

CIROZA JETER

LIVER CIRRHOSIS

AVTOR / AUTHOR:

Katja Novak dr. med., spec.

UKC Ljubljana, KO za gastroenterologijo,
Japljeva 2, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: katja.novak@kclj.si

1 UVOD

Jetrna ciroza je končna stopnja jetrne okvare in je posledica številnih kroničnih jetrnih bolezni. Za jetrno cirozo je značilen fibrotični preustroj normalnega jetrnega parenhima z vzliščasto regeneracijo in pomeni ireverzibilno okvaro organa. Epidemioloških podatkov o prevalenci ciroze nimamo. V Evropi je jetrna ciroza kot vzrok smrti na 4. mestu, globalno pa na 14. mestu po pogostosti. V državah zahodnega dela sveta je najpogostejši vzrok alkoholna bolezen jeter, sledi nealkoholna zamaščenost jeter pri metaboličnem sindromu (1). V Aziji in podsaharski Afriki pa sta najpogostejša vzroka kronični hepatitis B in C. Drugi vzroki so redkejši. Ciroza jeter se razvije hitreje, če je prisotnih več kroničnih jetrnih bolezni istočasno.

1.1 GLAVNI VZROKI ZA JETRNO CIROZO

Preglednica 1: Glavni vzroki za jetrno cirozo (1).

Table 1: The main causes of liver cirrhosis (1).

posthepatitična	kronični virusni hepatitis B, C, D, avtoimunski hepatitis
alkoholna bolezen jeter	
metabolni vzroki	nealkoholna zamaščenost jeter, hemokromatoza, Wilsonova bolezen, pomanjkanje alfa-1 antitripsina
holestatične bolezni jeter	primarni biliarni holangitis, primarni sklerozirajoči holangitis, sindrom izginevanja žolčnih vodov, sekundarna biliarna ciroza
motnje v krvnem obtoku	sindrom Budd-Chiari, sindrom obstrukcije sinusoidov, kardialna ciroza
povzročena z zdravili	metotreksat, amiodaron, tamoksifen

POVZETEK

Jetrna ciroza je končna stopnja jetrne okvare in je posledica številnih kroničnih jetrnih bolezni. V Sloveniji je najpogosteje posledica škodljivega uživanja alkoholnih pijač. V začetni fazi so bolniki asimptomatski, z napredovanjem in poslabšanjem jetrne funkcije se pojavijo simptomi in zapleti, najpogostejši so: ascites, krvavitve iz varic, hepatična encefalopatija, spontani bakterijski peritonitis, jetnocelični rak. Specifičnega zdravljenja ne poznamo. Vzročno zdravljenje kronične jetrne bolezni je pomembno za preprečevanje poslabšanja delovanja jeter. Edino učinkovito zdravljenje jetrne ciroze je presaditev jeter.

KLJUČNE BESEDE:

ciroza, alkoholna bolezen jeter, ascites, krvavitve iz varic, hepatična encefalopatija

ABSTRACT

Liver cirrhosis is the end stage of various chronic liver diseases. In Slovenia the most common etiology of liver cirrhosis is alcoholic liver disease. At first patients are in compensated asymptomatic stage of the disease. In advanced stages of cirrhosis decompensation occur and patients develop symptoms and complications which correlate with progressive worsening of liver function. The most common complications are ascites, variceal bleeding, hepatic encephalopathy, spontaneous bacterial peritonitis, hepatocellular carcinoma. Identifying and treating the cause of chronic liver disease prevents decompensation of cirrhosis. So far, the only successful treatment of liver cirrhosis is liver transplantation.

KEY WORDS:

cirrhosis, alcoholic liver disease, ascites, variceal bleeding, hepatic encephalopathy



2 PATOGENEZA

Neodvisno od vzroka za kronično jetrno bolezen je reakcija jetrnega parenhima na poškodbo enaka. Propadu jetrnih celic sledijo procesi brazgotinjenja (*fibroze*) z regeneracijo parenhima v vozličke (*pseudonodule*), ki postopno spremenijo arhitekturno zgradbo jetrnega parenhima, da govorimo o cirotičnem preustroju jeter. Glavna posledica je sprememba v krvnem pretoku skozi jetra s povečanjem upora v venskem obtoku in nastankom portalne hipertenzije s posledičnimi zapleti. Portalna hipertenzija je trajno zvišanje tlaka v veni porte. Z zmanjšanjem mase delujočih jetrnih celic so pomembno okrnjene različne funkcije jeter, kar se izrazi z različnimi laboratorijskimi spremembami. Med drugim se razvije moteno izločanje bilirubina in znižanje sinteze proteinov, zlasti albumina. Govorimo o poslabšanem delovanju cirotičnih jeter (1).

