

# Analiza odnosa tvrdoće jetre i slezene metodom kvantitativne ultrazvučne elastografije u bolesnika s cirozom

---

Tješić-Drinković, Ida

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:866968>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

Ida Tješić-Drinković

**Analiza odnosa tvrdoće jetre i slezene  
metodom kvantitativne ultrazvučne  
elastografije u bolesnika s cirozom**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2016

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava pod vodstvom doc. dr. sc. Ivice Grgurevića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015/2016

## POPIS KRATICA

α2M	Alfa-2-makroglobulin
AAR	Prema eng. <i>AST-to-ALT ratio</i> ; omjer AST ALT
ACLF	Prema eng. <i>Acute-on-chronic liver failure</i> ; akutno-na-kronično zatajenje jetre
Alb	Albumin
ALT	Alanin-transaminaza
AP	Alkalna fosfataza
APRI	Prema eng. <i>AST to platelets ratio index</i> ; indeks omjera AST i trombocita
ARFI	Prema eng. <i>Acoustic radiation force impulse imaging</i> ; oslikavanje impusla pojačanom akustičkom silom
AST	Aspartat-transaminaza
AUROC	Prema eng. <i>Area under the ROC curve</i>
CD	Prema eng. <i>Color doppler</i> ; obojani dopler
CT	Prema eng. <i>Computer tomography</i> ; kompjutorizirana tomografija
CTP	Child-Turcotte-Pugh
DALY	Prema eng. <i>Disability-adjusted life year</i> ; godine života prilagođene na onesposobljenost
ELF score	Prema eng. <i>Enhanced liver fibrosis score</i> ; napredni kriterij fibroze jetre
EV	Prema eng. <i>Oesophageal varices</i> ; ezofagealni varikoziteti
GGT	Gama-glutamilttransferaza
HA	Prema eng. <i>hyaluronic acid</i> ; hijaluronska kiselina
HBV	Hepatitis B virus
HCV	Hepatitis C virus
HE	Hepatička encefalopatija
HU	Prema eng. <i>Hounsfield units</i> ; Hounsfieldove jedinice
HVPG	Prema eng. <i>Hepatic venous pressure gradient</i> ; gradijent jetrenog vensog tlaka
INR	Prema eng. <i>International normalized ratio</i> ; internacionalni normalizirani omjer
kPa	Kilopaskal
LS	Prema eng. <i>Liver stiffness</i> ; tvrdoća jetre
MELD kriteriji	Prema eng. <i>Model of end-stage liver disease</i> ; kriterij procjene krajnjeg stadija bolesti jetre
MMPs	Prema eng. <i>Metalloproteinases</i> ; metaloproteaze
MR	Magnetska rezonanca
MSCT	Prema eng. <i>Multislice computer tomography</i> ; višeslojni uređaj za kompjutorsku tomografiju
NASH	Prema eng. <i>Nonalcoholic steatohepatitis</i> ; ne-alkoholni steatohepatitis
PD	Prema eng. <i>Power dopper</i>
PDGF	Prema eng. <i>Platelet-derived growth factor</i> ; trombocitni faktor rasta
PH	Portalna hipertenzija
PI	Prema eng. <i>Pulsatility index</i> ; indeks pulsatilnosti
PICP	Prema eng. <i>Procollagen type I carboxy terminal peptide</i> ; prokolagen tip I karboksi terminalni peptid
PIIINP	Prema eng. <i>Procollagen type III amino-terminal peptide</i> ; prokolagen tip III amino-terminalni peptid
PV	Protrombinsko vrijeme

PWD	Prema eng. <i>Pulse wave doppler</i> ; pulsni dopler
RI	Prema eng. <i>Resistance index</i> ; indeks otpora
ROC	Prema eng. <i>Receiving operating characteristics</i>
ROI	Prema eng. <i>Region of interest</i> ; područje interesa
RT-2D-SWE	Prema eng. <i>Real time 2 dimensional shear wave elastography</i> ; dvodimenzionalna ultrazvučna elastografija u stvarnom vremenu
SBP	Spontani bakterijski peritonitis
SD	Standardna devijacija
SS	Prema eng. <i>Spleen stiffness</i> ; tvrdoća slezene
SV	Srednja vrijednost
SWE	Prema eng. <i>Shear wave elastography</i> ; elastografija smičnih valova
SWEHEP	Prema eng. <i>Shear wave elastography of the liver</i> ; elastografija smičnih valova jetre
SWELIEN	Prema eng. <i>Shear wave elastography of the spleen</i> ; elastografija smičnih valova slezene
TAMV	Prema eng. <i>Time averaged mean velocity</i>
TE	Tranzijentna elastografija
TGF-b1	Prema eng. <i>Transforming growth factor b1</i> ; transformirajući faktor rasta b1
TIMPs	Prema eng. <i>Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases</i> ; tkivni inhibitori metaloproteaza matriksa
Tr	Trombociti
UZV	Ultrazvuk
VEGF	Prema eng. <i>Vascular endothelial growth factor</i> ; krvožilni endotelni faktor rasta

## SADRŽAJ

1. SAŽETAK.....	i
2. SUMMARY.....	ii
3. UVOD .....	1
3.1. CIROZA JETRE .....	1
3.1.1. EPIDEMIOLOGIJA .....	1
3.1.2. ETIOLOGIJA .....	1
3.1.3. PATOFIZIOLOGIJA.....	2
3.1.4. DIJAGNOZA .....	2
3.2. ELASTOGRAFIJA .....	11
4. HIPOTEZA.....	14
5. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....	14
6. ISPITANICI I METODE .....	15
6.1. ISPITANICI .....	15
6.2. METODE.....	15
6.2.1. ULTRAZVUČNA ELASTOGRAFIJA JETRE I SLEZENE (RT-2D-SWE).....	15
6.2.2. DEMOGRAFSKI, LABORATORIJSKI, ENDOSKOPSKI I ULTRAZVUČNI NALAZI.....	17
6.2.3. STATISTIČKE METODE .....	17
6.2.4. ETIČKA PITANJA.....	17
7. REZULTATI .....	18
8. RASPRAVA .....	21
9. ZAKLJUČCI .....	25
10. ZAHVALE.....	26
11. LITERATURA .....	27
12. ŽIVOTOPIS.....	32

## 1. SAŽETAK

Analiza odnosa tvrdoće jetre i slezene metodom kvantitativne ultrazvučne elastografije u bolesnika s cirozom

Ida Tješić-Drinković

Ciroza je završni stadij kroničnih jetrenih bolesti različite etiologije. Njen tijek i komplikacije ovise o očuvanosti jetrene funkcije i stupnju portalne hipertenzije (PH). U posljednje vrijeme raste interes za ultrazvučnom elastografijom kao neinvazivnom metodom za procjenu stadija ciroze i postojanja njenih komplikacija.

Cilj istraživanja je utvrditi mogu li se na temelju tvrdoće jetre (LS) i slezene (SS) razlikovati pacijenti s kompenziranom i dekompenziranom cirozom, te mogu li se tim metodama otkriti komplikacije PH-e poput ascitesa i ezofagealnih varikoziteta (EV). LS-e i SS-e izmjerene su metodom dvodimenzionalne ultrazvučne elastografije u stvarnom vremenu (RT-2D-SWE) na uređaju Aixplorer®, proizvođača Supersonic Imagine, u 111 pacijenata s dokazanom cirozom jetre različite etiologije. Mjerenja su uspoređena s kliničkim Child-Turcotte-Pugh (CTP) stadijem, prisutnošću EV-ta i ascitesa.

Uočena je značajna korelacija između LS i SS u svih bolesnika, koja je bila najjača u stadiju CTP A ( $r=0,662$ ;  $p<0,001$ ). Utvrđena je značajna razlika u LS i SS između pacijenata s različitim kliničkim stadijima ciroze ( $p<0,001$ ). Prijelomna vrijednost za razlikovanje kompenzirane od dekompenzirane ciroze iznosila je 31 kPa za LS (površina ispod krivulje, *engl. Area under the ROC curve*-AUC 0,857) i 35 kPa za SS (AUC 0,782). Utvrđena je i značajna razlika LS i SS između bolesnika sa i bez EV-ta ( $p<0,001$ ) uz prijelomnu vrijednost 24 kPa za LS (AUC 0,747) i 31 kPa za SS (AUC 0,797). Značajna razlika u LS i SS postojala je i između bolesnika sa i bez ascitesa ( $p<0,001$ ) uz prijelomnu vrijednosti 31 kPa za LS (AUC 0,843) i 35 kPa za SS (AUC 0,785).

Temeljem ovih rezultata zaključuje se da je RT-2D-SWE korisna metoda za razlikovanje kompenzirane od dekompenzirane ciroze, te procjenu prisutnosti EV-ta i ascitesa.

**Ključne riječi:** ciroza, komplikacije, portalna hipertenzija, varikoziteti, shear wave elastografija

## 2. SUMMARY

Analysis of liver and spleen stiffness in patients with liver cirrhosis by quantitative ultrasonography elastography

Ida Tješić-Drinković

Cirrhosis is the end stage of chronic liver disease regardless of the etiology. Disease progression depends on the remaining liver function and the degree of portal hypertension (PH). As current diagnostic methods are too invasive for long term follow up, new noninvasive methods, i.e. ultrasound elastography, are considered for liver cirrhosis staging and complications.

The aim of the study is to investigate possible relation of liver (LS) and spleen (SS) stiffness assessed by real time 2 dimensional shear wave elastography (RT-2D-SWE) to clinical stage of liver cirrhosis and the presence of portohypertensive complications such as oesophageal varices (EV) and ascites.

111 patients with proven liver cirrhosis of different etiologies underwent liver and spleen elastography (SWEHEP and SWELIEN, respectively) on Aixplorer® Ultrasound system. The results were compared to Child-Turcotte-Pugh (CTP) stage of liver cirrhosis and the presence of EV and ascites, proven previously with other methods. LS and SS correlated to each other in all patients, most significantly in CTP stage A ( $r=0,662$ ;  $P<0,001$ ). Liver and spleen stiffness differed significantly between patients with compensated and decompensated cirrhosis ( $p<0,001$ ), with respective cut-off values of 31 kPa for LS (*Area under the ROC curve* -AUC 0,857) and 35 kPa for SS (AUC 0,782). LS and SS differed significantly in patients without and with EV or ascites ( $p<0,001$  both) with LS and SS cut off values 24 kPa (AUC 0,747) and 31 kPa (AUC 0,797) respectively for EV; and 31 kPa LS (AUC 0,843) and 35 kPa (AUC 0,785), respectively for ascites.

These results suggest that RT-2D-SWE is a valuable method to discriminate between compensated and decompensated liver cirrhosis. Furthermore, SWE can discriminate patients with or without EV and/or ascites.

