

# PROCJENA POUZDANOSTI DVODIMENZIONALNE SHEAR WAVE ELASTOGRAFIJE U STVARNOM VREMENU U DIJAGNOSTICI CIROZE JETRE

---

Šego, Filip

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:725276>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-06-27**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Filip Šego**

**PROCJENA POUZDANOSTI DVODIMENZIONALNE SHEAR WAVE  
ELASTOGRAFIJE U STVARNOM VREMENU U DIJAGNOSTICI CIROZE JETRE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2017/2018**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Željko Puljiz, dr. med.**

**Split, srpanj 2018.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Filip Šego**

**PROCJENA POUZDANOSTI DVODIMENZIONALNE SHEAR WAVE  
ELASTOGRAFIJE U STVARNOM VREMENU U DIJAGNOSTICI CIROZE JETRE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2017/2018**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Željko Puljiz, dr. med.**

**Split, srpanj 2018.**

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Anatomija jetre.....	2
1.2. Histologija jetre.....	3
1.3. Fiziologija jetre.....	4
1.4. Patologija jetre.....	4
1.5. Ciroza.....	6
1.6. Dijagnostika jetrenih bolesti.....	12
1.7. Ultrazvuk.....	16
1.8. Shear wave elastografija.....	18
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	20
3. MATERIJAL I METODE.....	22
3.1. Ispitanici.....	23
3.2. Mjerenje shear wave elastografije.....	23
3.3. Statistička obrada podataka.....	24
4. REZULTATI.....	25
5. RASPRAVA.....	31
6. ZAKLJUČCI.....	34
7. LITERATURA.....	36
8. SAŽETAK.....	39
9. SUMMARY.....	41
10. ŽIVOTOPIS.....	43

*Hvala momu mentoru doc. dr. sc. Željku Puljizu, dr. med. na povjerenju, trudu i pomoći pri odabiru ovog diplomskog rada. Zahvaljujem i dr. Antoniju Meštroviću, na velikoj pomoći pri izradi ovog diplomskog rada. Hvala i svim zaposlenicima Zavoda za gastroenterologiju KBC „Firule“ koji su mi pomogli u stvaranju ovog diplomskog rada.*

*Velika hvala mojoj obitelji na podršci, ohrabrivanju i razumijevanju tijekom moga studija i rada na diplomskom radu.*

## **1. UVOD**

## 1.1. Anatomija jetre

Jetra je najveći organ u ljudskom tijelu. Nalazi se u gornjoj desnoj četvrti trbušne šupljine, ispod desne hemidijafragme. Štite je rebra, a njezin položaj održava *ligamentum falciforme* koji je nastavak peritoneuma. S donjeg ruba srpolikog ligamenta pruža se *ligamentum venosum* u kojem se nalazi obliterated umbilikalna vena (*ductus venosus*) koja je bitna u pretporođajnom životu i portosistemskom kolateralnom krvotoku. Kranijalni dio jetre je konveksna površina koja se spaja na dijafragmu fibroareolarnim tkivom i koja nema ligamenata ni peritoneuma. Sprijeda i straga tog područja postoje koronarni ligamenti koji su dio dijafragmalnog djela peritoneuma i koji drže jetru na njezinu mjestu. Jetra svojom stražnjom stranom je u dodiru s donjom šupljom venom putem ligamenata. Ti se kavalni ligamenti sastoje od dijelova Glissonove čahure. Glissonova čahura je sloj vezivnog tkiva koji oblaže jetru, *a. hepaticu*, *v. portae* i žučne vodove unutar jetre. Također, od Glissonove čahure pružaju se tračci vezivnog tkiva koji dijele jetru u 8 segmenata. Ti segmenti se klasificiraju po Couinadovom sustavu. Jetra je u bliskom dodiru s brojnim organima. Želudac se nalazi blizu lijevog jetrenog režnja i spaja se gastrohepatičnim ligamentom na *ligamentum venosum*. *Ligamentum gastrohepaticum* sadržava hepatičnu granu *n. vagusa* i nekada prisutnu aberantnu lijevu *a. hepaticu*. Desna fleksura debelog crijeva naliježe na jetru s njene prednje strane. Dvanaesnik i portalne strukture su u kontaktu s jetrom putem hepatoduodenalnog ligamenta (*ligamentum hepatoduodenale*) i *porte hepatis*. Unutar nje se nalaze *ductus choledochus*, *a. hepatica propria* i *v. portae hepatis*. Žučnjak se nalazi u neposrednoj blizini stražnje strane jetre. Spaja se na *ductus choledochus* sa *ductusom cysticusom*. *A. cystica* koja opskrbljuje žučnjak je ogranak desne jetrene arterije. Desna nadbubrežna žlijezda leži ispod desnog jetrenog režnja (1).