3 KLINIČNA SLIKA

V začetni kompenzirani fazi jetrne ciroze so običajno bolniki asimptomatski in nimajo tipične klinične slike. Postopno se pridružijo nespecifični splošni simptomi s slabšim počutjem, utrujenostjo in slabšim apetitom. Z napredovanjem ciroze in slabšanjem jetrne funkcije pa bolniki razvijejo značilne simptome in znake. Na koži prsnega koša in hrbta odkrijemo pajkaste nevuse, po okončinah številne podkožne hematome, prosevanje podkožnih ven na trebuhu, poraščenost kože je slabša, na rokah ugotovimo palmarni eritem in kontrakturo dlanske aponevroze, otipamo povečanje obušesnih žlez. Pojavijo se endokrinološke motnje s feminizacijo moških in z motnjami menstrualnega ciklusa in plodnosti žensk. Ko se pojavi zlatenica ter otekanje v noge in trebuh, govorimo o dekompenzaciji jetrne ciroze, ki poteka z zapleti. V pozni fazi se izrazito poslabša še prehranski status bolnika z izgubo skeletne mišične mase (cirotična sarkopenija), kar se kaže z atrofijo miškulature okončin (1).

4 DIAGNOSTIČNI POSTOPKI

V anamnezi pridobimo podatke glede uživanja alkoholnih pijač. Z laboratorijskimi preiskavami pri bolnikih ocenimo

funkcijo jeter ter poskusimo vzročno opredeliti jetrno okvaro. Pri vseh bolnikih opravimo slikovno diagnostiko z ultrazvočnim pregledom trebušnih organov, lahko računalniško ali magnetno resonančno tomografijo, in endoskopijo zgornjih prebavil za izključitev varic. Zlati standard za postavitev diagnoze je biopsija jeter s patohistološkim izvidom. V zadnjih letih imamo na voljo neinvazivne ultrazvočne metode ugotavljanja fibroze, kot sta elastografija in FibroScan (1).

5 PROGNOZA

Glede na izvide preiskav jetrno cirozo opredelimo v prognostične stadije po Child-Pugh klasifikaciji. Klasifikacija temelji na točkovanju laboratorijskih in kliničnih parametrov ter opredeli cirozo v 3 stadije: Child-Pugh A, B in C (Preglednica 2). Stadij A ima seštevek točk 5–6, pomeni kompenzirano cirozo s 100-% 1-letnim preživetjem in 85-% 2-letnim preživetjem. Stadij B ima seštevek točk 7–9, pomeni pomembno slabšo jetrno funkcijo z 81-% 1-letnim preživetjem in 57-% 2-letnim preživetjem. Stadij C ima seštevek točk 10–15, pomeni dekompenzirano cirozo s 45-% 1-letnim preživetjem in 35-% 2-letnim preživetjem (1).

Uporabljamo tudi druge bolj zapletene prognostične modele, kot je npr. MELD (*ang. Model for End Stage Liver Disease*), ki temelji na koncentraciji bilirubina, koncentraciji kreatinina ter INR in ga uporabljamo za razvrščanje bolnikov na čakalni listi za zdravljenje s presaditvijo jeter. Kompenzirana ciroza napreduje v dekompenzirano pri 5–7 % bolnikov na leto (2). Dekompenzirana jetrna ciroza pa je bolezen celotnega organizma z moteno funkcijo številnih organov. Povprečno preživetje se zniža z 12 let pri kompenzirani na 2 leti pri dekompenzirani cirozi (3).

6 ZDRAVLJENJE JETRNE CIROZE

Specifičnega zdravljenja jetrne ciroze ne poznamo. Bistveno je, da ugotovimo vzrok kronične jetrne okvare in ga odstranimo oz. zdravimo. Tako lahko zaustavimo napredovanje ciroze. Simptome in zaplete ciroze zdravimo enako ne glede na vzrok. Bolniki s Child-Pugh jetrno cirozo stadija

Preglednica 2: Klasifikacija ciroze po Child-Pugh (1).

