

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Vladimir Matić

**Procjena jetrene fibroze kvantitativnom
ultrazvučnom elastografijom kod
bolesnika s kroničnim virusnim
hepatitisom**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb ,2014

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju, Klinika za
unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava,
Zagreb

Pod vodstvom i mentorom doc . dr .sci . Ivica Grgurević dr. med i predan je na
ocjenu u akademskoj godini 2013/14 .

Sadržaj

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod.....	1
4. Hipoteza.....	4
5. Ciljevi rada.....	4
6. Bolesnici i metode.....	5
7. Rezultati.....	8
8. Rasprava.....	10
9. Zaključci.....	12
10. Zahvale.....	13
11. Tablice.....	14
12. Slike.....	15
13. Literatura.....	17
14. Životopis.....	20

SAŽETAK

Uvod i cilj: Supersonic Shear Wave Shear elastografija (SWE) je nova ultrazvučna metoda kvantitativne elastografije u stvarnom vremenu za neinvazivnu procjenu fibroze jetre (FJ) u bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisom (KVH) . Cilj ovog rada bio je istražiti je moguće razlikovati stadije FJ u bolesnika s KVH pomoću SWE.

Bolesnici i metode: U studiju su uključeni bolesnici s KVH B ili C kojima je rađena SWE jetre (SWEJ) na ultrazvučnom aparatu Aixplorer firme Supersonic Imagine. Mjerenja su vršena interkostalnim pristupom na desni režanj jetre, uz zadržavanje daha u ekspiriju, te je provedeno 5 mjerenja u svakog bolesnika. Bolesnici s vrijednostima ALT > 3x iznad gornje granice normale, kolestazom i kongestijom jetre nisu bili uključeni u studiju. Tvrdoća jetre (TJ) izražena je u kPa kao prosjek 5 mjerenja i uspoređena sa patohistološkim stadijem FJ (prema Ishakovoj klasifikaciji) dobivenim biopsijom jetre (BJ). Težina FJ klasificirana je kao blaga (F0-2), umjerena (F3-4) ili teška (F5-6, odnosno kompenzirana ciroza). U podskupini bolesnika s dekompenziranom cirozom dijagnoza se temeljila na kliničkim, biokemijskim, ultrazvučnim i endoskopskim kriterijima, te su ovi pacijenti zasebno analizirani.

Rezultati: Od 105 bolesnika s KVH B (N=24) i C (N=81) SWEJ uspješno je provedena u 82 bolesnika (neuspjeh mjerenja 22 %). Nije bilo značajnijih razlika u etiologiji i spolu između bolesnika s blagom, umjerenom i teškom fibrozom, dok su bolesnici u višim stadijima fibroze bili značajno stariji (36,5 vs 43,4 vs 58,6 godina, $p < 0,001$). Tvrdoća jetre bila je značajno različita između skupina : 6,3 vs 10,0 vs 16,2 kPa u bolesnika s blagom, umjerenom i teškom fibrozom ($p < 0,001$). Prijelomne vrijednosti za stadije fibroze $F \geq 3$ i $F \geq 5$ bile su redom 8,1 kPa (senzitivnost 95,5 %, specifičnost, 100 %, AUC 0,993) i 11 kPa (senzitivnost 87%, specifičnost 92,7%, AUC 0,955). Tvrdoća jetre je bila također značajno različita između bolesnika s kompenziranom (Ishak F5-6) i dekompenziranom cirozom (16,2 vs 33,7 kPa, $p < 0.001$; prijelomna vrijednost 25,2 kPa, senzitivnost 88,9%, specifičnost 95,7%, AUC 0,953). U 46 bolesnika izmjerena je i tvrdoća slezene (TS), te je nađena značajna razlika između necirotičnih stadija fibroze (F0-4) i kompenzirane ciroze (F5-6) (21,2 vs 26,7 kPa, $p=0,001$; prijelomna vrijednost 24 kPa, senzitivnost 66,7%; specifičnost 85%, AUC 0,795), kao i između kompenzirane i dekompenzirane ciroze (26,7 vs 37,0 kPa, $p=0,001$; prijelomna vrijednost 38 kPa, senzitivnost 54,6 %, specifičnost 100 %, AUC 0,845).

Zaključak: Metoda SWE pokazala se vrlo pouzdanom za neinvazivnu procjenu težine FJ u bolesnika s KVH. Tvrdoća jetre i tvrdoća slezene bile su značajno različite između bolesnika s kompenziranom cirozom i necirotičnim stadijima fibroze, kao i između bolesnika s kompenziranom i dekompenziranom cirozom uz bolju izvedivost SWE jetre.

Ključne riječi: elastografija, jetrena fibroza, biopsija jetre, virusni hepatitis

SUMMARY

Background and aim: Supersonic Shear wave elastography (SWE) is new quantitative real-time ultrasound based elastography method for non-invasive assessment of liver fibrosis (LF) in patients (pts) with chronic viral hepatitis (CVH) with only preliminary results on its clinical performance published so far. We aimed to investigate if it was possible to distinguish between the LF stages by using SWE in pts with CVH.

Patients and methods: Naive CVH B or C fasting pts underwent SWE of the liver (SWEL) on Aixplorer Ultrasound system (SuperSonic Imagine), by intercoastal approach on the right liver lobe following expiration, with 5 measurement performed per patient. Patients with ALT values $>3x$ ULN, cholestasis and liver congestion were not included in the study. The result were expressed in kPa as the average of 5 measurements and compared to LF stage as assessed by liver biopsy (LB). The LF was classified as mild (Ishak stages F0-2), moderate (F3-4) or severe (F5-6, i.e. compensated cirrhosis). In a subgroup of patients with decompensated cirrhosis the diagnosis relied upon clinical, biochemical, ultrasound and endoscopic criteria and these pts were analysed separately.