Živčana inervacija jetre obuhvaća simpatički i parasimpatički dio, a potječe od celijačnog plexusa, donjih torakalnih ganglija, desnog freničnog živca i vagusa. Jetra sadrži duboku i površinsku mrežu limfnih žila kojima se odvodi limfa. Veći dio limfnog toka odlazi u dubinsku mrežu prema lateralnim freničnim limfnim čvorovima hepatalnim limfnim žilama i, dalje, prema hilusu portalnim limfnim žilama. Površinska mreža se nalazi unutar Glissonove čahure i skuplja se u frenične i hilarne limfne čvorove (1).

Zahtjev jetre za krvnom opskrbom je jako velik i na njega otpada i do 25% ukupnog volumena krvi. Dvostruka krvna opskrba dolazi od hepatalne arterije i portalne vene. Većina krvi dolazi portalnom venom (70%-75%), a samo 25%-30% hepatalnom arterijom. Ta se dva

toka miješaju u jetrenim sinusoidama prije vraćanja u sistemni krvotok putem jetrenog venskog sustava. *A. hepatis communis* je ogranak *plexusa caeliacusa* i ona se dalje dijeli na desnu i lijevu hepatalnu arteriju. Portalna vena donosi većinu nutritivne opskrbe jetri. Ona nastaje konvergiranjem gornje mezenterične vene i splenične vene. Sadrži i bitne pritoke kao što su lijeva gastrična vena, *v. cystica* i *v. pancreatoduodenalis*. Lijeva gastrična vena je posebno važna jer u stanjima portalne hipertenzije postaje važna portosistemska kolaterala i time omogućava nastajanje varikoziteta jednjaka, jedne od glavnih komplikacija ciroze jetre. *V. portae* se blizu hilusa prvo dijeli na lijevu i desnu portalnu venu, a potom dalje na segmentalne vene. Nakon prolaska kroz jetru krv intrahepatičnim venama konvergira u tri hepatalne vene koje se, konačno, dreniraju u gornju šuplju venu (1).

Sustav žučnih vodova odgovoran je za sakupljanje i transport žuči do duodenuma. Svi intrahepatalni vodovi konvergiraju i naposljetku prave *ductus hepaticus communis*. Daljnjim tijekom on se spaja sa *ductusom cysticusom* i zajedno prave *ductus choledochus*. On se u gušterači spaja sa *ductusom pancreaticusom majorom* da bi se nakon toga otvarali u duodenum kroz *papillu Vateri* (1).

## 1.2. Histologija jetre

Histološki, svaki režanj jetre je sastavljen od mnogo malih jetrenih režnjića. Oni su heksagonalnog oblika i sastoje se od hepatocita poredanih u krug oko središnje vene. Ta središnja vena odvodi krv prema sistemskom krvotoku. Važne strukture su Kiernanovi portalni prostori, koji sadrže ogranak hepatalne arterije, ogranak portalne vene, žučni vod, limfne žile i ogranak živca vagusa i smješteni su na kutovima režnjića. Žučni vodovi obloženi su kubičnim epitelom. Između hepatocita se nalaze jetrene sinusoidne koje su kapilarni prostori kroz koje krv teče od hepatalnih arterija i vena prema središnjoj veni. Sinusoidne su obložene endotelnim stanicama. Njih od hepatocita dijeli subendotelni ili Disseov prostor. Osim hepatocita, u jetri se nalaze i limfociti, Kupfferove stanice i Itoove stanice. Kupfferove stanice su specijalizirani makrofagi zaduženi za razgradnju starih eritrocita i hemoglobina, izlučivanje bjelancevina i razgradnju bakterija. U Disseovom prostoru nalaze se Itoove stanice koje pohranjuju masti i vitamin A. One se aktiviraju pri potrebi reparacije oštećenja jetre. Pri alkoholnom oštećenju jetre upravo su Kupfferove stanice odgovorne za prekomjernu produkciju citokina i superoksida koji potiču stielatne (Itoove) stanice na stvaranje kolagena i posljedičnu fibrozu (2).



