubMed PMID: 18808402.
68. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DebRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. Am J Transplant. 2006;6:783-90. PubMed PMID: 16539636.
69. Stahl JE, Kreke JE, Malek FA, Schaefer AJ, Vacanti J. Consequences of cold-ischemia time on primary nonfunction and patient and graft survival in liver transplantation: a meta-analysis. PLoS One. 2008;3:e2468. PubMed PMID: 18575623.

70. Zanetto A, Ferrarese A, Bortoluzzi I, Burra P, Russo FP. New Perspectives on Treatment of Hepatitis B Before and After Liver Transplantation. Ann Transplant. 2016;21:632-43. PubMed PMID: 27739420.
71. Roche B, Roque-Afonso AM, Sebagh M, Delvart V, Duclos-Vallee JC, Castaing D, et al. Escape hepatitis B virus mutations in recipients of antibody to hepatitis B core antigen-positive liver grafts receiving hepatitis B immunoglobulins. Liver Transpl, 2010; 16: 885–94. PubMed PMID: 20583085.
72. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. J Hepatol. 2010;52:272-9. Epub 2010 Jan 19. PubMed PMID: 20034693.
73. http://www.eltr.org
74. Broering DC, Schulte am Esch J, Fischer L, Rogiers X. Split liver transplantation. HPB (Oxford) 2004;6:76–82. PubMed PMID: 18333054. PubMed PMID: 18333054.
75. Gonzalez FX, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, Pacheco JL, Cugat E, Fuster J, et al. Vena cava vascular reconstruction during orthotopic liver transplantation: a comparative study. Liver Transpl Surg 1998;4:133–40. PubMed PMID: 9516565.
76. Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. J Hepatol 2012;57:203–12. PubMed PMID: 22446690.
77. Lladó L, Figueras J. Techniques of orthotopic liver transplantation. HPB (Oxford). 2004;6:69-75. PubMed PMID: 18333053.
78. Jabłonska B. End-to-end ductal anastomosis in biliary reconstruction: indications and limitations. Can J Surg. 2014;57:271-7. PubMed PMID: 25078933.
79. Calne RY, Sells RA, Pena JR, et al. Induction of immunological tolerance by porcine liver allografts. Nature. 1969;223:472-476. PubMed PMID: 4894426.
80. Kirk AD. Induction immunosuppression. Transplantation 2006; 82: 593-602. PubMed PMID: 16969280.
81. Calmus Y, Scheele JR, Gonzalez-Pinto I, Jaurrieta EJ, Klar E, Pageaux GP, et al. Immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with azathioprine-containing triple therapy

in liver transplant recipients. Liver Transpl 2002;8:123–31. PubMed PMID: 11862588.

82. Bush WW. Overview of transplantation immunology and the pharmacotherapy of adult solid organ transplant recipients: focus on immunosuppression. AACN Clin Issues 1999; 10: 253-69; PubMed PMID: 10578712.
83. Wiesner RH, Fung JJ. Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients. Liver Transpl 2011;17:S1–S9. PubMed PMID: 21850697.
84. Moini M, Schilsky ML, Tichy EM. Review on immunosuppression in liver transplantation. World J Hepatol. 2015;7:1355-68. PubMed PMID: 26052381.
85. Nashan B. mTOR Inhibition and Clinical Transplantation: Liver. Transplantation. 2018;102 (2S Suppl 1):S19-S26. PubMed PMID: 28230639.
86. De Simone P, Metselaar HJ, Fischer L, Dumortier J, Boudjema K, Hardwigsen J, et al. Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial. Liver Transpl. 2009;15:1262–9. PubMed PMID: 19790150.
87. Klintmalm GB, Saab S, Hong JC, Nashan B. The role of mammalian target of rapamycin inhibitors in the management of post-transplant malignancy. Clin Transplant. 2014;28:635–48. Epub 2014 Apr 21. PubMed PMID: 24628264.
88. Mazariegos GV, Molmenti EP, Kramer DJ. Early complications after orthotopic liver transplantation. Surg Clin North Am 1999;79:109-29. PubMed PMID: 10073184.
89. Reuben A. Long-term management of the liver transplant patient: diabetes, hyperlipidemia, and obesity. Liver Transpl 2001; 7(Suppl 1) S13-21. PubMed PMID: 11689772.
90. Uemura T, Randall HB, Sanchez EQ, Ikegami T, Narasimhan G, McKenna GJ, et al. Liver retransplantation for primary nonfunction: analysis of a 20-year single-center experience. Liver Transpl. 2007;13:227-33. PubMed PMID: 17256780.
91. Deschenes M, Belle SH, Krom RA, Zetterman RK, Lake JR. Early allograft dysfunction after liver transplantation: a definition and predictors of outcome. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver

Transplantation Database. Transplantation 1998;15:302-10. PubMed PMID: 9721797.