Results: Out of 105 pts with CVH B (N=24) and C (N=81) SWEL was successfully performed in 82 pts (failure rate 22%). There were no significant differences in etiology and gender between the pts with mild, moderate and severe fibrosis, while the later group was significantly older (36,5 vs 43,4 vs 58,6 years respectively; $p<0,001$). Liver stiffness (LS) as assessed by SWE was significantly different between the groups: 6,3 vs 10,0 vs 16,2 kPa for mild, moderate and severe fibrosis respectively ($p<0,001$). Cut-off values for Ishak $F\geq 3$ and $F\geq 5$ were 8,1 (sens. 95,5%, specif. 100%, AUC 0,993) and 11 kPa (sens. 87%, specif. 92,7%, AUC 0,955). LS was significantly different between the pts with compensated (Ishak F5-6) and decompensated cirrhosis (16,2 vs 33,7 kPa, $p<0,001$; cut-off 25,2, sens. 88,9%, specif. 95,7%, AUC 0,953). In 46 pts spleen stiffness (SS) was also assessed by SWE and significant difference was observed between the non-cirrhotic LF stages (F0-4) and compensated cirrhosis (F5-6) (21,2 vs 26,7 kPa, $p=0,001$; cut-off 24 kPa, sens.66,7% specif. 85%, AUC 0,795) as well as compensated vs decompensated cirrhosis (26,7 vs 37,0 kPa, $p=0,001$; cut-off 38kPa, sens. 54,6%, specif. 100%, AUC 0,845).

Conclusion: The performance of Supersonic SWE for non-invasive assesment of LF in CVH pts was excellent especially for differentiation between the mild and more advanced stages of LF. Both LS and SS were significantly different between the compensated cirrosis and non-cirrhotic stages of LF, as well as between the compensated and decompensated cirrhosis with better performance of liver SWE.

Key words: elastography, liver fibrosis, liver biopsy, viral hepatitis

UVOD

Fibroza jetre rezultat je povećanog nakupljanja ekstracelularnog matriksa (ECM) u jetri kao reparatorni odgovor na oštećenje izazvano različitim infektivnim i neinfektivnim uzrocima.(1) Glavninu ECM-a u jetri produciraju hepatične stielatne stanice koji su portalni fibroplasti pod utjecajem brojnih citokina, medijatora oksidativnog stresa, ishemije, čimbenika rasta i virusnih proteina dominantno produciraju kolagen ali i same producirajući citokine povećavaju fibrozu (1). Iako bi se očekivalo da je upalni proces glavni stimulus za razvoj fibroze, na modelu kroničnog hepatitisa C pokazalo se da su upala i razvoj fibroze dva odvojena procesa, tj. da se fibroza odvija i napreduje neovisno o jačini upalne reakcije, a da upravo fibroza najbolje određuje težinu oštećenja jetre kod kroničnog hepatitisa (2). Prirodni tijek fibroze najbolje je proučen upravo kod kroničnog hepatitisa C gdje su rezultati meta-analize pokazali da je procijenjena prosječna brzina napredovanja fibroze 0,12 METAVIR (3) jedinica na godinu, pa bi prema tome vrijeme od stjecanja infekcije do nastupa fibroze iznosilo prosječno oko 32 godine. Međutim, u stvarnosti je brzina napredovanja fibroze vrlo varijabilna i ovisi o čimbenicima domaćina, okolišnim čimbenicima a vjerojatno i virusnim čimbenicima.(2,3). Tako rizik od bržeg napredovanja fibroze imaju osobe muškog spola, starije dobi, s kasnijim stjecanjem infekcije, bijela rasa, osobe koinficirane HBV ili HIV –om, koje piju alkohol, puše kanabis., koje su pretile i inficirane HCV genotipom 3. (2-5) Niz genetskih čimbenika ima utjecaja na brzinu napredovanja fibroze počevši od polimorfizama gena za pojedine citokine, čimbenike rasta, zgrušavanja, kao i njihovi haplotipovi (5). Krajnji stadij razvoja fibroze predstavlja ciroza i smanjenje broja funkcionalnih hepatocita. Kao odraz reparatornih nastojanja stvaraju se i regeneratiorni čvorići hepatocita čime ciroza zadobiva sva tipična makro- i mikroskopska obilježja. Iscrpljenjem kompenzatornih mehanizama dolazi do kliničkih manifestacija jetrene insuficijencije i portalne hipertenzije, a ciroza predstavlja i podlogu za nastanak hepatocelularnog karcinoma. Prepoznavanje točnog stadija fibroze, praćenje dinamike njenog razvoja kao i detektiranje ciroze u što ranijem stadiju predstavlja cilj kliničkog pristupa, na čemu se temelji odluka o terapijskom pristupu.

Godinama se biopsija jetre smatra zlatnim standardom u procjeni stadija jetrene fibroze. Međutim radi se o invazivnoj metodi s mogućim komplikacijama kao što su bol, krvarenje, infekcija koje se javljaju do 3/1000 slučajeva (6). Uz to biopsijom se dobiva cilindar tkiva malih dimenzija koji ne mora nužno odražavati pravu sliku promjena u čitavoj jetri.(7). Stoga se nametnula potreba razvoja neinvazivnih metoda za procjenu uznapredovalosti fibroze. Danas postoje dva pristupa: biološki, koji se temelji na laboratorijskom određivanju biomarkera fibroze u serumu i fizikalni pristup kojim se određuje tvrdoća jetrenog parenhima primjenom metoda baziranih na elastografiji. (8)

Pri tom se najviše koriste različite izvedbe ultrazvučne elastografije, a postoji mogućnost i elastografije magnetnom rezonancom.(8) Od ultrazvučnih metoda najduže se primjenjuje metoda tranzijentne elastografije (TE) (FibroScan)(9) Radi se o jednodimenzionalnoj metodi kojom se samo određuje tvrdoća jetrenog parenhima, ali nije moguća morfološka niti doplerska analiza (9) Brojnim studijama pokazano je kako se radi o pouzdanoj metodi s dobrom korelacijom između izmjerene tvrdoće jetre i patohistološkog stadija fibroze, pri čemu je moguće s visokom pouzdanosti isključiti cirozu, dok je manje pouzdana za razlikovanje između nižih stadija fibroze. Ova metoda ima ograničenu primjenu u pacijenata s uskim međurebrenim prostorima te u pretilih što su ograničenja koja dijeli i s drugim elastografskim metodama (10).