Table 2: The Child-Pugh classification for liver cirrhosis (1).

parameter	1 točka	2 točki	3 točke
bilirubin (mmol/l)	< 34	34–51	> 51
albumin (g/l)	> 35	28–35	< 28
ascites	odsoten	zmeren, z zdravili obvladljiv	tesen refraktarni ascites
INR	< 1,7	1,7–2,3	> 2,3
hepatična encefalopatija	odsotna	stadij 1–2	stadij 3–4

B z zapleti so kandidati za zdravljenje s presaditvijo jeter, kar je danes edino učinkovito zdravljenje.

Bolnike z jetrno cirozo redno spremljamo s kliničnim pregledom, laboratorijsko oceno funkcije jeter in ultrazvokom jeter vsakih 6 mesecev (1, 2).

soli z izogibanjem industrijsko pripravljene hrani in dosoljevanju. Dnevni vnos natrija naj bi bil med 80–12 mmol/dan, kar je približno 5–6 g soli. Minimalno slane diete poslabšajo prehranjenost bolnika. Omejitev vnosa tekočine na 1–1,5 l/dan je potrebna le pri znižanem serumskem natriju (2).

7 ZAPLETI JETRNE CIROZE

7.1 ASCITES

Ascites je prosta tekočina v peritonealnem prostoru v trebuhu. Pojavi se pri 5–10% bolnikov s kompenzirano cirozo na leto (1). Vzrok za nastanek je povišan hidrostatski tlak v sklopu portalne hipertenzije in znižan onkotski tlak zaradi znižane serumske koncentracije albuminov. Pojav ascitesa povzroči hemodinamske spremembe v trebuhu z vazodilatacijo žilja, s čimer se zniža efektivni cirkulatorni volumen, to aktivira os renin-angiotenzin-aldosteron in povzroči zadrževanje natrija v ledvicah. Posledica je zadrževanje vode, kar vzdržuje ascites. Klinično se znaki zadrževanja tekočine v trebuhu pokažejo pri 500 ml. Vsem bolnikom opravimo diagnostično punkcijo, s katero natančneje opredelimo ascites. Ascites zdravimo z diuretiki, začnemo s spironolaktonom 100 mg/dan do največ 400 mg/dan. Dodamo furosemid 40 mg/dan do največ 160 mg/dan (2). Ko se pojavi tesen ascites z napeto trebušno steno, opravimo razbremenilno izpraznilno punkcijo. Po posegu in odstranitvi več kot 5 l ascitesa nadomeščamo bolnikom albumine intravensko; 6–8 g/l odstranjenega ascitesa. Izpraznilne punkcije in diuretično zdravljenje povečajo možnost poslabšanja delovanja ledvic, zato so potrebne dodatne laboratorijske kontrole. Diuretike ukinemo, če je serumski natrij nižji od 125 mmol/l. Bolnikom svetujemo omejitev

7.2 SPONTANI BAKTERIJSKI PERITONITIS

Bolniki z jetrno cirozo so zaradi znižane sintetske funkcije jeter imunsko oslabiljeni in imajo na splošno pogostejše okužbe, ki so najpomembnejši vzrok umrljivosti teh bolnikov. Zaradi portalne hipertenzije, ki povzroča edem sluznice črevesa, je črevesna bariera okvarjena, zato bakterije in njihovi presnovki iz lumna črevesa prosto preidejo v ascites. Pojavi se pri približno četrtini bolnikov z jetrno cirozo. Diagnozo postavimo s punkcijo ascitesa, v katerem so značilno povišani levkociti in nevtrofilci. Najpogostejši povzročitelji so gramnegativne enterobakterije. Klinična slika običajno ni značilna, poslabša se funkcija jeter z zlatenico, pogosti so sočasni drugi zapleti, kot je hepatična encefalopatija. Zdravljenje poteka v bolnišnici, smrtnost je 20–30-odstotna predvsem zaradi razvoja odpovedi ledvic (hepatorenalni sindrom) (1). Zdravimo intravensko z antibiotiki cefalosporini 3. generacije 7 dni in albumini. Ponovitve preprečujemo z antibiotično zaščito z norfloksacinom 400 mg/dan dokler je prisoten ascites oz. do presaditve jeter (2).