92. Piardi T, Lhuaire M, Bruno O, Memeo R, Pessaux P, Kianmanesh R, et al. Vascular complications following liver transplantation: A literature review of advances in 2015. World J Hepatol. 2016;8:36-57. PubMed PMID: 26783420.
93. Singhal A, Stokes K, Sebastian A, Wright HI, Kohli V. Endovascular treatment of hepatic artery thrombosis following liver transplantation. Transpl Int 2010; 23:245-56. PubMed PMID: 20030796.
94. Porrett PM, Hsu J, Shaked A. Late surgical complications following liver transplantation. Liver Transpl 2009; (15 Suppl 2): S12-S18. PubMed PMID: 19877292.
95. Denys AL, Qanadli SD, Durand F, Vilgrain V, Farges O, Belghiti J, et al. Feasibility and effectiveness of using coronary stents in the treatment of hepatic artery stenoses after orthotopic liver transplantation: preliminary report. AJR Am J Roentgenol 2002;178:1175-1179. PubMed PMID: 11959726.
96. Hejazi Kenari SK, Zimmerman A, Eslami M, F Saidi R. Current state of art management for vascular complications after liver transplantation. Middle East J Dig Dis 2014; 6:121-30. PubMed PMID:25093059.
97. Rostambeigi N, Hunter D, Duval S, Chinnakotla S, Golzarian J. Stent placement versus angioplasty for hepatic artery stenosis after liver transplant: a meta-analysis of case series. Eur Radiol 2013; 23:1323-34. PubMed PMID: 23239061.
98. Lerut J, Tzakis AG, Bron K, Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO, et al. Complications of venous reconstruction in human orthotopic liver transplantation. Ann Surg 1987; 205:404-14. PubMed PMID: 3551857.
99. Kochhar G, Parungao JM, Hanouneh IA, Parsi MA. Biliary complications following liver transplantation. World J Gastroenterol. 2013;19:2841-6. PubMed PMID: 23704818.
100. Park JS, Kim MH, Lee SK, Seo DW, Lee SS, Han J, et al. Efficacy of endoscopic and percutaneous treatments for biliary complications after cadaveric and living donor liver transplantation. Gastrointest Endosc 2003; 57: 78-85. PubMed PMID: 12518136.

101. Rerknimitr R, Sherman S, Fogel EL, Kalayci C, Lumeng L, Chalasani N, et al. Biliary tract complications after orthotopic liver transplantation with choledochocholedochostomy anastomosis: endoscopic findings and results of therapy. Gastrointest Endosc 2002; 55:224-31. PubMed PMID:11818927.

102. Koneru B, Sterling MJ, Bahramipour PF. Bile duct strictures after liver transplantation: a changing landscape of the Achilles' heel. Liver Transpl 2006; 12:702-4. PubMed PMID:16628684.

103. Tsujino T, Isayama H, Sugawara Y, Sasaki T, Kogure H, Nakai Y, et al. Endoscopic management of biliary complications after adult living donor liver transplantation. Am J Gastroenterol 2006; 101:2230-6. PubMed PMID: 16952286.

104. Choudhary NS, Saigal S, Bansal RK, Saraf N, Gautam D, Soin AS. Acute and Chronic Rejection After Liver Transplantation: What A Clinician Needs to Know. J Clin Exp Hepatol. 2017;7:358-66. Epub 2017 Nov 7. PubMed PMID: 29234201.

105. Rodríguez-Perálvarez M, Rico-Juri JM, Tsochatzis E, Burra P, De la Mata M, Lerut J. Biopsy-proven acute cellular rejection as an efficacy endpoint of randomized trials in liver transplantation: a systematic review and critical appraisal. Transpl Int. 2016;29:961–73. Epub 2016 Jan 29. PubMed PMID: 26714264.

106. Goddard S, Adams DH. Methylprednisolone therapy for acute rejection: too much of a good thing? Liver Transpl. 2002;8:535. PubMed PMID: 12037784.

107. Neumann UP, Berg T, Bahra M, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. J Hepatol 2004; 41:830–6. PubMed PMID: 15519657.