Novija metoda kojom se omogućava istovremena morfološka analiza jetre i provedba elastografskih analiza je Acoustic Radiation Force Imaging (ARFI)(11). koja se temelji na primjeni pojačanog akustičnog impulsa koji se odašilje u jetru iz konvencionalne abdominalne ultrazvučne sonde, što izaziva deformacije tkiva na svom putu usljed čega se javljaju posmični (shear) valovi okomitog usmjerenja u odnosu na smjer širenja pobuđujućeg impulsa. Mjerenjem brzine ovih valova kroz tkivo jetre dobivaju se podaci o njegovoj tvrdoći, jer je brzina valova proporcionalna tvrdoći parenhima, a ona je u korelaciji s količinom fibroze. (11)³ ARFI metoda je također tranzijentna i nema mogućnost prikaza kvantitativnog elastograma u stvarnom vremenu i na većem području. Shear wave elastography (SWE) metoda predstavlja daljnji razvoj ultrazvučne elastografije i u odnosu na dosadašnje metode nudi nove mogućnosti (12) Radi se o metodi gdje se ekscitacijski ultrazvučni val

sukcesivno odašilje u tkivo fokusirajući ga na pet različitih dubina, što dovodi do nastanka posmičnih valova kako je opisano kod ARFI metode. Međutim, s obzirom na sukcesivno slanje ekscitacijskog signal dolazi do pojačanja posmičnih valova zbog čega je njihov domet gibanja kroz tkivo značajno veći u odnosu na ARFI a njihovo napredovanje kroz tkivo može se kontinuirano u stvarnom vremenu pratiti visokofrekventnom ultrazvučnom sondom koja omogućava analizu do 5000 slika u minuti, što je višestruko povećanje u odnosu na druge ultrazvučne sonde (12). Zbog svih ovih razloga metodom SWE dobiva se kvalitetna elastografska slika većeg područja koja ne pokazuje samo relativnu tvrdoću parenhima kao ARFI ili statička elastografija, već je analizirana area u svim svojim dijelovima kvantificirana u apsolutnim vrijednostima. Konačni rezultat može se izraziti kao prosječna vrijednost tvrdoće određene površine promatranog područja, a mogu se posebno analizirati i pojedini njegovi dijelovi. Za sada postoje tek preliminarni podatci prema kojima je SWE metoda pouzdana i reproducibilna u procjeni fibroze kod kroničnog hepatitisa C (13, 14) no za definitivno vrednovanje nužne su dodatne studije. Zaključno, iako biopsija jetre još uvijek predstavlja zlatni standard u procjeni stadija jetrene fibroze, zbog svojih ograničenja koja proizlaze iz veličine analiziranog tkivnog cilindra i invazivnosti, sve više se istražuju neinvazivne metode za procjenu fibroze. Ultrazvučna elastografija nametnula se kao prihvatljiva fizikalna metoda koja se u nekim svojim izvedbama već dokazala u praksi. SWE metoda predstavlja zadnju generaciju i najviši razvojni stupanj UZV elastografije sa značajnim prednostima u odnosu na dosadašnje metode, no zahtijeva dodatnu kliničku evaluaciju radi utvrđivanja njene pouzdanosti i pozicioniranja u dijagnostičkim algoritmima utvrđivanja i praćenja fibroze kod bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisom (KVH).

HIPOTEZA

Shear wave elastography (SWE) kao nova metoda kvantitativne ultrazvučne elastografije u stvarnom vremenu omogućava pouzdanu neinvazivnu procjenu uznapredovalosti jetrene fibroze u bolesnika s KVH.

CILJEVI RADA

Opći cilj:

Istražiti dijagnostičku pouzdanost kvantitativne ultrazvučne elastografije (SWE) u procjeni uznapredovalosti jetrene fibroze u bolesnika s KVH.

Specifični ciljevi:

- 1) Analizirati postoji li korelacija patohistološkog nalaza stadija fibroze i tvrdoće jetrenog parenhima procijenjenog elastografski
- 2) Izračunati prijelomne vrijednosti tvrdoće jetre (izražene u kPa) koje razlikuju zdrave ispitanike od onih s fibrozom, niže stadije od viših stadija fibroze i cirozu od ostalih stadija fibroze.

BOLESNICI I METODE

Bolesnici:

Istraživanjem su obuhvaćeni bolesnici s KVH B ili C kod kojih je u sklopu predterapijske obrade učinjena biopsija jetre. Kod dijela bolesnika biopsija jetre nije učinjena jer se kod njih radilo o dekompenziranoj cirozi koja je verificirana primjenom uobičajenih kliničkih, laboratorijskih, ultrazvučnih i endoskopskih kriterija kako slijedi:

1) anamneza kronične bolesti jetre (svi pacijenti) + aktualno prisutni znakovi dekompenzacije ciroze (encefalopatija, ikterus, krvarenje iz varikoziteta jednjaka, ascites);

2) morfološki kriteriji jetrene ciroze u trenutku UZV pregleda (površinska nodularnost jetre, tupi rubovi jetre, grub jetreni parenhim—sva tri kriterija plus barem još jedan od slijedećih: splenomegalija, proširena hepatalna arterija, proširena portalna vena sa smanjenom brzinom protoka krvi);

3) endoskopski znaci portalne hipertenzije (varikoziteti jednjaka ili varikoziteti fundusa želuca ili portohipertenzivna gastropatija);

4) lab. parametri kompatibilni s jetrenom cirozom (barem dva od slijedećih— omjer AST/ALT >1, povišen bilirubin, produženo PV, sniženi serumski albumini, albuminsko globulinska inverzija) (15)

Za kliničko postavljanje dijagnoze ciroze bilo je potrebno zadovoljiti sva 4 navedena klinička kriterija.