### 1.3. Fiziologija jetre

Jetra je jedan od, ako ne i najvažniji organ po funkcijama koje obavlja. Sva krv iz crijeva prvo prolazi kroz jetru. Hepatociti imaju veliku detoksikacijsku moć zato što posjeduju vrlo veliku količinu mitohondrija i peroksisoma. Njihove glavne uloge su oksidacija suvišnih masnih kiselina, razgradnja vodikova peroksida koji nastaje oksidacijom, razgradnja purina, sinteza kolesterola, žučnih kiselina i lipida. U Golgijevu kompleksu hepatocita sintetiziraju se razne bjelančevine, glikoproteini i lipoproteini plazme kao što su albumin, globulini, komplement, fibrinogen, protrombin, transferin, lipoprotein vrlo male gustoće itd. Izlučivanje žuči je osnovna egzokrina funkcija jetre. Hepatociti primaju i mijenjaju veliku količinu krvi, pritom izlučujući žučne kiseline, fosfolipide, kolesterol, bilirubin, vodu i elektrolite u obliku žuči. 90% izlučene žuči se reapsorbira u crijevu i vraća krvotokom u jetru da bi ih hepatociti ponovo izlučili u žučne vodove. Opisana pojava se naziva enterohepatična cirkulacija. Žučne kiseline imaju važnu ulogu u emulgiranju lipida u crijevima, čime se olakšava njihova razgradnja i apsorpcija. Promjena omjera sastava žuči može dovesti do stvaranja kamenaca (*cholelithiasis*), što može dovesti do oštećenja jetre. Hepatociti su također odgovorni za metaboliziranje bilirubina, raspadnog produkta hemoglobina i njegovo izlučivanje u žučne vodove. Bilirubin nastaje u retikuloendotelnom sustavu (RES) jetre i slezene. Prvom reakcijom, koja je katalizirana hem-oksigenazom, dolazi do cijepanja prstena hema, a konačni je proizvod te reakcije biliverdin. Drugom reakcijom, kataliziranom biliverdin-reduktazom, nastaje bilirubin. Prije prolaska kroz jetru u krvi se nalazi nekonjugirani bilirubin vezan na albumin koji je netopljiv u vodi i samim time ne može se izlučivati. Hepatociti su odgovorni za konjugiranje bilirubina djelovanjem bilirubin-uridindifosfoglukuronat-glukuronoziltransferaze (UGT). Konjugirani bilirubin potom biva izlučen u žuč aktivnim transportom. Vrlo bitna funkcija jetre je održavanje stalne razine glukoze u krvi. Lipidi i ugljikohidrati se pohranjuju u obliku glikogena. Jetra u stanjima potrebe glukoze potiče glukoneogenezu i glikogenolizu (2,3,5,6).

### 1.4. Patologija jetre

Patološke se promjene jetre mogu očitovati na razne načine. Među reverzibilne promjene spada vakuolarna ili hidropična pretvorba kada se hepatociti nabubre i napune se