**Key words:** cirrhosis, complications, portal hypertension, varices, shear wave elastography



### 3. UVOD

#### 3.1. CIROZA JETRE

##### 3.1.1. EPIDEMIOLOGIJA

Ciroza jetre je zadnji stadij kronične bolesti jetre koja ima raznovrsnu etiologiju. Mortalitet ciroze jetre polako raste od 1980. godine, kada je umrlo nešto više od 676 000 ljudi u cijelom svijetu, do 2010. godine kada je umrlo nešto više od milijun ljudi. Točnije, uzrok smrti u 2% svih umrlih u toj godini bila je ciroza jetre. Hiroza jetre se nalazila na 23. mjestu opterećenja bolešću u cijelom svijetu 2010. godine, uzrokujući 31 milijun tj. 1,2 % godina života prilagođenih na onesposobljenost (DALY, prema eng. *disability-adjusted life year*)[1]. Odgovorna je za 1,8% svih uzroka smrti u Europi s najvećim udjelom u istočnoj Europi [2]. Prema podacima iz Hrvatskog statističkog ljetopisa za 2014. godinu kronične bolesti jetre, fibroza i ciroza (prema MKB-10 K70, K 73, K74) nalazile su se na desetom mjestu vodećih uzroka smrti u Hrvatskoj s ukupnim brojem od 1020 smrti (2,01%). Kada se gleda razlika u spolovima kronične bolesti jetre, fibroza i ciroza se kod muškaraca nalaze na šestom mjestu unutar deset vodećih uzorka smrti dok kod žena ne ulaze u prvih deset [3].

##### 3.1.2. ETIOLOGIJA

Kao uzrok ciroze jetre u razvijenim zemljama prednjače infekcija hepatitisom C, zloupotreba alkohola te ne-alkoholni steatohepatitis (NASH, prema eng. *nonalcoholic steatohepatitis*), dok je hepatitis B česti uzrok u subsaharskoj Africi i većem dijelu Azije [4]. Alkohol se smatra najsnažnijim rizičnim čimbenikom za razvoj ciroze jetre te je mortalitet ciroze jetre važeći pokazatelj praćenja zdravstvenih posljedica zloupotrebe alkohola. Hepatitis B je u razvijenim zemljama manje zastupljen kao uzročnik ciroze zbog sustavnog provođenja cijepljenja protiv ove bolesti [2]. Hiroza jetre može biti uzrokovana još i metaboličkim bolestima (hemokromatozom, Willsonovom bolesti, galaktozemijom, tirozinemijom), kolestatskim bolestima (primarnom i sekundarnom bilijarnom sklerozom, primarnim sklerozirajućim kolangitisom), sindromom Budd-Chiari, autoimunim hepatitisom, toksinima i lijekovima.

### 3.1.3. PATOFIZIOLOGIJA

Ciroza jetre difuzna je bolest koja predstavlja zadnji stadij mnogih kroničnih bolesti jetre sa širokim spektrom kliničkih manifestacija uzrokovanih portalnom hipertenzijom (PH) i/ili jetrenom insuficijencijom. Karakterizirana je fibrozom tkiva, tj. promjenom arhitekture jetre u nenormalne nodule koji su izgubili svoju tipičnu organizaciju, i promijenjenom vaskularnom arhitekturom. Glavne morfološke značajke ciroze su difuzna fibroza, regenerativni čvorići, poremećena lobularna struktura te nastajanje intrahepatičkih premoštenja između aferentnog i eferentnog dijela cirkulacije jetre. Kada dođe do ozljede jetrenog tkiva otpuštaju se citokini iz hepatocita, Kupfferovih stanica, trombocita i limfocita koji aktiviraju stielatne stanice te se one transformiraju u miofibroblaste i potiču proces fibrogeneze. Osim fibrogeneze potiče se i angiogeneza lučenjem medijatora poput trombocitnog faktora rasta (PDGF, prema eng. *platelet-derived growth factor*) i krvožilnog endotelnog faktora rasta (VEGF, prema eng. *vascular endothelial growth factor*) te tako proces angiogeneze prati proces fibrogeneze vodeći do sve većeg poremećaja u arhitekturi jetre. Rezultat ova dva procesa i kontrakcije miofibroblasta je povećanje otpora u jetri, porast tlaka u veni porti i posljedični razvoj PH-e, a kasnije sustavne vazodilatacije i hiperdinamičke cirkulacije. Daljnjim napredovanjem bolesti dolazi do razvoja komplikacija ciroze jetre, a to su: portosistemske kolaterale, ezofagealni varikoziteti (EV, prema eng. *oesophageal varices*), ascites, spontani bakterijski peritonitis (SBP), hepatorenalni sindrom, hepatopulmonalni sindrom, hipersplenizam, koagulopatija i hepatička encefalopatija (HE) [5-7].

### 3.1.4. DIJAGNOZA

Dijagnoza ciroze jetre postavlja se na temelju kliničke slike i različitih dijagnostičkih metoda. One se dijele na invazivne i neinvazivne, a koriste se da bi se potvrdila dijagnoza ciroze, otkrila etiologija, procijenila jetrena funkcija i prisutnost mogućih komplikacija.

Klinička slika ovisi o tome u kojoj fazi bolesti pacijent dolazi i njenoj etiologiji. Pri pregledu bolesnika mogu se zamijetiti: *foetor hepaticus* (pljesnivi zadah), žutica, spider nevusi, palmarni eritem i Dupuytrenova kontraktura. Za vrijeme pregleda trbuha može se uočiti *caput medusae*, što je rijetkost, te palpirati povećana jetra i slezena. Zbog hiperdinamične cirkulacije arterijski će tlak biti uredan ili snižen, dok će

puls u mirovanju biti ubrzan. Veći broj modrica i hematoma, uzrokovanih koagulopatijom, kao i ginekomastija u muškaraca rezultat su smanjene funkcije jetre. U uznapredovalom stadiju bolesti pacijenti će imati smanjenu mišićnu masu, biti će prisutna osteopenija, a ako se razvila hepatička encefalopatija bit će i poremećena svijest [5].

Kao što je već rečeno, metode kojima možemo postaviti dijagnozu ciroze jetre i njenih komplikacija mogu se podijeliti na invazivne i neinvazivne. U invazivne ubrajaju se: biopsija jetre, laparoskopija, gradijent jetrenog venskog tlaka (HVPG, prema eng. *hepatic venous pressure gradient*) i endoskopija; a u neinvazivne spadaju: serumski markeri, slikovne metode (ultrazvuk (UZV), kompjutorska tomografija (CT, prema eng. *computer tomography*), magnetska rezonanca (MR)) i elastografija.

Zlatni standard za postavljanje dijagnoze ciroze jetre je biopsija, a METAVIR klasifikacija se najčešće koristi za određivanje histološkog stadija fibroze jetre od F0 do F4 (Tablica 1.). Biopsija je invazivni postupak koji je često nelagodan i bolan, a u nekim slučajevima dovodi do krvarenja kao i nekih drugih ozbiljnih komplikacija. Osim tih komplikacija postoje i određena ograničenja u pogledu odstupanja uzorkovanja (budući da uzorak uzet za biopsiju predstavlja samo jedan mali dio difuznog procesa koji je različito razvijen u različitim dijelovima tkiva), intraispitivačkih i interispitivačkih odstupanja. Kako se pogled na cirozu jetre promijenio iz jednog statičkog u dinamički proces te je došlo do poboljšanja terapije za određene bolesti koje ju uzrokuju, pojavila se potreba za praćenjem stupnja fibroze jetre, a biopsija s navedenim ograničenjima i komplikacijama je nepogodna metoda za to [8-10].

**Tablica 1. Stadiji fibroze jetre prema METAVIR klasifikaciji.**

Stadij fibroze	Opis
<b>F0</b>	Nema fibroze
<b>F1</b>	Blaga fibroza- portalna fibroza bez stvaranja septa
<b>F2</b>	Umjerena fibroza- portalna fibroza s nekoliko septa
<b>F3</b>	Teška fibroza- mnogo septa bez ciroze
<b>F4</b>	Ciroza

HVPG je invazivna metoda koja indirektno mjeri tlak u veni porti te je najbolji prediktor razvoja PH-e. Kada je HVPG >6 mmHg tada je prisutna PH, što indirektno govori i o prisutnosti ciroze kao najčešćeg uzroka PH-e. O klinički značajnoj PH-i govori se kada je HVPG  $\geq 10$  mmHg te je tada pacijent pod povećanim rizikom za razvoj EV-ta, a jednom kada je HVPG  $\geq 12$  mmHg povećani je rizik od krvarenja iz EV-ta [6].

Mjera funkcije jetre se provjerava laboratorijskim testovima u čiju svrhu se koristi 5 skupina pokazatelja jetrene funkcije: pokazatelji hepatocelularne nekroze, pokazatelji kolestaze, pokazatelji sintetske funkcije jetre, pokazatelji ekskrecijske funkcije i pokazatelji metaboličke funkcije (Tablica 2.) [5].

**Tablica 2. Laboratorijski testovi koji se koriste u procjeni 5 pokazatelja jetrene funkcije.**

ALT= alanin-transaminaza; ALP= *alcal phosphatase*, alkalna fosfataza; AST=aspartat-transaminaza; GGT= gama-glutamilttransferaza; PV= protrombinsko vrijeme

Pokazatelj	Test
<b>Hepatocelularna nekroza</b>	AST, ALT, omjer AST:ALT, bilirubin (ukupni i konjugirani)
<b>Kolestaza</b>	ALP, GGT, 5-nukleotidaza, bilirubin (ukupni i konjugirani)
<b>Sintetska funkcija</b>	PV, serumski albumin (elektroforeza proteina)
<b>Ekskrecijska funkcija</b>	Bilirubin, žučne kiseline
<b>Metabolička funkcija</b>	Amonijak

U zadnje se vrijeme istražuju serumski biljezi kao moguća alternativa za procjenu stadija ciroze jetre i razvoja komplikacija. Općenito se serumski biljezi mogu podijeliti na indirektno i direktno. U indirektno biljege spadaju rutinski laboratorijski testovi, a to su aminotransferaze (alanin-transaminaza ; AST i aspartat-transaminaza; ALT), gama-glutamilttransferaza (GGT), bilirubin, protrombinsko vrijeme (PV), albumin i trombociti. Oni su poremećeni za vrijeme jetrene bolesti, međutim, nisu specifični za jetrenu ozljedu i fibrozu te se zbog toga i nazivaju indirektnim biljezima. Kako je napredovalo shvaćanje patofiziologije ciroze jetre tako su otkriveni direktni biljezi jetrene fibroze. Uglavnom se radi o proteinima koje proizvode stelatne stanice ili se nalaze u ekstracelularnom matriksu. To su: hijaluronska kiselina (HA, prema eng. *hyaluronic acid*), YKL-40, laminin, fibronektin, alfa-2-makroglobulin ( $\alpha 2M$ ),

prokolagen tip I karboksi-terminalni peptid (PICP, prema eng. *procollagen type I carboxy terminal peptide*), prokolagen tip III s amino-terminalnim peptidom (PIIINP, prema eng. *procollagen type III amino-terminal peptide*), metaloproteaze matriksa (MMPs, prema eng. *metalloproteinases*), tkivni inhibitori metaloproteaza matriksa (TIMPs, prema eng. *tissue inhibitors of matrix metalloproteinases*) i transformirajući faktor rasta b1 (TGF-b1, prema eng. *transforming growth factor b1*). Istraživale su se različite kombinacije direktnih i indirektnih biomarkera s dobi pacijenata kako bi se pomoću njih procijenio stupanj fibroze odnosno prisutnost komplikacija, najčešće EV-ta i PH-e [11,12]. Te kombinacije s dobrom do umjerenom točnošću predviđaju stadij fibroze [12] i PH-u [13], te s niskom do umjerenom točnošću procjenjuju prisutnost EV-ta [14] dok pokazuju relativno visoku točnost u predviđanju ciroze. Smatra se da bi se kombinacijom nekoliko serumskih testova i/ili kombinacijom s drugim neinvazivnim metodama mogla poboljšati njihova prediktivna vrijednost (Tablica 3.).