7.3 KRVAVITVE IZ VARIC

Pri bolnikih z jetrno cirozo nastanejo varice, to so patološki žilni obvodni med portalnim in sistemskim venskim obtokom, ko razlika tlakov med portalno veno in veno kavo preseže 10 mmHg (normalno 3–5 mmHg). Najpogostejše so podsluznične varice v požiralniku in želodcu. Bolniki z jetrno ci-



rozo opravljajo redne endoskopske preglede zgornjih prebavil na 2–3 leta za ugotavljanje varic. Krvavitev iz varic je najresnejši zaplet portalne hipertenzije, ki takoj ogrozi bolnikovo življenje. Je vzrok smrti pri tretjini bolnikov s cirozo, 15 % bolnikov z endoskopsko ocenjenimi velikimi varicami zakrvavi na leto. Enoletno preživetje po krvavitvi je 43 % (1). Krvavitev iz varic je najpogostejša krvavitev iz zgornjih prebavil in se kaže z bruhanjem sveže krvi (hematemeza). Zdravljenje akutne krvavitve je endoskopsko z vbrizganjem tkivnega adhezivnega sredstva ali postavitvijo ligatur ter z vazoaktivnimi zdravili iz skupine analogi somatostatina. Ob krvavitvi iz prebavil je zaradi prisotnosti krvi okrnjena črevesna bariera, posledično se lahko razvije spontani bakterijski peritonitis. Slednjega preprečujemo z amoksicilinom s klavulansko kislino 875mg/125mg/12h/dan 7 dni. Ponavljanje krvavitve preprečujemo z zdravili, ki znižujejo portalni venski tlak, to so neselektivni antagonist receptorjev beta. Uporabljamo propranolol 3 x 20 mg/dan ali 2 x 40 mg/dan ter karvedilol 3,125 mg/12h–6,25 mg/12h/dan (1). Večje odmerke bolniki redkeje dobro prenašajo. Cilj zdravljenja je znižati srčno frekvenco na manj kot 60/minuto (2).

7.4 HEPATIČNA ENCEFALOPATIJA

Eden najbolj značilnih simptomov dekompenzirane ciroze je reverzibilna encefalopatija, ki je posledica metabolnih motenj pri bolnikih s cirozo. Prevalenca je 30–40 %. Dvoletno preživetje je ocenjeno na manj kot 50 % (1). Povezana je s stopnjo jetrne okvare in prisotnostjo obvodnih žilnih povezav med portalnim in venskim obtokom. Glavni nevrotoksin je amonijak, ki je značilno povišan v krvi bolnikov, vendar pa nivo ne korelira s klinično sliko. Amonijak iz prebavil se v cirotičnih jetrih ne presnovi, preko sistemske cirkulacije doseže možgane, v katerih skupaj z drugimi dejavniki, povzročata encefalopatijo. K sprožilnim dogodkom sodijo okužbe, krvavitev iz varic, dehidracija, elektrolitske motnje, sedativi in zaprtje. Klinična slika je v začetku komaj zaznavna z motnjami koncentracije, motnjami spanja in psihomotorno upočasnjenostjo. Ko napreduje, se bolniki osebno spremenijo, so razdražljivi, sledi izguba časovne in prostorske orientacije ter motnje zavesti od somnolence do kome. Hepatična encefalopatija je lahko akutna ob poslabšanjih jetrne funkcije pri pojavu drugih zapletov ciroze ali kronična pri dekompenzirani cirozi. Akutno hepatočno encefalopatijo zdravimo z odstranjevanjem sprožilnega dejavnika in zniževanjem absorpcije amonijaka v črevesu. Bolnike klistiramo oz. zdravimo z laktulozo v individualno prilagojenem odmerku, da odvajajo 2 mehki stolici na dan. Akutna poslabšanja kronične hepatočne encefalo-

patije preprečujemo še z antibiotikom rifaksimonom v običajnem odmerku 550 mg/12h/dan do izboljšanja jetrne funkcije oz. do presaditve jeter (1, 4). Omejitev beljakovin v prehrani ni potrebna, svetujemo pa uživanje več rastlinskih beljakovin, ker se pri presnovi sprosti manj amonijaka (4).

7.5 JETRNOCELIČNI RAK

Jetrcelični rak (*hepatocelularni karcinom, HCC*) predstavlja več kot 85 % primarnih jetrnih tumorjev in se razvije v cirotičnih jetrih. HCC je na 5. mestu po pogostosti raka na svetu in na 3. mestu po vzroku za smrt zaradi raka. Pri vseh bolnikih z jetrno cirozo izvajamo redno presejalno testiranje z rednimi ultrazvočnimi pregledi jeter vsakih 6 mesecev. Za zamejitev bolezni in način zdravljenja uporabljamo klasifikacijo BCLC (*ang. Barcelona Clinic Liver Cancer*) (5).