vodom. Pernata pretvorba nastaje zaostajanjem žuči pri opstrukciji žučnih vodova. Masna pretvorba (*steatosis hepatis*) nastaje zbog nakupljanja masnih tvari, ponajviše triglicerida. Najčešće nastaje zbog pretilosti, alkoholizma i šećerne bolesti. Ireverzibilne promjene su sljedeći stupanj oštećenja jetre. Apoptoza je programirana smrt stanica koja može biti endogeno ili egzogeno uzrokovana. Najčešće je uzrokuju virusi hepatitisa, lijekovi i metaboličke bolesti. Nekroza, za razliku od apoptoze, zahvaća veće skupine stanica ili dijelove lobula. Može biti centralna, periferna, međuzonska, lobularna, multilobularna, premošćujuća, submasivna i masivna, ovisno o načinu nastanka i opsežnosti bolesti. Lobularne nekroze su znak teškog oštećenja jetre, a mogu biti uzrokovane virusima, lijekovima, toksinima ili cirkulacijskim poremećajima. Jetra je najčešće smanjena, nabrane čahure i mekanog parenhima. Klinički se očituju akutnim funkcionalnim zatajenjem, porastom razine jetrenih enzima (AST, ALT) u serumu, krvarenjima zbog smanjenja sintetske funkcije jetre, žuticom, hepatičnom encefalopatijom i komom. Hepatična encefalopatija nastaje zbog nemogućnosti jetre da metabolizira amonijak koji nastaje u crijevima bakterijskom produkcijom. Žutica (*icterus*) je bolesno stanje u kojem koža i sluznice poprime žutu boju zbog prekomjernog nakupljanja bilirubina u krvi i tkivima. Normalna razina bilirubina u krvi je  $<17 \mu\text{mol/L}$ . Hiperbilirubinemija se odnosi na povećanje koncentracije bilirubina  $>17 \mu\text{mol/L}$  i u cijelosti ga čini nekonjugirani bilirubin. Žutica se javlja kada razina bilirubina u krvi prijeđe  $34 \mu\text{mol/L}$ . Postoji konjugirana, nekonjugirana i mješovita hiperbilirubinemija. Nekonjugirana nastaje prvenstveno pri hemolizama. Konjugirana je povezana sa intrahepatičnom i ekstrahepatičnom opstrukcijom otjecanja žuči, što je poznato pod nazivom kolestaza (*cholestasis*). Mješovita hiperbilirubinemija najčešće nastaje zbog hepatitisa uzrokovanog virusima ili lijekovima i tu je riječ o smanjenoj sposobnosti jetre da konjugira i izlučuje bilirubin zbog oštećenja i nekroze hepatocita. Upala jetre ili hepatitis može nastati zbog virusa, bakterija, parazita, ali i zbog autoimunih poremećaja. Fibroza jetre, zadnji stadij oštećenja, nastaje odlaganjem vezivnog tkiva u područja nekroze i drugih oštećenja. Za to su odgovorne već spomenute Itoove stanice. Vezivni tračci se počnu širiti u iz portalnih prostora u lobule, da bi se konačno proširili do središnje vene ili drugog portalnog trakta. Ta pojava se naziva premošćujuća fibroza. U konačnim stadijima, jetra je puna veziva koje okružuje čvoriće hepatocita s potpuno narušenom arhitekturom jetre i taj završni oblik bolesti nazivamo ciroza jetre (4).

## 1.5. Ciroza

Ciroza je četvrti najčešći uzrok smrti u Republici Hrvatskoj i, trenutno, najčešći uzrok te bolesti je pretjerano konzumiranje alkohola i virusni hepatitis B i C. Glavni patogenetski proces u cirozi je nekroza hepatocita i fibroza koji prati tipični slijed: nekroza stanica – upalna infiltracija – fibroza – ciroza – portalna hipertenzija – hepatocelularni karcinom. U cirozi dolazi do smanjenja sintetske funkcije jetre (hipoalbuminemija, edemi zbog smanjenog osmotskog tlaka krvi, hemoragijska dijateza), poremećaja izlučivanja žuči i posljedičnom žuticom, poremećaja kataboličke i detoksikacijske funkcije što rezultira jetrenom encefalopatijom, portalne hipertenzije i njenih pridruženih komplikacija, hepatorenalnog sindroma i hepatopulmonalnog sindroma. Hepatorenalni sindrom je sindrom zatajenja bubrežne funkcije u bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre i portalnom hipertenzijom. Naime, stvaranje ascitesa zbog hipoalbuminemije i portalne hipertenzije uzrokuje hipoperfuziju bubrega na što on potiče lučenje renina, aldosterona i antidiuretskog hormona (ADH). To dovodi do retencije vode i natrijevog klorida. Sve te promjene potenciraju jedna drugu, stvara se začarani krug i, konačno, progresivna oligurija i anurija. Hepatopulmonalni sindrom karakteriziran je trijasom: jetrena bolest, arterijska hipoksemija i dilatacija plućnog krvožilja, u odsutnosti bolesti pluća i/ili srca. Etiologija nije jasna, ali se pretpostavlja da nastaje zbog poremećaja ravnoteže sinteze i razgradnje vazodilatatora i vazokonstriktora u sklopu jetrene bolesti. Hemoragijska dijateza jest sklonost krvarenju koje nastaje zbog poremećene sinteze faktora zgrušavanja. Još jedna od komplikacija ciroze je hipersplenizam. Navedeno stanje karakterizira povećana slezena s citopenijom (anemija, trombocitopenija, leukopenija) u perifernoj krvi uz urednu ili pojačanu staničnost koštane srži. Za klinički pregled jetrenih bolesnika važno je spomenuti klasične kliničke znakove ciroze jetre. Bolesnicima s cirozom jetre važno je utvrditi opći status (gubitak mišićne mase, tjelesna temperatura), *foetor hepaticus* (karakteristični pljesnivi zadah), kožne promjene (ikterus, spider nevusi, znakove hemoragijske dijateze, smanjena dlakavost). Pri pregledu se srca može uočiti hiperdinamična cirkulacija – tahikardija, snažan puls. Najveću pozornost treba posvetiti abdomenu: palpacija jetre i slezene, prisutnost ascitesa, *caput medusae*, digitorektalni pregled za prisutnost hemoroida. Također, udovi mogu biti edematozni, testisi atrofični i prisutna ginekomastija. U neurološkom statusu moguće je primijetiti asteriksis – blago drhtanje ispruženih dlanova. Prema uzroku, najčešće ciroze su alkoholna, posthepatitična, imunosne, one uzrokovane genskim bolestima, uzrokovane lijekovima i toksinima i kriptogene (bez jasnog uzroka) (4,5,6).