108. Ahmed M. Era of direct acting anti-viral agents for the treatment of hepatitis C. World J Hepatol. 2018;10:670-84. PubMed PMID: 30386460.

109. Wang B, Agarwal K, Joshi D. Management of chronic hepatitis B before and after liver transplantation. Frontline Gastroenterol. 2018;9:79-84. Epub 2017 Feb 14. Epub 2017 Feb 14. PubMed PMID: 29484165.

110. Moreno R, Berenguer M. Post-liver transplantation medical complications. Ann Hepatol. 2006;5:77-85. PubMed PMID: 16807513.

111. Righi E. Management of bacterial and fungal infections in end stage liver disease and liver transplantation: Current options and future directions. World J Gastroenterol. 2018;24:4311-29. PubMed PMID: 30344417.
112. Herman D, Han H. Cytomegalovirus in liver transplant recipients. Curr Opin Organ Transplant. 2017;22:345-50. PubMed PMID: 28582321.
113. de Kroon L, Drent G, van den Berg AP, Haagsma EB; Liver Transplant Group Groningen. Current health status of patients who have survived for more than 15 years after liver transplantation. Neth J Med. 2007;65:252-8. PubMed PMID: 17675671.
114. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, et al. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLTX) using calcineurin-based immunotherapy: risk of development and treatment. Transplantation 2001;72:1934-9. PubMed PMID: 11773892.
115. Gonwa TA. Hypertension and renal dysfunction in long-term liver transplant recipients. Liver Transpl 2001; 7(Suppl 1): S22-6. PubMed PMID: 11689773.
116. Linder KE, Baker WL, Rochon C, May ST, Sheiner PA, Martin ST. Evaluation of Posttransplantation Diabetes Mellitus After Liver Transplantation: Assessment of Insulin Administration as a Risk Factor. Ann Pharmacother. 2016;50:369-75. Epub 2016 Feb 4. PubMed PMID: 26847860.
117. Roccaro GA, Mitrani R, Hwang WT, Forde KA, Reddy KR. Sustained Virological Response Is Associated with a Decreased Risk of Posttransplant Diabetes Mellitus in Liver Transplant Recipients with Hepatitis C-Related Liver Disease. Liver Transpl. 2018;24:1665-72. PubMed PMID: 30291672.
118. Campagna F, Biancardi A, Cillo U, Gatta A, Amodio P. Neurocognitive-neurological complications of liver transplantation: a review. Metab Brain Dis. 2010;25:115-24. Epub 2010 Mar 5. PubMed PMID: 20204483.
119. Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. Transpl Int. 2000;13:313-26. PubMed PMID: 11052266.
120. Idossa DW, Simonetto DA. Infectious Complications and Malignancies Arising After Liver Transplantation. Anesthesiol Clin. 2017;35:381-93. Epub 2017 Jul 5. PubMed PMID: 28784215.

121. Benzing C, Krezdorn N, Förster J, Hinz A, Krenzien F, Atanasov G, et al. Health-related quality of life and affective status in liver transplant recipients and patients on the waiting list with low MELD scores. HPB (Oxford). 2016;18:449-55. Epub 2016 Apr 20. PubMed PMID: 27154809.

122. Saab S, Ng V, Landaverde C, Lee SJ, Comulada WS, Arevalo J, et al. Development of a disease-specific questionnaire to measure health-related quality of life in liver transplant recipients. Liver Transpl. 2011;17:567-79. PubMed PMID: 21506245.

123. Kousoulas L, Neipp M, Barg-Hock H, Jackobs S, Strassburg CP, Klempnauer J, et al. Health-related quality of life in adult transplant recipients more than 15 years after orthotopic liver transplantation. Transpl Int. 2008;21:1052-8. Epub 2008 Aug 1. PubMed PMID: 18680483.

124. Karam VH, Gasquet I, Delvart V, Hiesse C, Dorent R, Danet C, et al. Quality of life in adult survivors beyond 10 years after liver, kidney, and heart transplantation. Transplantation 2003;76:1699–1704. PubMed PMID: 14688519.

125. Sullivan KM, Radosevich DM, Lake JR. Health-related quality of life: two decades after liver transplantation. Liver Transpl. 2014;20:649-54. PubMed PMID: 24678028.

126. Telles-Correia D, Barbosa A, Mega I, Mateus E, Monteiro E. When does quality of life improve after liver transplantation? A longitudinal prospective study. Transplant Proc. 2009;41:904-5. PubMed PMID: 19376385.