7.6 DRUGI ZAPLETI

Bolniki z jetrno cirozo razvijejo še druge značilne zaplete na številnih organih. Ledvice so lahko okvarjene v sklopu hepatorenalnega sindroma, pljuča s hepatopulmonalnim sindromom, hepatočnim plevralnim izlivom in portopulmonalno hipertenzijo. Spremenjeno je strjevanje krvi zaradi motene sinteze koagulacijskih faktorjev. Razvije se lahko cirotična kardiomiopatija, nevrološka simptomatika in endokrinološke motnje. Bolniki s cirozo so imunsko oslabljeni in pogosteje zbolevajo za okužbami, kot sta pljučnica in okužba sečil (1,2).

8 ALKOHOLNA BOLEZEN JETER

Prekomerno uživanje alkohola je v različnih okoljih najpomembnejši vzrok jetrne ciroze. Alkoholna jetrna okvara poteka stopenjsko. Klinično in laboratorijsko se v začetku izrazi le kot jetrna zamaščenost z minimalnim porastom jetrnih encimov, v končni stopnji pa z znaki dekompenzirane jetrne ciroze z zapleti.

Jetrna okvara, ki je posledica škodljivega uživanja alkoholnih pijač, je po oceni Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) iz leta 2014 vzrok za 50 % vseh jetrnih ciroz (6). Prekomerno uživanje alkohola je eden glavnih dejavnikov tveganja za številne bolezni. Količinsko se šteje za škodljivo uživanje več kot 20 g alkohola na dan pri ženskah in več kot 30 g na dan pri moških (7). Alkohol je neposredno tok-

sičen za jetra, vendar pa na nastanek jetrne okvare vplivajo tudi genetski dejavniki in dejavniki okolja. Med genetskimi dejavniki so pomembni polimorfizmi genov za encime metabolizma alkohola, genetsko je pogojeno tudi kopičenje maščob v hepatocitih, imunski odziv na oksidativni stres in procesi fibroze jeter. Med dejavniki iz okolja so najpomembnejši kajenje, povišana telesna teža ter sočasno pridružene druge kronične jetrne bolezni, kot so nealkoholna zamaščenost jeter v sklopu metaboličnega sindroma, virusni hepatitis in hemokromatoza (6,7).

8.1 PATOGENEZA ALKOHOLNE JETRNE OKVARE

Alkohol se v hepatocitih oksidira v acetaldehid z alkoholno dehidrogenazo preko mikrosomskega etanol oksidirajočega sistema ter preko peroksisomskih katalaz. Celični in molekularni mehanizmi jetrne okvare niso docela razjasnjeni. Prva reakcija v hepatocitih je motena oksidacija lipidov s posledičnim povečanim kopičenjem v hepatocitih. Temu sledi z acetaldehidom sprožen oksidativni stres s poškodbo in propadanjem hepatocitov, ki aktivira vnetni odziv in fibrogenozo. To vodi v postopen fibrotičen preustroj jeter v končno stopnjo – cirozo (6).

8.2 NARAVNI POTEK

Nastanek jetrne okvare je odvisen od količine zaužitega alkohola. 80–90 % ljudi, ki prekomerno uživajo alkohol, ima enostavno zamaščenost oz. steatozo jeter in pomeni kopičenje maščob v hepatocitih. Pri 20–40 % ljudi se v nadaljevanju razvije vnetje v jetrnem parenhimu, govorimo o alkoholnem statohepatitisu, ki mu sledijo procesi fibroze oz. brazgotinjenje s tvorbo pseudonodulov in to postopno pri približno 10 % ljudi vodi v cirotični preustroj jetrnega parenhima. Alkoholni hepatitis je lahko blage oblike ali poteka s klinično sliko akutne jetrne odpovedi ter se lahko razvije tudi v že cirotičnih jetrih. Cirroza jeter se razvije v 5–7 letih pri stalnih pivcih, ki v povprečju popijejo vsaj 40–60 g alkohola na dan (7).