Alkoholna jetrena bolest posljedica je toksičnoga oštećenja hepatocita etanolom. Razgradnja alkohola u jetrenim stanicama zbiva se oksidacijom alkoholnom dehidrogenazom u acetaldehid i konačno u acetat. Manji se dio razgrađuje sustavom citokroma P-450 2E1 i enzimom peroksizmalne katalaze. Individualne razlike u reakciji na uzimanje alkohola potječu iz različitog individualnog omjera zastupljenosti metaboličkih putova i različitoj genskoj ekspresiji alkoholne dehidrogenaze. Alkohol u jetri uzrokuje nakupljanje triglicerida povećavajući sintezu masnih kiselina, ali i smanjivanjem mitohondrijske oksidacije masnih kiselina, mobilizacijom potkožnog masnog tkiva i sprječavajući sintezu lipoproteina u hepatocitima. Progresija oštećenja može se podijeliti na više stupnjeva. Prvi stupanj bila bi masna promjena jetre (*steatosis*). Javlja se u 25% populacije, podjednako kod muškaraca i žena. Jetra je povećana, žuta i mekana. Klinički, prisutna je bol ispod desnog rebrenog luka i asimptomatsko povećanje jetre. Također, mogući su i drugi uzroci masne jetre, kao što su dijabetes, metabolički sindrom, virusni hepatitisi, Wilsonova bolest, uzimanje kortikosteroida itd. Ako se prestane s uzimanjem alkohola i promijeni način prehrane, ova promjena je potpuno reverzibilna. Progresijom steatoze nastupa alkoholni steatohepatitis. Uz masnu pretvorbu jetre dolazi i do subletalnog oštećenja jetrenih stanica u kojima se mikroskopski može vidjeti Malloryjev hijalin. Nekroza tih stanica praćena je upalnom infiltracijom neutrofilnih leukocita. Također, dolazi i do odlaganja kolagena oko pojedinih stanica i središnjih vena. Klinički se može naći žutica, povišenje transaminaza u serumu, poremećaj koagulacije i, nekada, encefalopatija. Opisane promjene nisu specifične za alkoholnu bolest jetre i mogu se naći i pri nealkoholnoj masnoj promjeni jetre (NAFLD; prema engl. *non-alcoholic fatty liver disease*). NAFLD ima istu histološku sliku kao i alkoholni steatohepatitis i isto može rezultirati cirozom jetre. Rizični čimbenici su dijabetes, pretilost, hipertrigliceridemija, parenteralna prehrana, toksično oštećenje lijekovima i dr. Posljednji stadij predstavlja alkoholna ciroza u kojoj se može naći potpuna pregradnja jetrenog parenhima vezivnim tračcima. S vremenom se iz jetre potpuno gubi mast, ona se skvrčava, javljaju se nekroze i velika polimorfija stanica koja može dovesti do displazije i maligne alteracije s mogućnošću razvoja hepatocelularnog karcinoma. U tom su stadiju izraženi simptomi portalne hipertenzije. Portalna hipertenzija je stanje povišenog tlaka krvi u portalnoj veni i pojavljuje se u tri oblika. Presinusoidalna hipertenzija nastaje zbog promjena u portalnoj veni. Sinusoidalna hipertenzija je najčešća i do nje dolazi zbog ciroze jetre. Postsinusoidalna hipertenzija je najčešće uzrokovana trombozom jetrene vene ili opstrukcijom venskog sustava karcinomom. Posljedice portalne hipertenzije su: ascites, splenomegalija i porto-sistemne venske anastomoze. Ascites je oblik edema pri kojem se tekućina nakuplja u