127. Ruppert K, Kuo S, DiMartini A, Balan V. In a 12-year study, sustainability of quality of life benefits after liver transplantation varies with pretransplantation diagnosis. Gastroenterology. 2010;139:1619-29, 1629.e1-4. Epub 2010 Jun 20. PubMed PMID: 20600035.

128. Ortega T, Deulofeu R, Salamero P, Casanovas T, Rimola A, Pont T, et al. Impact of health related quality of life in Catalonia liver transplant patients. Transplant Proc. 2009;41:2187-8. Pubmed PMID: 19715868.

129. Thiel C, Landgrebe K, Knubben E, Nadalin S, Ladurner R, Grasshoff C, et al. Contributors to individual quality of life after liver transplantation. Eur J Clin Invest. 2013;43:11-9. Epub 2012 Oct 18. PubMed PMID: 23078202.

130. Rugari SM. Longitudinal quality of life in liver transplant recipients. Gastroenterol Nurs. 2010;33:219-30. Pubmed PMID: 20531109.

131. Saab S, Ibrahim AB, Surti B, Durazo F, Han S, Yersiz H, et al. Pretransplant variables associated with quality of life in liver transplant recipients. Liver Int. 2008;28:1087-94. Epub 2008 Jul 25. PubMed PMID: 18662279.

132. Werkgartner G, Wagner D, Manhal S, Fahrleitner-Pammer A, Mischinger HJ, Wagner M, et al. Long-term quality of life of liver transplant recipients beyond 60 years of age. Age (Dordr). 2013;35:2485-92. Epub 2013 Mar 26. PubMed PMID: 23529506.

133. Ordin YS, Dicle A, Wellard S. Quality of life in recipients before and after liver transplantation in Turkey. Prog Transplant. 2011;21:260-7. Pubmed PMID: 21977888.

134. Bianco T, Cillo U, Amodio P, Zanus G, Salari A, Neri D, et al. Gender differences in the quality of life of patients with liver cirrhosis related to hepatitis C after liver transplantation. Blood Purif. 2013;36:231-6. Epub 2013 Dec 20. PubMed PMID: 24496196.

135. Telles-Correia D, Barbosa A, Mega I, Monteiro E, Barroso E. Mental health and quality of life in alcoholic liver disease patients after liver transplantation: a prospective controlled study. Transplant Proc. 2011;43:184-6. PubMed PMID: 21335183.

136. Chen PX, Yan LN, Wang WT. Health-related quality of life of 256 recipients after liver transplantation. World J Gastroenterol. 2012;18:5114-21. PubMed PMID: 23049223.

137. Aberg F, Höckerstedt K, Roine RP, Sintonen H, Isoniemi H. Influence of liver-disease etiology on long-term quality of life and employment after liver transplantation. Clin Transplant. 2012;26:729-35. Epub 2012 Mar 8. PubMed PMID: 22404665.

138. Bownik H, Saab S. The effects of hepatitis C recurrence on health-related quality of life in liver transplant recipients. Liver Int. 2010;30:19-30. Epub 2009 Oct 20. PubMed PMID: 19845850.

139. De Bona M, Ponton P, Ermani M, Iemmolo RM, Feltrin A, Boccagni P,et al. The impact of liver disease and medical complications on quality of life and

psychological distress before and after liver transplantation. J Hepatol. 2000;33:609-15. PubMed PMID: 11059865.

140. Rogal S, Shenai N, Kruckenberg K, Rosenberger E, Dew MA, DiMartini A. Post-transplant Outcomes of Persons Receiving a Liver Graft for Alcoholic Liver Disease. Alcohol Alcohol. 2018;53:157-65. PubMed PMID: 29293880.

141. Golfieri L, Gitto S, Morelli MC, Pinna AD, Grandi S, Andreone P. Impact of hepatitis C virus infection on health-related quality of life before and after liver transplantation: a multidisciplinary point of view. Expert Rev Anti Infect Ther. 2017;15:759-65. PubMed PMID: 28756716.

142. Dusheiko G. The impact of antiviral therapy for hepatitis C on the quality of life: a perspective. Liver Int. 2017;37 Suppl 1:7-12. PubMed PMID: 28052638.

143. Luo YL, Yang XL, Cui JB, Xiao FM, Liao Y, Wu T, et al. Health-related quality of life of liver transplant recipients: a single center experience. Hepatogastroenterology. 2012;59:1947-50. PubMed PMID: 22389272.