**Tablica 3. Neinvazivni serumski testovi i njihove formule.**

AAR=AST-to-ALT ratio, omjer AST ALT; APRI= AST to platelets ratio index, indeks omjera AST i trombocita; ELF score= Enhanced liver fibrosis score, napredni kriteriji za fibrozu (prema referenci 11, 14,15)

\*Simens, Velika Britanija; \*\* Bioprotective, Francuska; \*\*\*Pathwest, Australija

Test	Formula
<b>AAR</b>	AST / ALT
<b>APRI</b>	$[AST \text{ (IU/L)} / \text{gornja granica normale (IU/L)}] \times 100 / Tr \text{ (} 10^9/L \text{)}$
<b>ELF score*</b>	$-7.412 + [\ln(HA) \times 0.681] + [\ln(PIIINP) \times 0.775] + [\ln(TIMP1) \times 0.494] + 10$
<b>FI</b>	$8 - 0.01 \times Tr - Alb$
<b>FIB-4</b>	$Dob \times AST \text{ (U/L)} / [Tf \text{ (} 10^9/L \text{)} \times ALT^{1/2} \text{ (U/L)}]$
<b>FibroIndex</b>	$1.738 - 0.064 \times Tr + 0.005 \times AST + 0.463 \times \text{gamma globulin}$
<b>FibroTest**</b>	$4.467 \times \log_{10}[\alpha 2\text{-makroglobulin (g/L)}] - 1.357 \times \log_{10} [\text{haptoglobin (g/L)}] + 1.017 \times \log_{10}[\text{GGT (IU/L)}] + 0.0281 \times [\text{dob (godine)}] + 1.737 \times \log_{10}[\text{Bilirubin } (\mu\text{mol/L)}] - 1.184 \times [\text{ApoA1* (g/L)}] + 0.301 \times \text{spol (}\text{žensko}=0, \text{muško}=1) - 5.54$
<b>Forns indeks</b>	$7.811 - 3.131 \times \ln(Tr) + 0.781 \times \ln(\text{GGT}) + 3.467 \times \ln(\text{dob}) - 0.014 \times (\text{kolesterol})$
<b>HepaScore***</b>	$Y / (1+Y); Y = \text{EXP}[-4.185818 - (0.0249 \times \text{dob}) + (0.7464 \times \text{spol}) + (1.0039 \times \alpha 2M) + (0.0302 \times HA) + (0.0691 \times \text{bilirubin}) - (0.0012 \times \text{GGT})]$ (žensko=0, muško=1)
<b>King</b>	$Dob \times AST \times \text{INR} / Tr$
<b>Lok</b>	$-5.56 - 0.0089 \times Tr + 1.26 \times AST / ALT + 5.27 \times \text{INR}$

Od slikovnih metoda svakako je na prvom mjestu UZV. UZV je uređaj koji odašilje mehaničke valove u tkiva i prima refraktirane valove na temelju kojih prikazuje sliku tj. tomogram promatranog tkiva u smjeru širenja vala. Postoji nekoliko različitih metoda prikaza kod UZV-a [16].

B-mod (dvodimenzionalni ultrazvučni prikaz) dolazi od engleskog naziva *brightness* što znači svjetlina i prikazuje svjetlinu pojedinih točaka na monitoru čiji intenzitet ovisi o amplitudi reflektiranog vala, pa je cijela slika na monitoru prikazana u skali sive boje. Promjene koje se vide u ranoj i srednjoj fazi ciroze jetre (Child A i B) pomoću UZV-a su: povećana jetra (normalan promjer iznosi 13 cm u medioklavikularnoj liniji), diskretno grublji, hiperehogen i inhomogen parenhim jetre, pseudolobulacija (sitni regenerativni čvorići), valovita i nepravilna jetrena čahura. Pri uznapredovaloj cirozi (Child C) promjene koje su vidljive su: smanjena i skvrčena jetra (promjer <10 cm u medioklavikularnoj liniji), hipertrofični lobus kaudatus (> 6 cm), grub i inhomogen jetreni parenhim, neravne i valovite konture jetre i čahura „četkastog“ izgleda. Osim navedenih vidljive su i promjene koje govore u prilog prisutnosti PH-e, a to su: dilatacija portalne vene (promjer >13 mm u području hepatoduodenalnog ligamenta i >11 mm interhepatično) i njen tortuozni izgled, iregularnost i suženje stijenke jetrenih vena, dilatacija jetrene arterije (promjer > 3 mm) i lijenalne vene (promjer >9 cm), prisutnost portosustavnih kolaterala (rekanalizirana paraumbilikalna vena i lijeva gastrična vena [>3 mm]), splenomegalija (duljina >13 cm, debljina >5 cm, širina u hilusu >7 cm) i ascites [16,17].

Obojene doplerske tehnike superponiraju prikaz u boji na sliku B-moda. Obojeni dopler (CD, prema eng. *color doppler*) bojom prikazuje smjer protoka u krvnoj žili u prostoru omeđenom doplerskim prozorom. Crvena boja prikazuje tok prema sondi, a plava boja tok od sonde. Ako se žele prikazati krvne žile sa sporijim protokom rabi se power dopler (PD) koji ne pruža informacije o smjeru protoka, međutim omogućuje prikaz niskih brzina protoka istovremeno prikazujući široki spektar brzina protoka na slici različitim bojama. Pulsni dopler (PWD, prema eng. *pulse wave doppler*) služi za spektralnu analizu protoka unutar krvnih žila, koja se prikazuje u obliku krivulje, i određivanje brzina protoka u istim. Najčešće se mjeri brzina u sistoli, dijastoli i srednja brzina protoka. Vertikalna os označuje frekvenciju, horizontalna os označuje vrijeme, a bazalna linija dijeli prikaz brzine protoka na pozitivne i negativne tj. govori o smjeru protoka. Analizom doplerskog spektra se izračunavaju još i indeks pulsatilnosti (PI, prema eng. *pulsatility index*) i indeks otpora (RI, prema eng.

*resistance index*). Tako u cirozi jetre CD i PD mogu prikazati gubitak respiratorne modulacije brzine protoka u portalnoj veni, a kasnije i promjenu smjera protoka iz hepatopetalnog u hepatofugalni, porast vršnih brzina, RI i PI u jetrenoj arteriji te PI splenične arterije (PI>1 sekunde govori u prilog cirozi jetre, PI>1,16 sekundi govori o izrazitom riziku od krvarenja iz EV-ta) [16-18].

Kontrastna ultrazvučna sredstva služe za bolji prikaz vaskularizacije patoloških promjena i prikaza protoka. To su mikromjehurići plina koji su stabilizirani polisaharidima te se apliciraju u sistemsku cirkulaciju poboljšavajući prikaz vaskularnih struktura budući da su jaki reflektori ultrazvučnog vala. Prolazno vrijeme hepatične vene (vrijeme koje prođe od aplikacije kontrasta do pojačanja signala hepatične vene) je jako osjetljivo za cirozu i skraćuje se s progresijom bolesti jetre [16,18].

Još jedna metoda prikaza je i ultrazvučna elastografija o kojoj će biti kasnije više rečeno. Prednosti UZV su što je lako dostupan većini zdravstvenih radnika, ima visoku rezoluciju i ima mogućnost procjene u realnom vremenu bez izlaganja pacijenta ioniziranom zračenju pa se može često ponavljati. Međutim radi se o subjektivnoj metodi čija kvaliteta jako ovisi o ispitivaču, smanjuje se kvaliteta snimke kod pretilih te ima ograničeni prikaz ispitivanog organa [17].

CT je najosjetljivija dijagnostička metoda za procjenu morfoloških promjena jetre. Temelji se na prolazu rentgenske zrake kroz tijelo u poprečnom presjeku uz rotaciju rentgenske cijevi oko pacijenta. Višeslojni uređaj za kompjutoriziranu tomografiju (MSCT, prema eng. *multi slice computer tomography*) omogućuje snimanje tanjih slojeva u kraćem vremenu, te snimanje u različitim fazama nakon aplikacije intravenskog kontrasta. Promjene koje se mogu vidjeti prilikom snimanja s CT-om su povećanje hilarnog periportalnog prostora, nodularni izgled jetre, atrofija desnog režnja, hipertrofija lijevog režnja i režnja kaudatusa. Osim pregleda struktura može se mjeriti i apsorpcijska vrijednosti relativne gustoće koja se izražava u Hounsfieldovim jedinicama (HU, prema eng. *Hounsfield units*) s rasponom vrijednosti od -1000 do +3074. Normalni jetreni parenhim ima gustoću od 40 do 60 HU, u bolestima poput hemokromatoze ili Wilsonove bolesti gustoća je veća dok je pri kongestiji jetre ili pri masnim promjenama jetre niža. Zbog ovakvih bi razlika mjerenje relativne gustoće jetre moglo pomoći pri utvrđivanju etiologije bolesti jetre. CT- angiografija može poslužiti za potvrđivanje prisutnosti PH-e kada se nađu sljedeće promjene: EV i varikoziteti želuca, paraumbilikalne vene i vene abdominalne stijenke, splenorenalne

i gastrogenalne kolaterale, splenomegalija i ascites [18-20].

Nedostaci CT-a su izlaganje pacijenta ionizacijskom zračenju, te potreba očuvane renalne funkcije kako bi se moglo koristiti intravensko kontrastno sredstvo.

MR je dijagnostička metoda koja iskorištava činjenicu da se jezgre vodikovih atoma ponašaju kao magneti te bilježi njihove pomake kada se izlože elektromagnetskom zračenju. Postoje različiti protokoli koji omogućuju analizu različitog sadržaja željeza i masti u jetri, kao i prepoznavanje specifičnih lezija te omogućuju točnu procjenu bilijarne i vaskularne građe. Na MR se kao rani znak ciroze jetre može vidjeti povećanje hilarnog periportalnog prostora i povećanje udubine žučnjaka. Primjenom gadolinija koji se usporeno ispire iz fibrotičnog tkiva može se kod umjereno do teške ciroze prikazati retikularizacija parenhima tj. fibrotična septa. Oblik rada koji se zove *diffusion-weighted imaging* omogućuje procjenu fibroze jetre, jer kako napreduje ciroza tako se smanjuje izmjerena vrijednost [17-19].

Prednosti MR su što se pacijenta ne izlaže ionizirajućem zračenju, može prepoznati manje lezije kao i lezije bogate željezom i masnoćom. Međutim njena mana je visoka cijena, dugotrajnost snimanja te loša kvaliteta slika kod nesuradljivih pacijenata [17].

Osim ovih metoda postoje i različiti kriteriji pomoću kojih se pacijenti klasificiraju u različite skupine.

Child-Turcotte-Pugh (CTP) kriteriji se koriste za predviđanje mortaliteta kod pacijenata sa cirozom jetre. Temelje se na kombinaciji razine bilirubina, albumina, internacionalnog normaliziranog omjera (INR, prema eng. *international normalized ratio*) te prisutnosti i težini ascitesa i encefalopatije. Na temelju bodova koji se sakupe pacijente se razvrstava u tri kategorije: A, B i C, a svaka kategorija ima sve lošiju prognozu preživljenja (Tablica 4.) [3,7].