abdominalnoj šupljini. To stanje dovodi do mnogih cirkulacijskih poremećaja. Splenomegalija nastaje zbog venske kongestije. Porto-sistemne venske anastomoze omogućuju venskoj krvi da iz portalnog sustava uđu u sistemski. Posljedice su proširenja vena (varikoziteti) koja su najuočljivija u jednjaku, rektumu i na prednjoj strani abdomena (*caput medusae*). Ciroza jetre u tom stadiju je ireverzibilna i dovodi do razvoja jetrene kome i, posljedično, smrti. Jedini uspješni način liječenja je transplantacija (4,5,6).

Virusni hepatitis je upala jetre koja se može javiti u akutnom i kroničnom obliku. Hepatotropni virusi, koji najčešće oštećuju jetru, jesu: virus hepatitisa A, B, C, D, E i G. Svi spomenuti uzrokuju izravno i neizravno oštećenje jetre. Izravno oštećenje nastaje izravnim citotoksičnim djelovanjem virusa na hepatocit. Neizravno oštećenje nastaje virusnim infiltriranjem stanice, inkorporiranjem u njem genom i produkcijom virusnih antigena. To dovodi do imunskog odgovora domaćina prema stanicama s ekspresijom virusnih antigena i induciranja njihove apoptoze. U akutnom hepatitisu odlazi do bubrenja jetrenih stanica (vakuolarna pretvorba) i nekroze stanica. Sve to prati upalna reakcija makrofaga i Kupfferovih stanica i limfocitna infiltracija portalnih prostora. Postoji nekoliko oblika akutnog hepatitisa. Akutni hepatitis sa žuticom očituje se slabošću, umorom, mučninom, povraćanjem, anoreksijom i bolovima u mišićima. Može biti prisutna vrućica i žutica. Akutni hepatitis bez žutice se očituje nespecifičnim gastrointestinalnim tegobama, bez pojavljivanja žutice. Jedina potvrda dijagnoze virusnog hepatitisa je serološki nalaz virusnih antigena. U fulminantnom hepatitisu dolazi do opsežne nekroze jetre, izražene žutice i akutnog zatajenja jetrenih funkcija u kratkom roku nakon početka bolesti. Najčešće ga uzrokuje HBV-om. Hepatitis izazvani virusima hepatitisa B i C su posebice sklone progresiji u kroničnu upalu jetre. Kronični hepatitis može nastati iz akutnog i najčešće se razvija asimptomatski. Definira se kao upala jetre koja bez poboljšanja traje dulje od 6 mjeseci i dijagnoza se često postavi slučajno pri rutinskom pregledu. Upala u tom stanju može biti ograničena na portalne prostore ili se iz njih širiti u jetrene lobule. Dolazi do apoptoze i nekroze stanica, odlaganja veziva, a moguća je i postupna progresija u cirozu. Karakteristično za HBV je biopsijski nalaz jetrenih stanica koje imaju zrnatu citoplazmu poput „mliječnog stakla“. U kroničnom hepatitisu uzrokovanom HCV javljaju se obilni limfocitni infiltrati u portalnim prostorima. Imunohistokemijski je moguće dokazati virusne antigene HBsAg (*hepatitis B surface antigen*) i HBcAg (*hepatitis B core antigen*). Posthepatitična ciroza nastaje kad se fibroza proširi kroz cijeli jetreni parenhim, a ostati hepatociti se grupiraju u nodule okružene vezivom. Klinički, nalazi su nespecifični i najčešće se prezentira s malaksalošću, slabosti, gubitkom težine,

gubitkom teka i sličnim simptomima. Katkada je prisutna žutica. Za potvrdu dijagnoze mora se raditi biopsija jetre čime se dobiju imunohistokemijski i karakteristični biopsijski nalazi (4,5,6).