Nakon uvida u nalaz biopsije jetre bolesnici s fibrozom jetre dodatno su razvrstani u skupinu s blagom fibrozom (Ishakovi stadiji F0-2), umjerenom fibrozom (Ishakovi stadiji F3-4), dok su bolesnici sa stadijima F5-6 uključeni u skupinu s kompenziranom cirozom (Child-Pugh A) (16). Bolesnici s dekompenziranom cirozom (Child-Pugh B i C) analizirani su izdvojeno iz razloga što se kod njih očekivalo dobiti značajno više vrijednosti tvrdoće jetre i slezene u odnosu na bolesnike s kompenziranom cirozom (17). Kada bi se oni analizirali zajedno sa skupinom kompenzirane ciroze to bi moglo značajno podignuti dobivenu srednju vrijednost tvrdoće za cijelu skupinu ciroze, te u

izračunu dovesti do viših prijelomnih vrijednosti za razlikovanje prema necirotičnim stadijima fibroze čime bi se očekivano smanjila senzitivnost metode za razlikovanje necirotičnih stadija fibroze i rane ciroze.

Metode:

Metode za utvrđivanje HBV i HCV infekcije: Dijagnoza kronične HBV ili HCV infekcije utvrđena je serološkim i molekularnim (PCR) metodama (pozitivan anti HCV i HCV-RNA za HCV, te poz. HBsAg i HBV-DNA za HBV).

Biopsija jetre: napravljena je standardnim postupkom interkostalnim pristupom kod bolesnika u položaju na leđima i abdukcijom desne ruke te u ekspiriju, nakon prethodne UZV markacije adekvatnog mjesta za biopsiju. Adekvatnim je smatran cilindar jetre koji sadrži ≥ 11 portalnih prostora. (18) Biopsija jetre rađena je kod bolesnika nakon prekonocnog gladovanja, uz uvjet prihvatljivih vrijednosti koagulacijskih parametara ($Tr > 90$, $PV > 60\%$, uz uredne vrijednosti APTV, vremena krvarenja i zgrušavanja) koji su određeni prije biopsije (6)

Patohistološka analiza: Patohistološku analizu izvršio je iskusan hepatopatolog primjenom Ishakovog sustava bodovanja u kojemu se fibroza dijeli na 6 stadija (19).

Elastografija: Kod svih ispitanika učinjena je elastometrijska analiza tvrdoće jetre metodom SWE (12-14) nakon prekonocnog gladovanja u položaju na leđima interkostalnim pristupom u aksilarnoj liniji pri čemu je desna ruka u maksimalnoj abdukciji. Pregled je izvođen u ekspiriju uz zadržavanje daha kroz 4-6 s. Kod svakog bolesnika učinjeno je 5 elastometrijskih mjerenja s istog mjesta (interkostalnih prostora) i izračunata srednja vrijednost izražena u kPa koja predstavlja prosječnu tvrdoću jetrenog parenhima. Na isti način provedena su i elastometrijska mjerenja tvrdoće slezene, samo što je korišten interkostalni pristup kroz lijevi rebreni luk. Iz dobivenih elastometrijskih vrijednosti izračunate su srednje vrijednosti za svaku od ispitivanih skupina i uspoređene s patohistološkim stadijem fibroze iz čega je analizirano postoji li korelacija

između tvrdoće jetre i slezene procijenjene SWE metodom i patohistološkog stadija fibroze. Potom su izračunate prijelomne elastometrijske vrijednosti, te njihova senzitivnost i specifičnost za razlikovanje između definiranih skupina ispitanika. Elastometrijska mjerenja učinjena su u većini slučajeva isti dan kad i biopsija jetre, neposredno prije same biopsije. Bolesnici kod kojih je prethodno već učinjena biopsija i koji dolaze na elastografski pregled uključeni su samo ukoliko od biopsije nije prošlo dulje od 6 mjeseci (što je metodološki prihvaćeno u sličnim istraživanjima, (20) a temelji se na spoznajama o dinamici napredovanja fibroze dobivenim u citiranim studijama o prirodnom tijeku, jer se unutar ovog roka ne očekuje bitnija promjena stadija,) pod uvjetom da u tom periodu nisu liječeni od virusnog hepatitisa. Ultrasoničar nije bio upoznat sa patohistološkim nalazom prije izvođenja pregleda niti patolog sa nalazom elastografije.

Statističke metode: Vrijednosti brojčanih pokazatelja prikazane su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom, odnosno medijanom i rasponom gdje raspodjela nije bila normalna. Razlike u kvantitativnim obilježjima među skupinama koje se izražavaju na kontinuiranoj skali testirane su Analizom varijance, odnosno Kruskal-Wallis testom za razlike u obilježjima koje su izražene na ordinalnoj skali, te su eventualne značajne razlike dodatno ispitane odgovarajućim post-hoc testom. ROC analizom su određene prijelomne elastometrijske vrijednosti, njihova specifičnost, osjetljivost i površina ispod krivulje (AUC). Statistički značajnima smatrane su razlike za $p < 0.05$. U istraživanju je korištena programska podrška STATISTICA verzija 10.0 (www.statsoft.com).