**Tablica 4. Child-Turcotte-Pugh kriteriji za procjenu težine ciroze.**

Skupina A: 5-6 bodova; skupina B: 7-9 bodova; skupina C: 10-15 bodova

PV=protrombinsko vrijeme. (Prema referenci broj 7)

Parametar	Bodovi		
	1	2	3
<b>Ascites</b>	Nema	Blagi do umjereni (odgovara na diuretike)	Težak (ne odgovara na diuretike)
<b>Encefalopatija</b>	Nema	I.-II. stupanj	III.-IV. stupanj
<b>Bilirubin (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	< 34	34-52	>51
<b>Albumin (g/L)</b>	>35	28-35	<28
<b>PV (Broj sekundi produljenja)</b>	<4	4-6	>6

Kriterij procjene krajnjeg stadija bolesti jetre (MELD, prema eng. *model of end-stage liver disease*) procjenjuje tromjesečni mortalitet, a uključuje razinu kreatinina, bilirubina, INR i koncentraciju natrija. Kada zbroj iznosi >40 tromjesečni mortalitet je 71,3%, kada je između 30 i 39 je 52,6%, između 20 i 29 iznosi 19,6% , između 10 do 19 iznosi 6%, odnosno kada je zbroj <9 tromjesečni mortalitet je 1,9% [3,21].

Budući da je ciroza jetre dinamično stanje, progresija bolesti je podijeljena u dvije glavne faze: kompenziranu i dekompenziranu cirozu jetre (Tablica 5.). Osim toga dodan je i terminalni stadij ciroze jetre, nazvan „akutno-na-kronično zatajenje jetre“ (ACLF, prema eng. *acute-on-chronic liver failure*), karakteriziran multiorganskim zatajenjem. Kompenzirana ciroza definirana je odsustvom ascitesa, krvarenja iz varikoziteta, HE i/ili žutice i ima 2 stadija. Stadij 1 nema EV-ta, kao ni drugih komplikacija bolesti (HVPG je od 6-10 mmHg), dok stadij 2 ima prisutne EV-te (HVPG je od 10-12 mmHg). Ovdje treba naglasiti kako pacijenti kojima je ultrazvučno dokazan ascites, tzv. subklinički ascites, se i dalje smatraju kompenziranim pacijentima. Dekompenzirana ciroza je definirana postojanjem očitog ascitesa, krvarećih varikoziteta, HE-je i žutice (jetrene insuficijencije). U skoro 60-80% slučajeva prvi znak dekompenzacije je očiti ascites, nakon kojeg slijede gastrointestinalna krvarenja, a HE i žutica su malokad prvi znakovi dekompenzacije. Kako kompenzirana ciroza ima dva stadija tako i dekompenzirana ciroza također ima

2 stadija. U 3. stadiju prisutan je ascites dok varikoziteti mogu i ne moraju biti prisutni (HVPG je >12 mmHg), a u stadiju 4 ascites može i ne mora biti prisutan, ali je prisutno krvarenje iz varikoziteta. Dok su stadiji za kompenziranu cirozu jetre dobro definirani, postoje polemike oko dekompenziranog stadija. Naime, neke studije su pokazale kako su dekompenzirani pacijenti s ascitesom imali lošiju prognozu od onih koji su samo krvarili iz varikoziteta. Daljnjom progresijom bolesti dolazi do zatajenja organa u obliku hepatorenalnog sindroma, hipotenzije, encefalopatije, koagulopatije i žutice. Ovo multiorgansko zatajenje se naziva ACLF i ima najgoru prognozu od svih navedenih faza ciroze jetre [6,22].

**Tablica 5. Stadiji ciroze jetre.**(modificirano prema referencama 6,22)

EV=ezofoagealni varikoziteti; ACLF=*acute-on-chronic liver failure*, akutno-na-kronično zatajenje jetre

<b>Kompenzirana ciroza jetre</b>	Stadij 1	Nema ascitesa, nema EV
	Stadij 2	Nema ascitesa, prisutni EV
<b>Dekompenzirana ciroza jetre</b>	Stadij 3	Ascites prisutan, nema/prisutni EV
	Stadij 4	Nema/prisutan ascites, krvarenje iz EV
<b>ACLF</b>	Terminalni stadij	Multiorgansko zatajenje

### 3.2. ELASTOGRAFIJA

Elastografija je neinvazivna, kvantitativna i kvalitativna tehnika kojom se mogu ispitati elastična svojstva tkiva. Od kada je uvedena njena popularnost samo raste. Danas su razvijene različite tehnike ultrazvučne elastografije koje omogućuju, između ostalog, usporedbu elastičnih promjena u žarišnim bolestima jetre i procjenu stupnja fibroze, a u zadnje vrijeme i procjenu PH-e i prisutnosti EV-ta [16,19,23,24].

Prva metoda koja se koristila bila je tranzijentna elastografija (TE). Postoje mnogobrojna istraživanja koja potvrđuju njenu korisnost u navedenim situacijama. TE nema direktno slikovno navođenje, odnosno radi se o jednodimenzionalnoj tehnici. Vibracije niske frekvencije se šalju u tkivo i brzina povratnog vala smicanja se pretvara u mjeru tvrdoće jetre koristeći Hookovo pravilo. Mjera u kojoj se izražava elastičnost je kilopaskal (kPa), pri čemu vrijednosti <7 kPa isključuju značajnu fibrozu, ≥7 kPa govore u prilog značajnoj fibrozi (METAVIR stadij ≥2), dok vrijednosti >12,5 kPa govore da se najvjerojatnije radi o cirozi. Prednosti TE su što je tehnika dobro poznata i lako se uči, dok su joj mane što je potreban poseban uređaj, sonda se treba recalibrirati svakih 6-12 mjeseci, nije moguće izvesti mjerenje ako je prisutan ascites, a pregled je otežan ako se radi o pretiloj osobi (ovaj nedostatak se pokušava prebroditi upotrebom sonde frekvencija 2,5 MHz, tzv. „XL sonda“ za pretilu osobu) te nema simultani prikaz B-moda na UZV-u [11,25,26].

Novija metoda koja se rabi zove se *Acoustic radiation force impulse imaging* (ARFI) čiji program je integriran na ultrazvučne aparate te omogućuje odabir područja interesa (ROI, prema eng. *region of interest*). Sonda automatski proizvodi zvučni „push“ impuls koji proizvodi valove smicanja koji se šire u tkivo. Brzina vala smicanja se izražava u m/s i mjeri se u izabranom ROI. Brzina propagacije je to veća što je tkivo tvrđe, tj. kako napreduje fibroza. Istraživanja pokazuju odličnu točnost u dijagnosticiranju ciroze jetre i nešto nižu kod procijene stadija fibroze. Prednosti ove metode su što je potrebna samo nadogradnja na ultrazvučni uređaj i što omogućuje vizualizaciju područja čije se mjerenje želi provesti, te da se pretraga može provesti ako je prisutan ascites, dok su ograničenja jednaka kao i za TE, s izuzetkom ascitesa. [19,25].

Još novija metoda je dvodimenzionalna elastografija u realnom vremenu (RT-2D-SWE, prema eng. *real time 2 dimensional shear wave elastography*), ili *Supersonic shear wave elastography* (SWE), koja za razliku od ARFI proizvodi kontinuirane valove na velikom području te omogućuje pregled elastografije u realnom vremenu

kao superponiranu sliku na klasičnoj slici B-moda. Mjerenje se izvodi u ROI. Podaci o elastografiji prikazani su skalom boje od plave prema crvenoj (plava predstavlja tvrda tkiva, zelena intermedijarna, a crvena mekana), te se izražavaju kao brzina vala smicanja u m/s ili se pomoću Youngov-e formule elastičnosti pretvaraju i izražavaju u kPa. Istraživanja su pokazala kako ima visoku točnost u dijagnosticiranju ciroze jetre. Prednosti ove tehnike su što se isto kao i ARFI može nadograditi na ultrazvučni uređaj, izvodi se u realnom vremenu, može se procijeniti više regija te omogućuje vizualizaciju tvrdoće u bojama, pri čemu svaka točka slike predstavlja apsolutnu vrijednost tvrdoće na tom mjestu. Nedostatak je za sada još relativno limitiran broj istraživanja koja bi mogla dati nedvojbenu „*evidence-based*“ osnovu za primjenu ove pretrage, iako se na temelju do sada provedenih istraživanja može reći da se radi o pouzdanoj metodi [25-27].

Svakako treba napomenuti kako je većina istraživanja provedena na pacijentima s kroničnim virusnim hepatitisom, a nešto manje u drugim etiologijama bolesti jetre. Također valja istaći da su prilikom mjerenja elastičnosti tkiva u pacijenata s drugačijom etiologijom vrijednosti bile drugačije, što znači da se ne mogu generalizirati vrijednosti dobivene u određenim studijama na cijelu populaciju. Za sve se metode preporučuje rezultat prikazati kao medijan više mjerenja (Tablica 6.) [25].

**Tablica 6. Karakteristike različitih tehnika elastografije.**

TE=tranzijentna elastografija; ARFI= *acoustic radiation force impulse*; SWE= *shear wave elastography*

Tehnika / Karakteristike	TE	ARFI oslikavanje	SWE
<b>Dimenzionalnost</b>	Jednodimenzionalna	Dvodimenzionalna	Dvodimenzionalna
<b>Mjerenje istezanja</b>	Jedno mjerenje, srednja vrijednost u liniji	Jedno mjerenje u prozoru	Kontinuirana slika u obojenom prozoru
<b>Mjerna jedinica</b>	kPa	m/s	kPa ili m/s
<b>Klinički dokazi</b>	Jako puno	Dosta	Malo

Osim ultrazvučne elastografije razvijena je i MR-elastografija. Potreban je poseban uređaj koji će proizvoditi valove smicanja u tijelu, poseban način snimanja i softver

kako bi se proizvela slika u boji, tj. kvantitativna slika čije su vrijednosti izražene u kPa. Njezina prednost je što snima cijelu jetru, te se može koristiti kod pretilih, u djece i kad postoji ascites. Stadij fibroze procijenjen ovom metodom najbolje korelira s biopsijom jetre. Međutim, ne može se izvesti kod prevelikih količina željeza u jetri, kod klaustrofobičnih osoba, jako je skupa i pregled dugo traje [17,25].