Najvažnije imunogeno posredovane jetrene bolesti su primarna bilijarna ciroza, primarni sklerozirajući kolangitis i autoimuni hepatitis. Primarna bilijarna ciroza (PBC) je kronična autoimuna progresivna kolestatska bolest jetre u kojoj dolazi do upalnog razaranja intrahepatičkih žučnih vodova. Bolest je uzrokom 20% ciroza s incidencijom 0.4-1.5 na 100 000 stanovnika. Javlja se češće kod žena srednje životne dobi. U prilog autoimunosti podlozi bolesti ide u prilog postojanje drugih autoimunih bolesti kod pacijenata i nalaz antimitohondrijskih antitijela (AMA). Dolazi do infiltracije limfocita T u jetreni parenhim i posljedičnog razaranja malih i srednjih žučnih kanalića. To prati progresivna fibroza portalnih prostora, a posljedični zastoj žuči dovodi do oštećenja i nekroze jetrenih stanica. Konačno se razvija bilijarna ciroza. Bolest započinje asimptomatskim razdobljem. Simptomi počinju svrbežom i žuticom. Dolazi do karakterističnog porasta jetrenih enzima (AST, ALT, GGT, AF), bilirubina i kolesterola. Kolesterol se počinje odlagati u koži gdje ga fagocitiraju makrofagi. Te nakupine makrofaga ispunjenih kolesterolom u obliku svijetlo žutih papula nazivaju se ksantomima (*xanthoma*). Primarni sklerozirajući kolangitis (PSC) progresivna je kolestatska jetrena bolest koju obilježava kronična sklerozirajuća upala intrahepatičnih i ekstrahepatičnih žučnih vodova. Češće oboljevaju muškarci, a prosječna dob postavljanja dijagnoze je 40. godina. Vjeruje se da je autoimune etiologije zbog često prisutnih drugih autoimunih oboljenja, ali etiologija bolesti nije dokazana. Za tu su bolest karakteristične promjene i intrahepatičnih i ekstrahepatičnih žučnih vodova. U jetri se nalaze infiltrati limfocita oko žučnih vodova i fibroza. Upravo neprestano umnožavanje fibroze dovodi do opstrukcije otjecanja žuči i razvoja sekundarne bilijarne ciroze. Tipična slika PSC-a su segmentalna suženja velikih ekstrahepatičnih žučnih vodova. Na kontrastnoj rentgenskoj snimci vidi se tipična slika „krunice“. Klinički, bolest počinje osjećajem umora, bolovima u trbuhu, žuticom i izrazito povećanom alkalnom fosfatazom (AF) i bilirubinom. U bolesnika se mogu naći brojna antitijela, kao što su ANA, SMA, RF, p-ANCA. U krajnjoj fazi bolesti dolazi do razvoja ciroze praćene portalnom hipertenzijom i encefalopatijom. Također, oboljeli imaju povećan rizik razvoja kolangiokarcinoma. Autoimuni hepatitis (AH) je kronični recidivirajući hepatitis nepoznate etiologije praćen stalnom upalom, nekrozom, fibrozom i velikom sklonošću prelaska u cirozu. Jako je rijetka bolest s incidencijom 1.9 na 100 000 stanovnika i pretežno u žena. Pretpostavlja se da dolazi do nereguliranog aktiviranja limfocita

T i njihovog lučenja interferona gama (IFN- $\gamma$ ) koji djeluje direktno hepatotoksično. Također, dolazi i do pojave hipergamaglobulinemije i pojave autoprotutijela. Bolest je često prisutna uz druge autoimune bolesti, što doprinosi njenoj autoimunoj etiologiji. Postoje dva tipa. Tip 1 je češće dijagnosticiran, češće obolijevaju žene i kod njega su prisutna autoantitijela (ANA, SMA, AAA). Tip 2 se pojavljuje u djece i očituje se prisutnošću autoantitijela na mikrosome jetre i bubrega (anti-LKM). Autoimuni hepatitis pokazuje dugu asimptomatsku fazu, a simptomatski se počinje prezentirati nespecifičnim simptomima, primjerice umor, letargija, slabost, mučnina, žutica, anoreksija, bol ispod desnog rebrenog luka, svrbež. Mora se razlučiti od virusnog hepatitisa serološkim testovima i prisutnošću autoantitijela. Često napreduje u cirozu s pojavom ascitesa, perifernih edema, hepatosplenomegalije i encefalopatije (4,5,6).