144. Zahn A, Seubert L, Jünger J, Schellberg D, Weiss KH, Schemmer P, et al. Factors influencing long-term quality of life and depression in German liver transplant recipients: a single-centre cross-sectional study. Ann Transplant. 2013;18:327-35. PubMed PMID: 23817439.

145. Mabrouk M, Esmat G, Yosry A, El-Serafy M, Doss W, Zayed N, et al. Health-related quality of life in Egyptian patients after liver transplantation.Ann Hepatol. 2012;11:882-90. Pubmed PMID: 23109452.

146. Castaldo ET, Feurer ID, Russell RT, Pinson CW. Correlation of health-related quality of life after liver transplant with the Model for End-Stage Liver Disease score. Arch Surg. 2009;144:167-72. PubMed PMID: 19221329.

147. Rodrigue JR, Nelson DR, Reed AI, Hanto DW, Curry MP. Is Model for End-Stage Liver Disease score associated with quality of life after liver transplantation? Prog Transplant. 2011;21:207-14. PubMed PMID: 21977881.

148. Volk ML, Hagan M. Organ quality and quality of life after liver transplantation. Liver Transpl. 2011;17:1443-7. PubMed PMID: 21898767.

149. Miller-Matero LR, Eshelman A, Paulson D, Armstrong R, Brown KA, Moonka D, et al. Beyond survival: how well do transplanted livers work? A preliminary

comparison of standard-risk, high-risk, and living donor recipients. Clin Transplant. 2014;28:691-8. Epub 2014 Apr 27. PubMed PMID: 24654861.

150. Karam V, Sebagh M, Rifai K, Yilmaz F, Bhangui P, Danet C, et al. Quality of life 10 years after liver transplantation: The impact of graft histology. World J Transplant. 2016;6:703-11. PubMed PMID: 28058221.

151. Yang LS, Shan LL, Saxena A, Morris DL. Liver transplantation: a systematic review of long-term quality of life. Liver Int. 2014;34:1298-313. Epub 2014 Apr 23. PubMed PMID: 24703371.

152. Pérez-San-Gregorio MA, Martín-Rodríguez A, Fernández-Jiménez E, Pérez-Bernal J, Gómez-Bravo MA. Influence of acute cellular rejection and depressive symptomatology on liver transplant recipients' quality of life. Transplant Proc. 2015;47:100-3. PubMed PMID: 25645782.

153. Anonymous. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. Hepatology 1997;25:658-663. PubMed PMID: 9049215.

154. Ware JE, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. Lincoln (RI): Quality Metric Inc; 1993.

155. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item short-form health survey (SF-36): 1. Conceptual framework and item selection. Med Care 1992; 30: 473–83. PubMed PMID: 1593914.

156. Kotarska K, Raszeja-Wyszomirska J, Wunsch E, Chmurowicz T, Kempińska-Podhorodecka A, Wójcicki M et. al. Relationship between pretransplantation liver status and health-related quality of life after grafting: a single-center prospective study. Transplant Proc. 2014;46:2770-3. PubMed PMID 25380914.

157. Wang GS, Yang Y, Li H, Jiang N, Fu BS, Jin H et al. Health-related quality of life after liver transplantation: the experience from a single Chinese center. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2012;11:262-6. PubMed PMID 22672819.

158. Saab S, Bownik H, Ayoub N, Younossi Z, Durazo F, Han S et al. Differences in health-related quality of life scores after orthotopic liver transplantation with respect to selected socioeconomic factors. Liver Transpl. 2011;17:580-90. PubMed PMID 21506246.

159. Estraviz B, Quintana JM, Valdivieso A, Bilbao A, Padierna A, de Urbina JO et al. Factors influencing change in health-related quality of life after liver transplantation. Clin Transplant. 2007;21:481-99. PubMed PMID 17645707.

11. ŽIVOTOPIS

Nino Kunac rođen je 6. lipnja 1984. godine u Košicama (Slovačka). Osnovnoškolsko i srednjoškolsko obrazovanje završava u Splitu. 2009. godine diplomirao je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. 2010. godine kao pripravnik Kliničkog bolničkog centra Zagreb položio je državni stručni ispit. Od 2012. do 2015. godine polazi doktorski studij pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Od 2012. godine zaposlen je u Kliničkoj bolnici Merkur, a 2018. godine položio je specijalistički ispit iz gastroenterologije. Koautor je 4 znanstvena i stručna rada, od kojih su 3 objavljena u časopisima indeksiranim u bazi Current Contents, te autor i koautor brojnih kongresnih priopćenja.