Parametar koji se najčešće mjeri pomoću UZV-čne elastografije za procjenu stupnja ciroze je tvrdoća jetre (LS, prema eng. *liver stiffness*). Međutim, istraživanja pokazuju da upalne epizode i mehanička kolestaza jetre značajno povećavaju vrijednosti LS. Kako upravo ti događaji manje utječu na slezenu, osim LS pobuđen je interes i u tvrdoću slezene (SS, prema eng. *spleen stiffness*) kao dodatnog parametra pomoću kojega će se moći odrediti stupanj fibroze jetre, odnosno PH-e i prisutnost EV-ta [28]. Slezena je kod pacijenta sa cirozom jetre i PH-om povećana u 65% slučajeva, no ostaje nejasno je li ona povećana samo zbog kongestije uzrokovane PH-om ili i zbog povećanog protoka u splanhičnom sustavu. Iako se smatra da je PH jedan od najčešćih uzroka splenomegalije, on svakako nije jedini. Do splenomegalije dolazi zbog sekvestracije eritrocita, kronične inflamacije, kongestije, maligne infiltracije kao i zbog bolesti nakupljanja [13,29]. Istraživanja su pokazala različite rezultate što se tiče značajnosti SS u procjeni PH-e i EV-ta. U nekim istraživanjima bila je odličan pokazatelj za prepoznavanje klinički značajne PH-e, dok se u kasnijim fazama (tj. HVPg > 12 mmHg) njezina značajnost gubi. Također je primijećeno da SS raste s progresijom fibroze odnosno ciroze jetre te da korelira dobro i s prisutnošću EV-ta. Međutim nedavna meta-analiza, koju su objavili Singh i sur. [30], pokazuje nisku točnost SS u prepoznavanju prisutnosti EV-ta.

Kombinacije LS i SS, kao i nekih serumskih markera pokazuju veću točnost u predviđanju PH-e i EV-ta nego svaka metoda sama za sebe, što upućuje da je budućnost kombinacija nekih od neinvazivnih metoda.

#### **4. HIPOTEZA**

Na temelju tvrdoće jetre i slezene moguće je razlikovati kompenziranu od dekompenzirane ciroze jetre te predvidjeti prisutnost ascitesa i ezofagealnih varikoziteta.

#### **5. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

1. Utvrditi kolika je tvrdoća jetre (LS) i slezene (SS) u skupinama bolesnika s kompenziranom i dekompenziranom cirozom.
2. Izračunati prijelomne vrijednosti LS i SS za kompenziranu i dekompenziranu cirozu jetre.
3. Utvrditi koreliraju li međusobno LS i SS u različitim kliničkim stadijima ciroze (CTP A/B/C).
4. Utvrditi postoji li razlika u LS i SS između pacijenata sa i bez EV-ta i ascitesa i koje su prijelomne vrijednosti.
5. Utvrditi postoji li razlika u LS i SS između pacijenata s malim i pacijenta s velikim/krvarećim ezofagealnim varikozitetima.

## 6. ISPITANICI I METODE

### 6.1. ISPITANICI

U ovom retrospektivnom istraživanju obuhvaćeni su bolesnici stariji od 18 godina kojima je u Ultrazvučnoj jedinici Zavoda za gastroenterologiju Kliničke bolnice Dubrava rađena dvodimenzionalna ultrazvučna elastografija u stvarnom vremenu (RT-2D-SWE, prema eng. *real time 2 dimensional shear wave elastography*) tijekom ultrazvučnog pregleda abdomena zbog kronične bolesti jetre u razdoblju od siječnja 2011.g. do kraja prosinca 2012.g. U studiju su uključeni samo oni bolesnici s verificiranom cirozom jetre i to na temelju nalaza biopsije jetre ili tipičnih kliničkih nalaza (laboratorijskih, ultrazvučnih i/ili endoskopskih).

Klinički kriteriji za postavljanje dijagnoze ciroze bili su sljedeći:

1. Anamneza kronične jetrene bolesti ± ranija dekompenzacija (ascites, encefalopatija, ikterus, krvarenje iz ezofagealnih varikoziteta ili želuca)
  2. Biokemijski, najmanje 2 od sljedećih: AST/ALT >1, povišen bilirubin, produženo PV-e, albuminsko-globulinska inverzija
  3. Ultrazvučni: nodularni izgled površine jetre ili „*interface*“ jetrenih vena, zaobljen rub, grub izgled parenhima
- Sva 3 znaka + najmanje 1 od sljedećih: dilatirana vena portae >13 mm sa sniženim vršnim brzinama protoka krvi (TAMV <15 cm/s), splenomegalija (promjer >12 cm), prisutnost ascitesa
4. Endoskopski: postojanje ezofagealnih varikoziteta, fundusa želuca ili portohipertenzivne gastropatije.

Za dijagnozu ciroze na temelju kliničkih pokazatelja tražena je prisutnost sva 4 kriterija.

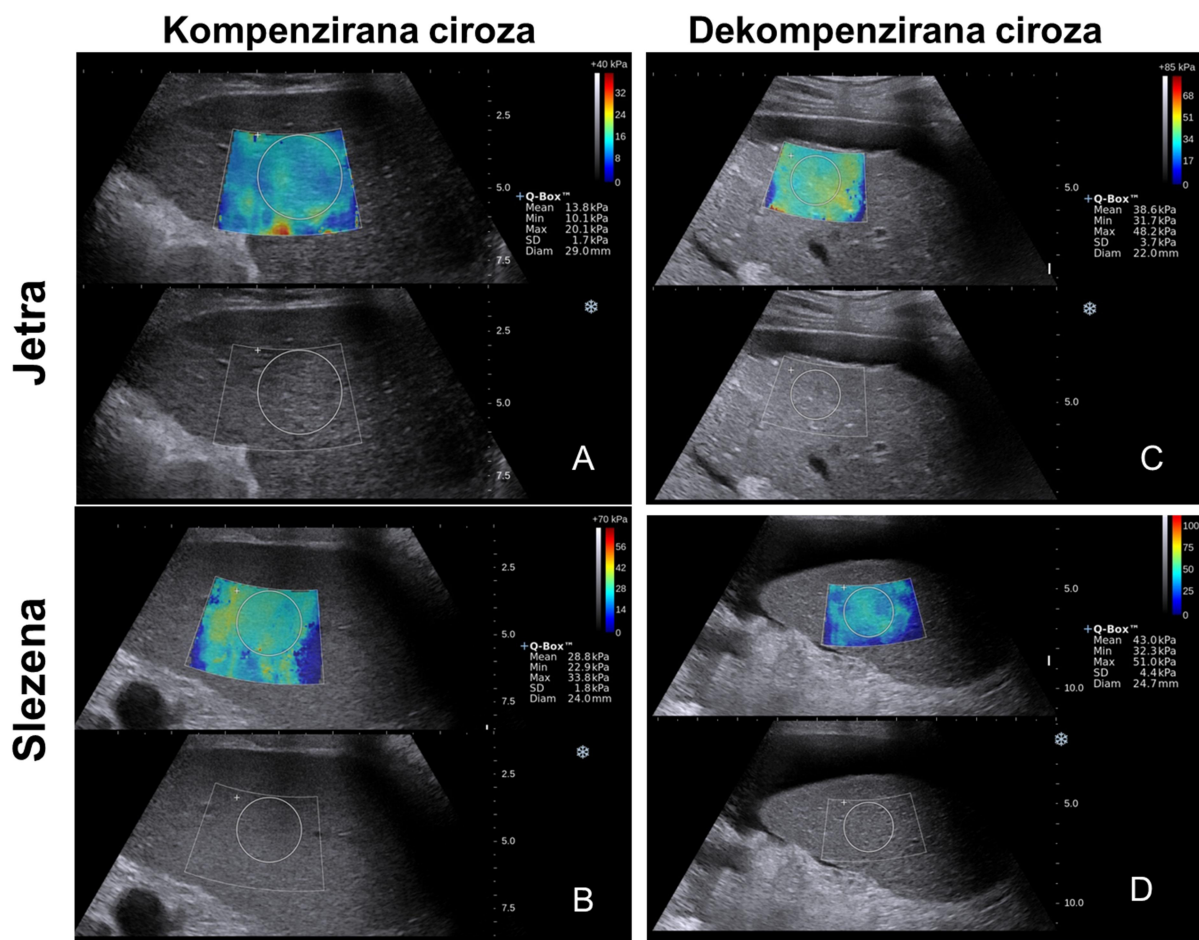
### 6.2. METODE

#### 6.2.1. ULTRAZVUČNA ELASTOGRAFIJA JETRE I SLEZENE (RT-2D-SWE)

Elastografski pregled jetre i slezene rađen je na uređaju Aixplorer®, proizvođača Supersonic Imagine, a korištena je konveksna abdominalna sonda SuperCurved™ SC6-1 frekvencijskog raspona 1-6 MHz. Pregled je uvijek rađen po standardiziranom protokolu koji se primjenjuje u Ultrazvučnoj jedinici zavoda za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava, u pacijenata natašte, nakon noćnog posta, u ležećem položaju. Elastografski pregled jetre rađen je kroz interkostalne prostore pristupom na desni režanj, dok je pacijent

bio u ekspiriju s abduciranom desnom rukom. Nakon što bi se dobio kvalitetan prikaz parenhima jetre od pacijenta je zatraženo da zadrži dah u ekspiriju tijekom 4-5 sekundi, za koje bi se vrijeme uključio elastometrijski mod. Nakon što bi se dobio stabilan elastogram (Slika 1.) ultrazvučna slika bi se zamrznuła i tada bi se provela mjerenja tvrdoće jetre postavljanjem Q-box-a (mjerni pribor koji pokazuje ROI ) u zonu homogenog elastograma. Dobivena vrijednost, izražena u kPa, predstavlja tvrdoću tog segmenta jetre. Kod svakog bolesnika uvijek je rađeno 5 mjerenja, iz kojih je izračunata prosječna vrijednost koja je uzeta kao konačna i korištena za daljnju analizu.

Elastografska mjerenja tvrdoće slezene provođena su lijevim interkostalnim pristupom u inspiriju (jer se tako dobije kvalitetnija ultrazvučna slika slezene). Nakon kvalitetnog ultrazvučnog prikaza dijela parenhima slezene proveden je postupak mjerenja tvrdoće na isti način kako je opisano kod jetre.



**Slika 1. Elastogrami u realnom vremenu pacijenata s kompenziranom (A, B) i dekompenziranom cirozom jetre (C, D). Slike A i C prikazuju jetru dok slike B i D prikazuju slezenu.**



## 6.2.2. DEMOGRAFSKI, LABORATORIJSKI, ENDOSKOPSKI I ULTRAZVUČNI NALAZI

Iz dostupne medicinske dokumentacije i bolničkog informacijskog sustava nađeni su podaci o etiologiji ciroze, postojanju ezofagealnih varikoziteta, te uobičajeni demografski podaci o dobi, spolu, komorbiditetima, te nalazi biokemijskih parametara jetrene funkcije koji su potrebni za određivanje CTP stadija ciroze.

Ezofagogastroduodenoskopija se kod svih pacijenata radila po standardnom postupku, nakon lokalne anestezije orofarinksa lidokainom u spreju. Veličina varikoziteta klasificirana je tako da su oni varikoziteti manji od 5 mm bili svrstani u kategoriju malih, a oni koji su bili veći od 5 mm u kategoriju velikih varikoziteta (Tablica 7.). Također je zabilježen podatak o postojanju krvarenja iz ezofagealnih varikoziteta tijekom endoskopskog pregleda ili anamnestički prije toga. Iz ultrazvučnog nalaza izvučeni su naprijed navedeni pokazatelji koji su bili bitni za definiranje ciroze, kao i postojanje njenih komplikacija u prvom redu ascitesa. Ascites je klasificiran prema International Club for Ascites (Tablica 7.).