Istraživanje je odobreno od Etičkog povjerenstva KB Dubrava, a svi ispitanici potpisali su informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

REZULTATI

U istraživanje je uključeno 82 bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisom, od toga 64 s kompenziranom bolesti jetre i 18 s dekompenziranom cirozom. Bolesnici s kompenziranom bolesti jetre podijeljeni su na temelju patohistološkog nalaza u skupine s blagom (F0-2), umjerenom (F3.4) i teškom fibrozom-kompenziranom cirozom (F5-6). Demografski podatci o dobi, spolnoj zastupljenosti, etiologiji (B ili C hepatitis) te izmjerenim vrijednostima tvrdoće jetre za bolesnike s kompenziranom bolesti jetre prikazani su na Tablici 1. Vidi se da nije bilo razlike u etiologiji i spolnoj strukturi između uspoređivanih skupina, dok su bolesnici s višim stadijima fibroze bili značajno stariji u odnosu na prethodne skupine. Iz Tablice 1 nadalje se vidi da se srednje vrijednosti tvrdoće jetre značajno razlikuju između sve 3 skupine ispitanika na način da su najviše u bolesnika s teškom fibrozom-cirozom, a najniže u onih s blagom fibrozom jetre. Izmjerene vrijednosti tvrdoće jetre izvrsno koreliraju s patohistološkim stadijem fibroze (Spearman $r=0,97$) što je grafički prikazano na Slici 4. Analizom ove slike uočava se da je postojalo izvjesno preklapanje između pojedinih stadija fibroze, a da je u skupini bolesnika s cirozom bio najviši rasap vrijednosti tvrdoće jetre. Izračunali smo i prijelomne vrijednosti tvrdoće jetre za razlikovanje pojedinih kategorija fibroze (Tablica 2) pri čemu smo uspoređivali bolesnike s blagom fibrozom prema bolesnicima sa svim ostalim višim stadijima fibroze (F0-2 vs F3-6), te bolesnike sa cirozom prema svim ostalim nižim stadijima fibroze (F5-6 vs F0-4), kako je to uobičajeno u do sada publiciranoj literaturi koja se bavi ovom problematikom. Na ovaj način dobiva se odgovor koje su prijelomne vrijednosti na temelju kojih se mogu prepoznati bolesnici koji imaju značajnu fibrozu (F3 i više prema Ishaku) što ujedno predstavlja i indikaciju za antivirusno liječenje, te bolesnici koji već imaju cirozu (F5 i više) koji predstavljaju rizičnu skupinu za razvoj komplikacija i moraju se pratiti po posebnom režimu. Prema dobivenim rezultatima prijelomna vrijednost za razlikovanje blage od viših stadija fibroze iznosi 8,1 kPa (senz. 85,6% i specif. 100%, te AUC 0,993), dok prijelomna vrijednost za razlikovanje ciroze od necirotičnih stadija fibroze iznosi 11 kPa (senz. 86,9% i specif. 92,7%, AUC 0,955). U skupinu bolesnika s dekompenziranom cirozom bilo je uključeno 18 ispitanika (14 muškaraca i 4 žene), prosječne dobi 63

godine, od toga 6 bolesnika s kroničnim hepatitisom B i 12 s kroničnim hepatitisom C. Ovi bolesnici imali su značajno veću prosječnu tvrdoću jetre u odnosu na bolesnike s kompenziranom cirozom (Ishak F5-6) (33,8 vs 16,2 kPa, $p < 0.001$; prijelomna vrijednost 25,2 kPa, senz. 88,9%, specif. 95,7%, AUC 0,953). U 46 bolesnika uspjeli smo izmjeriti i tvrdoću slezene (TS), te je nađena značajna razlika između necirotičnih stadija fibroze (F0-4) i kompenzirane ciroze (F5-6) (21,2 vs 26,7 kPa, $p = 0,001$; prijelomna vrijednost 24 kPa, senzitivnost 66,7%; specifičnost 85%, AUC 0,795), kao i između kompenzirane i dekompenzirane ciroze (26,7 vs 37,0 kPa, $p = 0,001$; prijelomna vrijednost 38 kPa, senzitivnost 54,6 %, specifičnost 100 %, AUC 0,845).

RASPRAVA

Ovo istraživanje je imalo za cilj utvrditi postoji li korelacija između vrijednosti tvrdoće jetre izmjerenih novom metodom kvantitativne ultrazvučne elastografije u stvarnom vremenu (SWE) sa patohistološki utvrđenim stadijem fibroze jetre.

Fibroza jetre predstavlja glavni pokazatelj oštećenja jetre i glavnu odrednicu prognoze u bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisom (1-4). Uzimajući u obzir ograničenu uspješnost i nuspojave antivirusnih lijekova te prognozu bolesti, liječenje je obično bilo indicirano u bolesnika sa značajnom fibrozom koja je prema METAVIR histološkoj klacifikaciji označena kao stadij fibroze $F \geq 2$, što korespondira sa stadijem $F \geq 3$ prema Ishakovoj klasifikaciji (21,22). Biopsija jetre desetljećima je korištena kao metoda zlatnog standarda za procjenu fibroze, no njena pouzdanost bila je ograničena zbog male veličine tkiva koja se time dobivala, pri čemu je distribucija fibroze u jetri nejednolika, te takav uzorak nije nužno bio reprezentativan (6-7). Pored toga biopsija jetre je invazivna metoda opterećena komplikacijama, uključivo i mogućnošću smrtnog ishoda što je na sreću vrlo rijetko zabilježeno (6). Zbog svih ovih razloga zadnjih 20 godina intezivno se traga za neinvazivnom metodom koja bi bila dovoljno pouzdana i mogla zamijeniti biopsiju jetre u procjeni uznapredovalosti jetrene fibroze. Metode se mogu podijeliti na serološke kojima se iz uzorka krvi određuju biološki spojevi koji koreliraju sa stvaranjem veziva u jetri, te fizikalne metode koje se temelje na činjenici da jetra postaje tvrđa sa povećanjem količine vezivnog tkiva (8). Potonje metode određuju tvrdoću jetre na način da mjere brzinu širenja mehaničkih valova kroz tkivo jetre, koja je veća što je tkivo tvrđe. Među nekoliko elastografskih metoda posljednja i tehnološki najusavršenija je metoda SWE koja jedina može mjeriti tvrdoću u stvarnim vremenu i omogućava simultanu morfološku analizu izgleda jetre, na koju se superponira elastogram koji je u svim svojim dijelovima apsolutno kvantificiran (12-14). Na taj način postiže se mogućnost analize većeg područja jetre čime se stječe uvid u distribuciju fibroze, a zbog mogućnosti praćenja elastograma u stvarnom vremenu može se najkvalitetnije prikazati tvrdoća jetre ili drugih struktura primjerice slezene.