8.3 KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOZA

Bolniki so v začetnih stadijih alkoholne bolezni jeter brez simptomov. Za diagnozo je nujen podatek glede uživanja količine alkoholnih pijač. Pri steatozi lahko zatipamo povečana jetra, v laboratorijskih izvidih sta značilno povišani jetrni transaminazi (aspartatna bolj kot alaninska, AST : ALT

je 2 : 1), gamaglutamilna transferaza (GGT) ter MCV (povprečni volumen eritrocitov). Pri alkoholnem hepatitisu so bolniki zlatenični, slabega počutja in brez apetita. V laboratorijskih izvidih so poleg povišanega serumskega bilirubina in malo povišanih transaminaz, povišani še vnetni parametri. Lahko se razvije akutna jetrna odpoved z jetrno komo. Alkoholna jetrne ciroza se kaže enako kot druge vrste ciroze (6).

8.4 ZDRAVLJENJE

Za zdravljenje je nujna abstinenca alkoholnih pijač. Bolnike usmerimo k psihiatru alkoholologu za zdravljenje odvisnosti. Abstinenčni sindrom zdravimo s klonetiazolom in z benzodiazepini (diazepam, lorazepam) največ 10–14 dni. Bolnike z alkoholnim hepatitisom običajno obravnavamo bolnišnično. Blažje oblike zdravimo podporno s tekočinami, dodamo enteralno prehrano ter vitamine skupine B. Težje oblike z znaki akutne jetrne odpovedi lahko zdravimo s sistemskimi kortikosteroidi (metilprednizolon 32–40 mg/dan), možna je tudi kombinacija z N-acetil cisteinom 100 mg/kg TT intravensko 5 dni (7). Zdravljenje s kortikosteroidi spremljamo s točkovalniki. V primeru, da ni izboljšanja parametrov jetrne funkcije, zdravljenje s kortikosteroidi po 7. dneh ukinemo. V Sloveniji in državah Eurotransplanta akutna jetrna odpoved zaradi alkoholnega hepatitisa ni indikacija za urgentno presaditev jeter (6). Alkoholna steatoza jeter in steatohepatitis se ob trajanju abstinence od 6 do 12 mesecev popolnoma popravita. Alkoholno jetrno cirozo zdravimo kot ciroze drugih vzrokov. Z abstinenco bolniki z že razvito cirozo jeter zmanjšajo verjetnost pojavljanja zapletov, kar pomembno podaljša njihovo preživetje. Bolniki z dekompenzirano cirozo z zapleti so kandidati za zdravljenje s presaditvijo jeter, če abstinirajo vsaj 6 mesecev, so vključeni v organizirane programe zdravljenja odvisnosti in imajo pozitivno mnenje s strani kliničnega psihologa in psihiatra alkoholologa.

9 SKLEP

Cirroza jeter kot končna posledica različnih kroničnih jetrnih bolezni je zelo kompleksna bolezen, ki prizadene več organskih sistemov. Bolniki večkrat potrebujejo multidisciplinarno obravnavo. V začetnem stadiju bolezni je kvaliteta življenja bolnikov še sorazmerno normalna, v napredovalih



stadijih pa se lahko pojavljajo zapleti, ki pogosto zahtevajo dražje bolnišnično zdravljenje, kar pomembno poslabša njihovo kvaliteto življenja. Bolniki so pogosteje delanezmožni in posledično imajo slabši ekonomski in socialni status. Edino učinkovito zdravljenje jetrne ciroze s presaditvijo jeter je ravno tako zapleteno, zahteva dosmrtno spremljanje v zdravstveni ustanovi in je povezano z visokimi stroški. Ciroza jeter tako iz različnih vidikov predstavlja pomemben javnozdravstveni problem.

10 LITERATURA

1. Štabuc B, Drnovšek J. Jetrna ciroza. In: Košnik M, Štajer D, editors. *Interna medicina – 5 izd.* Ljubljana: Medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društvo: Buča, 2018: 648-662.
2. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis.* *J Hepatol* 2018 Aug;69(2):406-460.
3. 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;44:217-231.
4. American Association for the Study of Liver Diseases; European Association for the Study of the Liver. *Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases.* *J Hepatol.* 2014 Sep;61(3):642-59.
5. Štabuc B. *Jetrni tumorji.* In: Košnik M, Štajer D, editors. *Interna medicina – 5 izd.* Ljubljana: Medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društvo: Buča, 2018: 690-697.
6. Novak K. *Alkoholna jetrna bolezen.* In: Košnik M, Štajer D, editors. *Interna medicina – 5 izd.* Ljubljana: Medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društvo: Buča, 2018:646-648.
7. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease.* *J Hepatol.* 2018 Jul;69(1):154-181.