**Tablica 7. Kategorije ezofagealnih varikoziteta i ascitesa.**

UZV=ultrazvuk

Kategorija	Ezofagealni varikoziteti	Ascites
0	Nema	Nema
1	Mali	Vidljiv samo UZV-om (mali)
2	Veliki	Vidljiv klinički
3	Krvareći	Tenzijski

## 6.2.3. STATISTIČKE METODE

Za testiranje korelacije korišten je Pearsonov test. Za testiranje razlike između više skupina korišten je ANOVA test za kontinuirane varijable, te  $\chi^2$ -test za kategorijske varijable. U post-hoc analizi korišten je Scheffeov test. Za izračun dijagnostički optimiziranih prijelomnih vrijednosti kontinuiranih varijabli korištena je ROC analiza. Statistički značajna razlika definirana je kao  $p < 0,05$ .

## 6.2.4. ETIČKA PITANJA

Ovo je retrospektivno istraživanje, a odobrilo ga je bolničko Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice Dubrava.

## 7. REZULTATI

Istraživanje je uključilo 111 pacijenata prosječne dobi od 61 godine (raspon 26-80), od toga 79 (71,2%) muškaraca i 32 (28,8%) žene. Prevladavala je alkoholna (51/111; 45,9%) i virusna (35/111; 31,5 %) etiologija bolesti jetre, dok su ostali uzroci bili rjeđe zastupljeni (Tablica 8.).

**Tablica 8. Broj bolesnika po skupinama i sveukupno prema etiologiji ciroze jetre.**  
HBV=hepatitis B virus; HCV=hepatitis C virus; NASH=nealkoholni steatohepatitis; PBC= primarna bilijarna ciroza; N=broj

ETIOLOGIJA	CTP A	CTP B	CTP C	Sveukupno
Alkohol	19	13	19	51
HCV	13	8	2	23
HBV	8	4	0	12
NASH	2	2	0	4
PBC	3	0	0	3
HEMOKROMATOZA	1	1	0	2
Alkohol+NASH	1	1	0	2
Alkohol+HCV	1	1	0	2
Alkohol+HBV	0	1	1	2
Alkohol+PBC	0	1	0	1
Kriptogena	5	3	1	9
<b>N</b>	<b>53</b>	<b>35</b>	<b>23</b>	<b>111</b>

Među uključenim pacijentima 53/111 (47,7%) bili su u kompenziranom stadiju bolesti (CTP A), a ostalih 58/111 (52,3%) su bili u stadiju dekompenzirane ciroze (CTP B/C). Svim uključenim pacijentima uspješano je izmjerena tvrdoća jetre, dok se u 13/111 (11,7%) pacijenata nije uspješno pouzdano izmjeriti tvrdoću slezene.

Nije bilo značajne razlike u dobi niti spolu između bolesnika u različitim stadijima ciroze (Tablica 9.). LS i SS su bile značajno različite između CTP stadija A-C ( $p < 0,001$ ).

Srednja vrijednost LS je iznosila  $19,56 \pm 7,21$  kPa u stadiju CTP A,  $29,99 \pm 9,61$  kPa u stadiju B i  $36,63 \pm 6,33$  kPa u stadiju C, dok je srednja vrijednost SS iznosila  $28,42 \pm 6,62$  kPa u stadiju CTP A,  $38,79 \pm 16,70$  u stadiju B i  $36,09 \pm 6,98$  u stadiju C.

ROC analizom utvrđena je prijelomna vrijednost za razlikovanje kompenzirane (CTP A) i dekompenzirane ciroze (CTP B/C) od 31 kPa za LS (senzitivnost 60,3%, specifičnost 98,1% , AUC 0,857) i 35 kPa za SS (senzitivnost 59,3%, specifičnost 89,6%, AUC 0,782). Tablica 9. prikazuje demografske, kliničke, endoskopske i elastografske podatke o pacijentima.

**Tablica 9. Sažetak demografskih, kliničkih, endoskopskih i elastografskih podataka o pacijentima.**

CTP= Child-Turcotte-Pugh klasifikacija ciroze jetre; N=broj; LS= *liver stiffness*, tvrdoća jetre; SS= *spleen stiffness*, tvrdoća slezene; EV= ezofagealni varikoziteti; SD= standardna devijacija; SV=srednja vrijednost

\* rezultat nije statistički značajan u post hoc-testu

	<b>CTP A N=53</b>	<b>CTP B N=35</b>	<b>CTP C N=23</b>	<b>P- vrijednost</b>
<b>Dob/godine (SV ± SD)</b>	60,25±11,07	61,20±11,41	59,61±11,67	0,862
<b>Spol (M/Ž)</b>	41/12	23/12	15/8	0,388
<b>LS/ kPa (SV ± SD) (raspon)</b>	19,56 ± 7,21 (6,00-41,00)	29,99 ± 9,61 (9,45-49,90)	36,63 ± 6,63 (16,50-45,20)	<0,001
<b>Broj pacijenata SS/ kPa (SV ± SD) (raspon)</b>	N=48 28,42 ± 6,62 (7,00-44,00)	N=32 38,79 ± 16,70* (20,00-120,00)	N=22 36,09 ± 6,98* (20,10-45,00)	<0,001
<b>EV (pacijenti sa varikozitetima %)</b>	21/52 (40,4%)	27/34 (79,4%)	18/23 (78,3%)	0,001
<b>Ascites (pacijenti sa ascitesom%)</b>	2/53 (3,8%)	23/34 (67,6%)	22/23 (95,7%)	<0,001

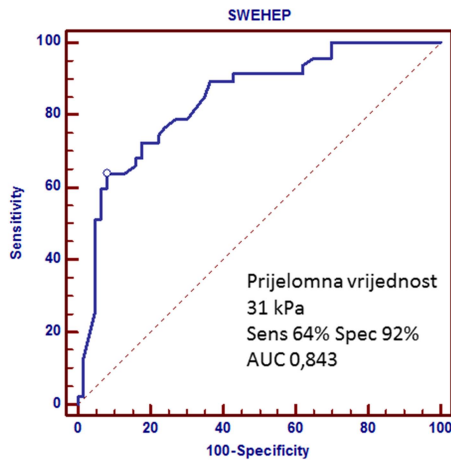
Utvrđena je pozitivna i značajna korelacija između LS i SS u pacijenata sa cirozom. Ona je slaba kada se analiziraju svi bolesnici u svim stadijima bolesti ( $r=0,319$ ;  $p=0,001$ ), no ako se analiziraju samo bolesnici s kompenziranom cirozom (CTP A), tada je povezanost jaka i statistički značajna ( $r=0,662$ ;  $p<0,001$ ).

Utvrđena je značajna razlika ( $p<0,001$ ) LS i SS između bolesnika sa i bez EV (prijelomna vrijednost 24 kPa za LS (senzitivnost 72,7% , specifičnost 69,8%, AUC 0,747) i 31 kPa za SS (senzitivnost 74,6%, specifičnost 78,4%, AUC 0,797)).

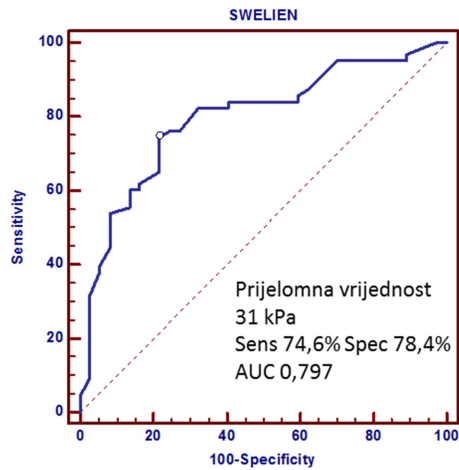
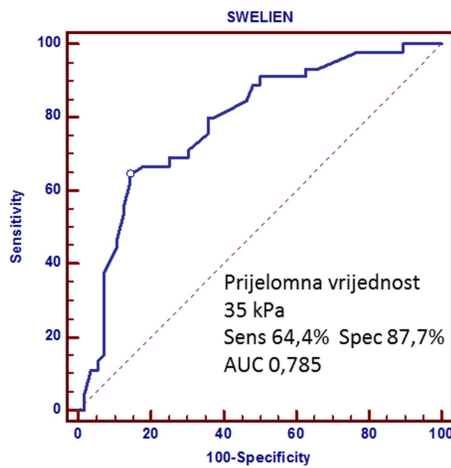
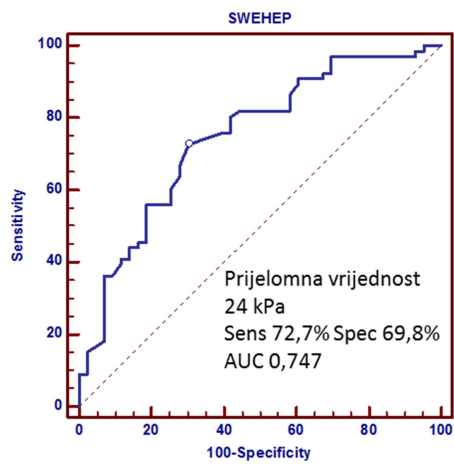
Značajna razlika u LS i SS postojala je i između bolesnika sa i bez ascitesa (prijelomne vrijednosti 31 kPa za LS (senzitivnost 63,8%, specifičnost 92,1%, AUC 0,843) i 35 kPa za SS (senzitivnost 64,4%, specifičnost 85,7%, AUC 0,785)) (Slika 2.).

Nije bilo razlike u LS niti SS između bolesnika s malim i velikim/krvarećim EV.

SWE: Ascites (Da/Ne)



SWE: EV (Da/Ne)



**Slika 2. ROC krivulje za tvrdoću jetre i slezene ispitanih sa SWE™ kod pacijenata s/bez ascitesa (A, B) i s/bez ezofagealnih varikoziteta (C, D).**

SWEHEP= *shear wave elastography of the liver*, elastografija smičnih valova jetre;  
SWELIEN= *shear wave elastography of the spleen*, elastografija smičnih valova slezene;  
EV=ezofagealni varikoziteti.

## 8. RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da se tvrdoća jetre i slezene izmjerene metodom kvantitativne dvodimenzionalne ultrazvučne elastografije u stvarnom vremenu značajno razlikuju između bolesnika s kompenziranom i dekompenziranom cirozom, što ukazuje na mogućnost da je ovo koristan neinvazivni parametar za razlikovanje bolesnika s visokim rizikom dekompenzacije. Osim toga utvrđeno je kako tvrdoća jetre i slezene najbolje koreliraju u bolesnika s kompenziranom cirozom, dok je korelacija u bolesnika s dekompenziranom cirozom puno slabija. Nadalje, pomoću tvrdoće jetre i slezene mogu se razlikovati pacijenti sa i bez ezofagealnih varikoziteta i ascitesa, međutim ne mogu se razlikovati pacijenti s malim i velikim/krvarećim ezofagealnim varikozitetima.