Za sada postoje samo preliminarni rezultati o pouzdanosti metode u procjeni fibroze kod bolesnika s KVH(12-14), prema kojima je metoda visoko pouzdana, čak i pouzdanija od tranzijentne elastografije za razlikovanje blage od

uznapredovalih stadija fibroze (13). Naši rezultati vrlo su slični, te dobivene prijelomne vrijednosti za razlikovanje značajne fibroze ($F > 3$) i ciroze ($F > 5$) pokazuju iznimnu pouzdanost za razlikovanje između navedenih stadija bolesti jetre. U našoj studiji pokazali smo i da postoji značajna razlika između kompenzirane i dekompenzirane ciroze o čemu do sada nema rezultata sa SWE, a postoje rezultati iz studija koje su koristile TE (17). Prema tim rezultatima očito je ciroza dinamičan entitet koji se razvija i obilježen je klinički razvojem portalne hipertenzije i popuštanjem jetrenih funkcija što se ogleda u kliničkim stadijima Child-Pugh A-C, a na tkivnom nivou dolazi do promjene u strukturi i količini vezivnog tkiva (1,6,7,17). To se očituje kontinuiranim porastom tvrdoće jetre, što se može monitorirati primjenom SWE kako je uočljivo u našim rezultatima. Naime, postoji jasna razlika u srednjim vrijednostima tvrdoće kompenzirane i dekompenzirane ciroze. Iz toga se može izvući zaključak da u bolesnika s kompenziranom cirozom i vrlo tvrdom jetrom prijeti opasnost skore dekompenzacije, te u tom smislu treba prilagoditi daljnji terapijski plan i praćenje. Pored navedenog, u našem radu pokazali smo i da se s porastom stadija jetrene fibroze raste i tvrdoća slezene, a također da se tvrdoća slezene razlikuje između bolesnika s kompenziranom i dekompenziranom cirozom, što može poslužiti kao dodatni pokazatelj za razlikovanje ovih stanja. Treba uočiti i to da je međutim izvodljivost mjerenja tvrdoće slezene bila znatno niža u odnosu na izvodljivost mjerenja tvrdoće jetre, što je posljedica i inače težeg UZV prikaza slezene koja je i manja, pa je teže dobiti adekvatnu površinu slezene za izvođenje pouzdanih elastografskih analiza.

ZAKLJUČCI

- Primjenom SWE kao neinvazivne metode moguće je pouzdano razlikovati stadije jetrene fibroze u bolesnika s KVH.
- Prijelomna vrijednost za razlikovanje blage od viših stadija fibroze iznosi 8,1 kPa, dok prijelomna vrijednost za razlikovanje ciroze od necirotičnih stadija fibroze iznosi 11 kPa.
- Postoji razlika u tvrdoći jetre između kompenzirane i dekompenzirane ciroze, s prijelomnom vrijednosti SWE od 25,2 kPa. Ovaj podatak mogao bi poslužiti kao neinvazivni prediktor prijetće dekompenzacije u bolesnika s kompenziranom cirozom i vrlo tvrdom jetrom, te bi u tom smislu mogao utjecati na daljnji terapijski plan i praćenje.
- Tvrdoća slezene također se povećava s napredovanjem jetrene fibroze i razvojem ciroze. Prijelomna vrijednost za razlikovanje između necirotičnih stadija fibroze (F0-4) i kompenzirane ciroze (F5-6) iznosi 24 kPa, a za razlikovanje između kompenzirane i dekompenzirane ciroze 38 kPa.

ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru doc.dr.sc.Ivici Grgureviću na ukazanom trudu i povjerenju za dodjelu diplomske teme. Pod vodstvom svog mentora i njegovog znanja, savjeta i entuzijazma usvajao sam i otkrivao jednu novu dimenziju ultrasonografije i znanstvenog rada.

Iskreno hvala svim djelatnicima Zavoda za gastroenterologiju KB „Dubrava“ koji su svojim nesebičnim zalaganjem i susretljivošću omogućili stvaranje ovog diplomskog rada.

Također velika hvala mojoj ženi Heleni što mi je bila podrška kroz sve ove godine studiranja i , sad rada na diplomskom radu .