Ciroza jetre je bolest koja je u polaganom porastu u svijetu te se susreće sve više bolesnika oboljelih od ove teške bolesti [1]. Budući da se radi o dinamičkom stanju važno je prepoznati fazu u kojoj se pacijent nalazi kako bi se mogla odrediti njegova terapija i prognoza te procijeniti ima li propisana terapija učinka. Važan klinički obrat nastupa u trenutku kada pacijent prelazi iz kompenziranog u dekompenzirano stanje kada se njegova prognoza značajno pogoršava [31]. Kako bi se izbjegla invazivna dijagnostika poput biopsije jetre, mjerenja HVPG i ezofagogastroduodenoskopije sve je veći interes za neinvazivne metode poput ultrazvučne elastografije. Tranzijentna elastografija se već dokazala kao pouzdana metoda za razlikovanje pojedinih stadija fibroze jetre, pa tako i razlikovanje bolesnika sa ili bez ciroze [32]. Isto tako rezultati kliničkih studija pokazali su da se tvrdoća jetre i slezene mijenjaju s napredovanjem ciroze, što se može neinvazivno monitorirati, i kad su pacijenti izvrgnuti velikom riziku pogoršanja bolesti s lošom prognozom [33]. Međutim, izvedba TE još nije dovoljno dijagnostički pouzdana da bi se mogla koristiti za detekciju ili isključenje postojanja ezofagealnih varikoziteta. Točnost metode je ispod 80% prema meta-analizama koje su evaluirale njenu primjenu u mjerenju LS i SS u ovoj indikaciji [30,34].

Podataka o primjeni RT-2D-SWE ima manje, jer se metoda tek od nedavno primjenjuje, međutim nudi značajne tehnološke inovacije. Naime, pomoću RT-2D-SWE može se u stvarnom vremenu analizirati tvrdoća promatranog organa i pod okom kontrolirati kvaliteta pa time i pouzdanost elastograma, i prema tome konačnog rezultata mjerenja. Ova metoda može se primjenjivati i kod bolesnika s ascitesom. Prijelomne vrijednosti tvrdoće jetre 31 kPa (AUC 0,857) i slezene 35 kPa (AUC

0,782) za razlikovanje između kompenziranog i dekompenziranog stadija ciroze dobivene u ovom istraživanju slične su onima iz drugog istraživanja (LS 27 kPa (AUC 0,961), SS 35 kPa (AUC 0,873)) koje se bavilo promjenom RT-2D-SWE u neinvazivnoj dijagnostici jetrene fibroze i ciroze kod bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisom [35]. To govori u prilog točnosti i reproducibilnosti dobivenih rezultata. Veća dijagnostička pouzdanost RT-2D-SWE u tom citiranom istraživanju moguće je posljedica toga što su u njemu bili uključeni samo pacijenti s kroničnim virusnim hepatitisom, dok su u ovom našem istraživanju bili uključeni bolesnici s različitim etiologijama ciroze. U svakom slučaju, nameće se zaključak kako bi se LS i SS mogli koristiti kao indikatori skore dekompenzacije ciroze jetre, pa bi prema tome mogli predstavljati vrlo koristan prognostički indikator.

Zanimljiv je podatak kako tvrdoća jetre i slezene koreliraju najbolje u CTP A stadiju bolesti, a kasnije manje, tj. kako napreduje ciroza jetre tako je korelacija ovih dvaju parametara slabija. Takav rezultat vjerojatno se može objasniti činjenicom da u početku bolesti, tj. u kompenziranoj cirozi tvrdoća slezene prvenstveno ovisi o kongestiji u portalnom sustavu koja je izravna posljedica povećanog otpora protoku krvi kroz cirotičnu jetru, a otpor je to veći što ima više vezivnog tkiva u jetri, a to pak povećava tvrdoću jetre. U toj prvoj fazi ciroze studije su pokazale kako postoji vrlo jaka korelacija između LS i portalne hipertenzije izmjerene pomoću hepatovenskog gradijenta tlaka (HVPG) [36]. Međutim, u kasnijim fazama ciroze portalna hipertenzija sve manje ovisi o samom otporu protoku krvi kroz jetru, a značajnije se pogoršava porastom volumena protoka krvi u portalnom sustavu kao posljedici splahnhičke vazodilatacije. Logično je onda i očekivati da SS prestaje reflektirati povišeni otpor na razini jetre te se korelacija s tvrdoćom jetre smanjuje ili gubi.

U zadnje vrijeme također postoji veliki interes u pronalasku neinvazivnih metoda za dijagnosticiranje ezofagealnih varikoziteta kod pacijenata sa cirozom kako bi se smanjio broj neugodnih, skupih, a ponekad i rizičnih endoskopskih procedura. Osim toga, ezofagealni varikoziteti se smatraju i prvom klinički relevantnom posljedicom PH-e koji nastaju stopom od 7% godišnje, dok je rizik za njihovo prvo krvarenje 12% godišnje [3]. Endoskopija je još uvijek zlatni standard za dijagnosticiranje ezofagealnih varikoziteta i svaka osoba s novodijagnosticiranom bolesti jetre, odnosno cirozom jetre, upućuje se na endoskopiju kako bi se procijenila njihova prisutnost i težina. Pregled je nelagodan i pacijenti ga različito podnose, a moguće

su i komplikacije poput kardiorespiratorne depresije (ako se izvodi u sedaciji), aspiracijske pneumonije i perforacije [37]. Mjesto elastografije u pogledu na ezofagealne varikozitete je dvojako: njome se mogu prepoznati pacijenti s ezofagealnim varikozitetima i oni koji imaju povećani rizik od krvarenje iz varikoziteta, tj. velike ili krvareće varikozitete, te se tako smanjuje potreba za endoskopskim pregledom. Napravljeno je mnogo istraživanja koja su ispitivala tvrdoću jetre i slezene, metodom tranzijentne elastografije, kao prediktore za ezofagealne varikozitete. Međutim, nije utvrđena dovoljna točnost te metode da bi zamijenila endoskopiju [30,34]. Nasuprot tomu, nova metoda RT-2D-SWE prema preliminarnim priopćenjima ima veći tehnički uspjeh od tranzijentne elastografije u prepoznavanju PH-e [38] te bi mogla uspješnije prepoznavati pacijente s ezofagealnim varikozitetima budući da njihova prisutnost ovisi o PH-i.

Ovo istraživanje je utvrdilo prijelomne vrijednosti tvrdoće jetre (24 kPa) i slezene (31 kPa) s umjerenom točnošću (AUC 0,747 za LS i AUC 0,797 za SS) za prepoznavanje pacijenata sa i bez ezofagealnih varikoziteta. U jednom nedavnom istraživanju [39] vrijednost LS za predviđanje ezofagealnih varikoziteta metodom RT-2D-SWE je iznosila 13,9 kPa (AUROC 0,887) što je puno niža vrijednost nego u ovom istraživanju. Objašnjenje takve razlike moglo bi biti posljedica dizajna studija, s obzirom na to da su u dotičnom istraživanju bili uključeni samo bolesnici s kompenziranom cirozom, dok ovo istraživanje obuhvaća i dekompenzirane pacijente. U ovom istraživanju nije utvrđena statistički značajna razlika tvrdoće jetre i slezene pomoću kojih bi se razlikovali pacijenti s malim ezofagealnim varikozitetima od onih s velikim/krvarećim. Istraživanja provedena na kompenziranim pacijentima su uspjela pronaći vezu između tvrdoće jetre i slezene i osoba s visokim rizikom krvarećih varikoziteta [39-43]. Ponovno objašnjenje zašto u ovom istraživanju nije utvrđena značajna razlika moglo bi biti struktura ispitanika, tj. uključivanje i dekompenziranih pacijenta.

U ovom istraživanju utvrdili smo da se vrijednosti LS i SS značajno razlikuju u bolesnika sa i bez ascitesa (LS 31 kPa i SS 35 kPa) s umjerenom točnošću (AUC 0,843 za LS i AUC 0,785 za SS). Treba uočiti kako su vrijednosti pri kojima nastaje ascites veće od onih za ezofagealne varikozitete te kako su vrlo slične vrijednostima za dekompenziranu cirozu jetre. Iz studija koje su se bavile prirodnim tijekom bolesti kod ciroze uočeno je da s razvojem PH-e najprije dolazi do formiranja ezofagealnih

varikoziteta, a da se tek u kasnijoj fazi bolesti pojavljuje ascites koji predstavlja dekompenzacijski događaj, kao što predstavlja i nastup krvarenja iz ezofagealnih varikoziteta [31]. S obzirom da je već rečeno da se tvrdoća jetre povećava s razvojem bolesti logično je da su i vrijednosti tvrdoće jetre pri kojima nastaju EV manje od onih pri kojima EV krvare ili se pojavljuje ascites. Patofiziološki gledano nastanku ascitesa pored PH-e doprinose i sustavna vazodilatacija kao i snižena razina albumina (kao odraz sintetske disfunkcije jetre), a navedena su stanja povezana s uznapređovalom cirozom jetre.

Prisustvo ascitesa kao i ezofagealnih varikoziteta pogoršavaju prognozu preživljenja. Tako je kod pacijenta bez varikoziteta jednogodišnji mortalitet 1%, dok je već kod pacijenata s varikozitetima on i iznosi 3,4%. U bolesnika koji imaju ascites, bez obzira na prisutnost varikoziteta, jednogodišnji mortalitet iznosi 20% [31].

Ovo istraživanje ima nekoliko ograničenja: prije svega napravljeno je na malom uzorku pacijenata i obuhvatilo je bolesnike s različitom etiologijom ciroze. Pored toga dijagnoza ciroze nije postavljena svim pacijentima na temelju biopsije jetre, poglavito u stadijima CTP B i C. Međutim u kliničkoj praksi za postavljanje dijagnoze tih stadija nije potrebna biopsija jetre, ako postoje tipične promjene u laboratorijskim, ultrazvučnim i endoskopskim nalazima, tako da je tu mogućnost greške svedena na minimum.

Zaključno, RT-2D-SWE je korisna metoda u razlikovanju kompenziranih od dekompenziranih pacijenata s cirozom jetre, te bi mogla biti korisna u procjeni prisutnosti ezofagealnih varikoziteta i ascitesa. Međutim, potrebna su dodatna istraživanja na većem broju bolesnika, u najboljem slučaju s istom etiologijom ciroze, uz prospektivno praćenje radi određivanja prognostičkih implikacija dobivenih elastografskih rezultata.



## 9. ZAKLJUČCI

- Tvrdća jetre i slezene određeni metodom RT-2D-SWE značajno se razlikuju između bolesnika s kompenziranom i dekompenziranom cirozom jetre (LS 31kPa i SS 35 kPa) .
- Prijelomne vrijednosti tvrdoće jetre i slezene pri kojima nastaju ezofagealni varikoziteti niže su od onih pri kojima počinje nakupljanje ascitesa (LS i SS za EV 24 kPa i 31kPa prema LS i SS za ascites 31kPa i 35kPa) .
- Tvrdća jetre i slezene dobro koreliraju u kompenziranoj cirozi ( $r=0,662$ ;  $p<0,001$ ), a puno slabije u stadiju dekompenzacije.
- Tvrdća jetre i slezene mogli bi poslužiti za prepoznavanje bolesnika kojima prijete skora dekompenzacija
- Tvrdća jetre i slezene određeni metodom RT-2D-SWE značajno se razlikuju između bolesnika sa i bez ezofagealnih varikoziteta, te bolesnika sa i bez ascitesa
- Dijagnostička pouzdanost LS i SS izmjerenih metodom RT-2D-SWE za ezofagealnih varikozitete je umjerena ( $AUC<80\%$ ), te za sada još ne može u potpunosti zamijeniti endoskopiju u ovoj indikaciji.

## 10. ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Ivici Grgureviću na podršci, pomoći, savjetima i usmjeravanju za vrijeme izrade ovog diplomskog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji koja je sa mnom prolazila sve moje uspone i padove i bila mi velika podrška tijekom cijelog školovanja, pa tako i za vrijeme pisanja ovog diplomskog rada.