TABLICE

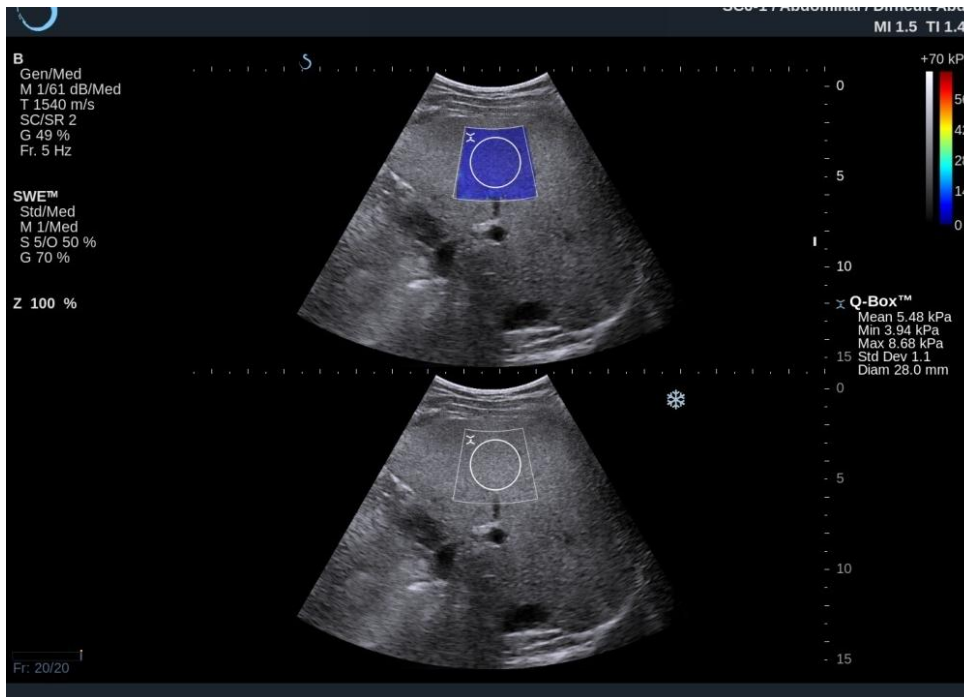
Tablica 1. Demografske karakteristike i tvrdoća jetre (SWEJ) u 64 bolesnika s kompenziranom bolesti jetre (52 HCV + 12 HBV).

	Blaga fibroza (Ishak 0-2) N=19	Umjerena fibroza (Ishak 3-4) N=22	Ciroza (Ishak 5-6) N=23	P-vrijednost
Dob (godina) AVG±StD	36,52±10,52	43,36 ±10,40	58,61±11,50	<0,001
Spol (M/Ž)	14/5	18/4	16/7	P=0.629
Etiologija (HBV/HCV)	4/15	3/19	5/18	P=0.749
SWEJ (kPa) AVG±StD	6,25±1,11	10,04±1,62	16,17±5,37	<0,001

Tablica 2. Prijelomne vrijednosti tvrdoće jetre između različitih stadija fibroze i ciroze jetre. F=patohistološki stadij fibroze po Ishaku. Decomp=dekompenzirana ciroza.

	Prijelomna vrijednost (kPa)	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)
F0-2 vs F3-6	8,1	95,56	100
F0-4 vs F5-6	11	86,96	92,68
F5-6 vs Decomp	25,2	88,89	95,65

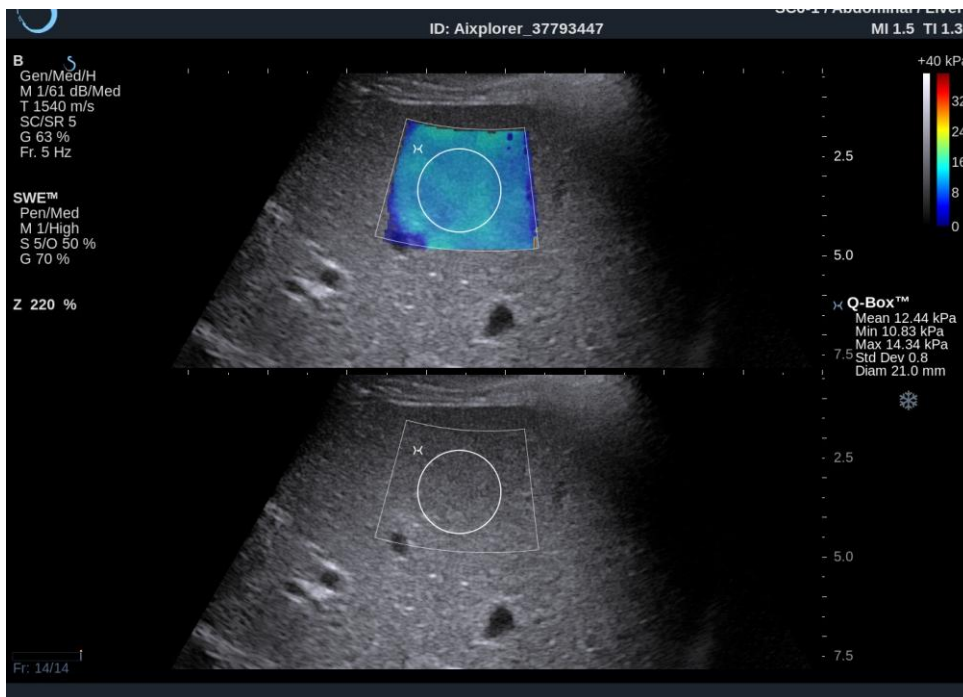
SLIKE



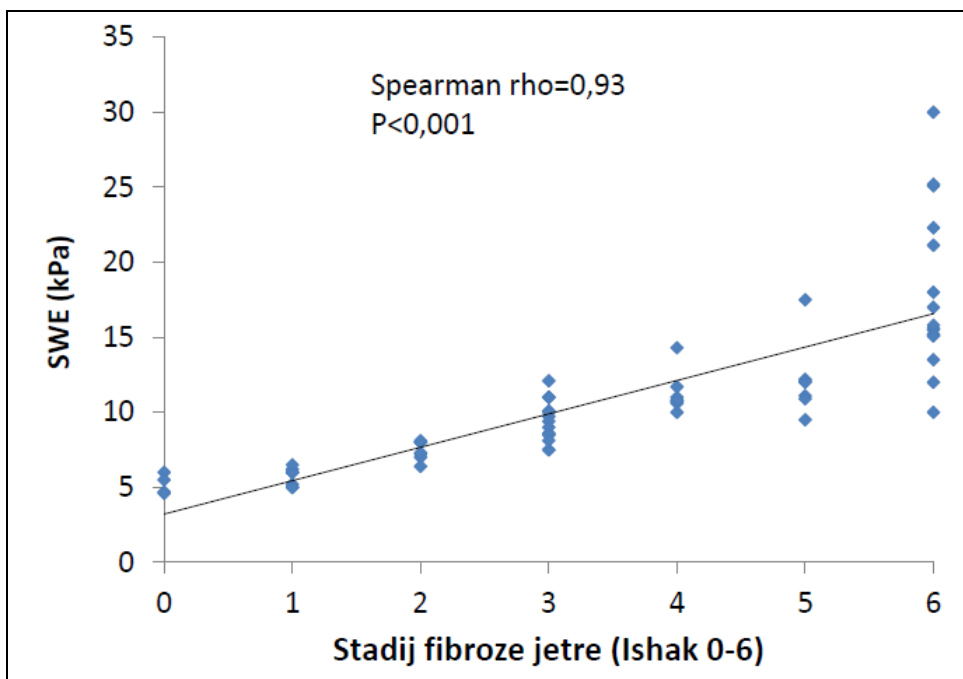
Slika 1. Prikaz SWEJ kod bolesnika sa patohistološkim stadijem fibroze F1 prema Ishaku. Izmjerena tvrdoća jetre iznosi 5,48 kPa.



Slika 2. Prikaz SWEJ kod bolesnika sa patohistološkim stadijem fibroze F3 prema Ishaku. Izmjerena tvrdoća jetre iznosi 9,21 kPa.



Slika 3. Prikaz SWEJ kod bolesnika s patohistološkim stadijem fibroze F5 prema Ishaku (početna ciroza). Izmjerena tvrdoća jetre iznosi 12,44 kPa.



Slika 4. Korelacija tvrdoće jetre (SWEJ) sa patohistološkim stadijem fibroze jetre prema Ishakovoj klasifikaciji.

LITERATURA:

1. Friedman SL. Mechanisms of Hepatic Fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008;134:1655-69.
2. Poynard T, Mathurin P, Lai CL i sur. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2003;38:257-65.
3. Thein HH. *Hepatology* 2008; 48:418-31.
4. Poynard T, Bedossa P, Opolon P, for the OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRC groups. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825-32
5. Romero-Gomez M, Eslam M, Ruiz A, Maraver M. Genes and hepatitis C: susceptibility, fibrosis progression and response to treatment. *Liver Int.* 2011 Apr;31(4):443-60.
6. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD i sur. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49:1017-44.
7. Regev A, Berho M, Jeffers LJ i sur. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97(10):2614-8.
8. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* 2012;142:1293-1302.
9. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM i sur. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705-13.
10. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S i sur. Performance of Transient elastography for the Staging of Liver Fibrosis: A Meta-Analysis *Gastroenterology* 2008;134:960-74.
11. Sporea I, Bota S, Peck-Radosavljevic M i sur. Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: An international multicenter study. *Eur J Radiol* 2012;
12. Bavu E, Gennisson JL, Couade M i sur. Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using Supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis c virus patients. *Ultrasound Med Biol* 2011;37(9):1361-73.

13. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B i sur. Accuracy of Real-Time Shear Wave Elastography for Assessing Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C: A Pilot Study. *Hepatology* 2012;56(6):2125-33.
14. Sporea I, Bota S, Jurchis A et al. Acoustic radiation force impulse and supersonic shear imaging versus transient elastography for liver fibrosis assessment. *Ultrasound Med Biol* 2013; 39: 1933-1941.
15. Grgurevic I, Cikara I, Horvat J, Lukic IK, Heinzl R, Banic M, Kujundzic M, Brkljacic B. Noninvasive assessment of liver fibrosis with acoustic radiation force impulse imaging: increased liver and splenic stiffness in patients with liver fibrosis and cirrhosis. *Ultraschall Med.* 2011 Apr;32(2):160-6..
16. Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Dimitriadou E, Touloumi G, Sevastianos V, Archimandritis AJ. MELD vs Childh-Pugh and creatinine-modified Child-Pugh score for predicting survival in patients with decompesated cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2005;11(20):3099-104.
17. Singh S, Fujii LL, Murad MH et al. Liver stiffness is associated with risk of decompensation, liver cancer, and death in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Dec; 11(12):1573-84
18. Cholongitas E, Senzolo M, Standish R i sur. A Systematic Review of the Quality of Liver Biopsy Specimens. *Am J Clin Pathol* 2006;125:710-21.
19. Ishak K, Baptista A, Bianchi L et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696
20. Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J, Herrmann E, Poynard T, Dietrich CF, Vermehren J, Zeuzem S, Sarrazin C. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology.* 2009 Aug;252(2):595-604.
21. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2012; 57: 167–185.

22. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2011; 55: 245-264.

ŽIVOTOPIS

Rođen 05.09.1969 g. u B.Palanci

Osnovna škola : Ilok

Srednja škola : Osijek

Diplomski studij : Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu .

Demonstratura 1 g. na Anatomij ,1 godina na Mikrobiologiji

Zaposlenje : 2000-2002 g. Vlasnik „Žad“ tvrtke za komunikaciju,

2003 – 2005 g. Volontiranje u staračkim domovima,

2006 g . Programer freelance,

2009 g. KB „Dubrava „, Zagreb

Klinika za unutarnje bolesti ,Zavod za gastroenterologiju

Poznavanje jezika : Engleski ,aktivno

Vještine : Programer Web aplikacija ASP.Net , napredno ,upisano u radnu

knjižicu ,certifikat Algebra učilište ,Zagreb 2007.g , ECDL napredno

Oženjen