Na kraju puno hvala svim mojim prijateljima s kojima sam dijelila i tugu i radost tijekom fakulteta, kako na nastavi tako i izvan nje, i koji su mi dodatno obogatili i uljepšali moje studentske dane.

## 11. LITERATURA

1. Mokdad AA, Lopez AD, Shahrzad S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, Murray CJ, Naghavi M. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC medicine*. 2014;12(1):1.  
doi: 10.1186/s12916-014-0145-y
2. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *Journal of Hepatology*. 2013;58(3):593–608.  
doi:10.1016/j.jhep.2012.12.005
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2014. Godinu. Poljičanin T, Benjak T, ur. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2015 [pristupljeno 07.05.2016.]. Dostupno na: [http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2015/05/ljetopis\\_2014.pdf](http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2015/05/ljetopis_2014.pdf)
4. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2014.  
doi:10.1016/S0140-6736(14)60121-5
5. Saffioti F, Pinzani M. Pathogenesis and Evolution of Liver Fibrosis: Cirrhosis or Cirrhotoses?. U: *Complications of Cirrhosis*. Springer International Publishing; 2015. str. 3-12
6. Garcia-Tsao G. Natural History of cirrhosis. U: *Complications of Cirrhosis*. Springer International Publishing; 2015. str. 25-32
7. Ostojčić R. Ciroza jetre i njezine komplikacije. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B i sur. *Interna medicina*. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 866-874.
8. Lang GE, Shi B, Song Y, Li Y, Wang S, Wang X. Clinical value of real-time elastography quantitative parameters in evaluating the stage of liver fibrosis and cirrhosis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2015;10(3):983-990.  
doi:10.3892/etm.2015.2628.
9. Ferraioli G, Filice C, Castera L, Choi BI, Sporea I, Wilson SR, Cosgrove D, Dietrich CF, Amy D, Bamber JC, Barr R, Chou YH, Ding H, Farrokh A, Friedrich-Rust M, Hall TJ, Nakashima K, Nightingale KR, Palmeri ML, Schafer F, Shiina T, Suzuki S, Kudo M. WFUMB Guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: part 3: liver. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 41 (5), 1161 - 1179  
doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.007

10. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas J-M, Gilja O, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 2: Clinical Applications. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound*. 2013 ; 34(03):238–53.  
doi: 10.1055/s-0033-1335375
11. Motola DL, Caravan P, Chung RT, Fuchs BC. Noninvasive biomarkers of liver fibrosis: Clinical applications and future directions. *Current pathobiology reports*. 2014;2(4):245-56.  
doi: 10.1007/s40139-014-0061-z
12. Rau NB, Afdhal NH. Noninvasive Markers of Fibrosis in the Assessment of Cirrhosis. U: *Complications of Cirrhosis*. Springer International Publishing; 2015 str. 39-47
13. Colecchia A, Marasco G, Taddia M, Montrone L, Eusebi LH, Mandolesi D, et al. Liver and spleen stiffness and other noninvasive methods to assess portal hypertension in cirrhotic patients: a review of the literature. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2015.  
doi: 10.1097/MEG.0000000000000393
14. Deng H, Qi X, Guo X. Diagnostic accuracy of APRI, AAR, FIB-4, FI, King, Lok, Forns, and FibroIndex scores in predicting the presence of esophageal varices in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2015;94(42).  
doi: 10.1097/MD.0000000000001795
15. Kalantari H, Hoseini H, Babak A, Yaran M. Validation of hepascore as a predictor of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection. *Hepatitis research and treatment*. 2011;2011  
doi:10.1155/2011/972759
16. Varga Đ, Stojsavljević S, Hrabar D, Gomerčić Palčić M, Baršić N. Uvod. U: Duvnjak M i sur., ur. *Ultrazvuk abdomena*. Zagreb: Medicinska naklada, 2015. str 1-8
17. Duvnjak M, Stojanović S, Tomašić V, Grgurević I, Kujundžić M. Ultrazvuk jetre. U: Duvnjak M i sur., ur. *Ultrazvuk abdomena*. Zagreb: Medicinska naklada, 2015. Str 21,27-35,58-61
18. Kumar S, Asrani SK, Talwalkar J. Diagnosis of Cirrhosis: Imaging. U: *Complications of Cirrhosis*. Springer International Publishing; 2015. str. 49-55

19. Yeom SK, Lee CH, Cha SH, Park CM. Prediction of liver cirrhosis, using diagnostic imaging tools. *World Journal of Hepatology*. 2015;7(17):2069-2079. doi:10.4254/wjh.v7.i17.2069.
20. Marotti M, Sučić Z. Digitalna radiografija i kompjutorizirana tomografija. U: Hebrang A, Klarić-Čustović R, ur. *Radiologija*. 3. Izdanje. Zagreb: Medicinska Naklada, 2007. Str 57-60
21. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91-6. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2003.50016>
22. Dhyani M, Anvari A, Samir AE. Ultrasound elastography: liver. *Abdominal imaging*. 2015;40(4):698-708. doi: 10.1007/s00261-015-0373-4.
23. Grgurević I, Bokun T, Mustapić S, Trkulja V, Heinzl R, Banić M, et al. Real-time two-dimensional shear wave ultrasound elastography of the liver is a reliable predictor of clinical outcomes and the presence of esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. *Croatian Medical Journal*. 2015;56(5):470–81. doi: 10.3325/cmj.2015.56.470
24. Jeong WK, Lim HK, Lee HK, Jo JM, Kim Y. Principles and clinical application of ultrasound elastography for diffuse liver disease. *Ultrasonography*. 2014 ; 33(3):149-60. doi: 10.14366/usg.14003. Epub 2014 Mar 24
25. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich C, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 1: Basic Principles and Technology. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound*. 2013;34(02):169–84. doi: 10.1055/s-0033-1335205
26. Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, Goodman ZD, Garcia-Tsao G, Rubin J, Garra B, Myers RP, Wilson SR, Rubens D, Levine D. Elastography assessment of liver fibrosis: society of radiologists in ultrasound consensus conference statement. *Radiology*. 2015 ; 276(3):845-61. doi: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2015150619>
27. Gerstenmaier JF, Gibson RN. Ultrasound in chronic liver disease. Insights into imaging. 2014;5(4):441-55 doi: 10.1007/s13244-014-0336-2
28. Hu X, Xu X, Zhang Q, Zhang H, Liu J, Qian L. Indirect Prediction of Liver Fibrosis by Quantitative Measurement of Spleen Stiffness Using the FibroScan System.

Journal of Ultrasound in Medicine. 2014;33(1):73–81.  
doi: 10.7863/ultra.33.1.73

29. Dorosulić Z, Bišćanin A. Ultrazvuk slezene i abdominalnih limfnih čvorova. U: Duvnjak M i sur.,ur. Ultrazvuk abdomena. Zagreb:Medicinska naklada, 2015. str 104-106
30. Singh S, Eaton JE, Murad MH, Tanaka H, Iijima H, Talwalkar JA. Accuracy of spleen stiffness measurement in detection of esophageal varices in patients with chronic liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(6):935-45. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.09.013>
31. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of hepatology*. 2006;44(1):217-31.  
doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013>
32. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *Journal of hepatology*. 2011 Apr 30;54(4):650-9.  
doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.07.033>
33. Singh S, Fujii LL, Murad MH, Wang Z, Asrani SK, Ehman RL, Kamath PS, Talwalkar JA. Liver stiffness is associated with risk of decompensation, liver cancer, and death in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013 Dec 31;11(12):1573-84.  
doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.07.034>
34. Shi KQ, Fan YC, Pan ZZ, Lin XF, Liu WY, Chen YP, Zheng MH. Transient elastography: a meta-analysis of diagnostic accuracy in evaluation of portal hypertension in chronic liver disease. *Liver International*. 2013;33(1):62-71.  
doi: 10.1111/liv.12003
35. Grgurevic I, Puljiz Z, Brnic D, Bokun T, Heinzl R, Lukic A, Luksic B, Kujundzic M, Brkljacic B. Liver and spleen stiffness and their ratio assessed by real-time two dimensional-shear wave elastography in patients with liver fibrosis and cirrhosis due to chronic viral hepatitis. *European radiology*. 2015;25(11):3214-21.  
doi: 10.1007/s00330-015-3728-x
36. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, Petrarca A, Moscarella S, Belli G, Zignego AL, Marra F. Liver stiffness measurement predicts

severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology*. 2007;45(5):1290-7.  
doi: 10.1002/hep.21665

37. Penman ID, Lees CW. Alimentary tract and pancreatic diseases. U: Walker BR, Colledge NR, Talston SH, Penman ID, ur. *Davidson's principles and practice of medicine*. 22 izdanje, Churchill Livingstone Elsevier, 2014. Str. 846-848
38. Elkrief L, Rautou PE, Ronot M, Lambert S, Dioguardi Burgio M, Francoz C, Plessier A, Durand F, Valla D, Lebrech D, Vilgrain V. Prospective comparison of spleen and liver stiffness by using shear-wave and transient elastography for detection of portal hypertension in cirrhosis. *Radiology*. 2014;275(2):589-98.  
doi : 10.1148/radiol.14141210
39. Kim BK, Han KH, Park JY, Ahn SH, Kim JK, Paik YH, Lee KS, Chon CY. A liver stiffness measurement-based, noninvasive prediction model for high-risk esophageal varices in B-viral liver cirrhosis. *The American journal of gastroenterology*. 2010 ;105(6):1382-90.  
doi: 10.1038/ajg.2009.750
40. Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abraldes JG, Vizzutti F, García-Pagán JC, Pinzani M, Bosch J. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(1):102-11.  
doi: 10.1053/j.gastro.2012.10.001
41. Sharma P, Kirnake V, Tyagi P, Bansal N, Singla V, Kumar A, Arora A. Spleen stiffness in patients with cirrhosis in predicting esophageal varices. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(7):1101-7.  
doi: 10.1038/ajg.2013.119
42. Colecchia A, Montrone L, Scaiola E, Bacchi-Reggiani ML, Colli A, Casazza G, Schiumerini R, Turco L, Di Biase AR, Mazzella G, Marzi L. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology*. 2012; 143(3): 646-54.  
doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.035
43. Stefanescu H, Grigorescu M, Lupsor M, Procopet B, Maniu A, Badea R. Spleen stiffness measurement using Fibroscan for the noninvasive assessment of esophageal varices in liver cirrhosis patients. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011;26(1):164-70.  
doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06325.x

## 12. ŽIVOTOPIS

Ida Tješić-Drinković rođena je 22. listopada 1990. u Zagrebu. Pohađala je XV. Gimnaziju grada Zagreba, smjer International Baccalaureate koju završava 2009. godine. 2010. godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studiranja bila je član studentske udruge CroMSIC u skopu koje je prisustvovala na raznim predavanjima, bila kontakt osoba stranim studentima na razmjeni te sama otišla na profesionalnu razmjenu 2014. godine u Italiju u grad Messina. Dvije godine je bila demonstrator na predmetu „Klinička propedeutika“ i godinu dana na predmetu „Pedijatrija“. Od stranih jezika odlično vlada engleskim, a dobro talijanskim i njemačkim.