Ciroze jetre s genetskim uzrokom etiološki obuhvaćaju hemokromatozu, Wilsonovu bolest, manjak  $\alpha_1$ -antitripsina, cističnu fibrozu i galaktozemiju. Hemokromatoza je poremećaj kod kojega dolazi do nakupljanja željeza u parenhimalnim stanicama organa s posljedičnim poremećajem njihove funkcije. Dijeli se na primarnu ili hereditarnu (tip 1) i sekundarnu koja nastaje kao posljedica bolesti i stanja kod kojih se u cirkulaciji nađe prevelika količina željeza. Mutirani gen u tip 1 hemokromatozi je HFE (engl. *High Fe* – visoko željezo) i nalazi se na 6. kromosomu. Taj gen kodira protein koji regulira apsorpciju željeza u duodenumu i njegova mutacija uzrokuje preveliku apsorpciju željeza. Klinički znakovi ove bolesti se razvijaju u 0.6% populacije bijelaca, učestalije u muškaraca. Sekundarna hemokromatoza je dosta češća od primarne i najčešće nastaje zbog velike količine transfuzija krvi, hemolitičke anemije i velikog unosa željeza zbog terapijskih potreba. Nakon 20-30 godina, kada ukupna količina željeza premaši 20 grama, počinju se razvijati simptomi bolesti. Sama bolest je posljedica izravnog toksičnog djelovanja željeza na tkiva. Glavna morfološka značajka je odlaganja željeza u obliku hemosiderina u tkivima. Klinički, u više od 90% bolesnika nalaze se simptomi ciroze jetre, hiperpigmentacija kože, dijabetes i srčane aritmije. Dijagnoza se postavlja na temelju povećane koncentracije željeza i feritina (protein na kojeg je vezano željezo u tkivima) u krvi te povećana zasićenja transferinom (transportni protein željeza). Dijagnoza se može potvrditi i genetskim testiranjem. Wilsonova bolest je nasljedni poremećaj metabolizma bakra u kojemu nastupa oštećenje jetre i središnjeg živčanog sustava zbog odlaganja prekomjerne količine bakra u tkiva. U toj bolesti postoji mutacija gena ATP7B na kromosomu 13, a taj gen je odgovoran za sintezu enzima ATP-aze koja posreduje transmembranski prijenos bakra iz jetrenih stanica u žučne vodove. Osim nemogućnosti izlučivanja bakra putem žuči, nemoguća je i veza bakra i ceruloplazmina (protein na kojeg se

bakar veže u krvi) pa se bakar u slobodnom obliku nakuplja u hepatocitima i uzrokuje toksičko oštećenje jetre. Najveće promjene se nalaze u jetri. Obično počinje slikom kroničnog hepatitisa koji progredira u cirozu jetre. Također se nalaze oštećenja mozga, očiju, bubrega, kostiju, zglobova i paratireoidnih žlijezda. Bolest se prezentira, ovisno o stadiju, slikom kroničnog hepatitisa, cirozom, neurološkim i psihičkim simptomima. Bitan znak je Kayser-Fleischerov prsten koji se može vidjeti u rožnici oka, a nastaje taloženjem bakra. Dijagnoza se postavlja na osnovi visoke razine bakra u krvi i mokraći i niske razine ceruloplazmina u krvi. Manjak  $\alpha_1$ -antitripsina je genetski poremećaj obilježen niskim razinama tog proteina. Gen za taj protein se nalazi na 14. kromosomu. Njegova glavna funkcija je inaktivacija proteaza, enzima koji se oslobađaju na mjestima upale i uzrokuju razgradnju stanica i tkiva. Manjak toga proteina izravno omogućava oštećenje tkiva i organa koje posljedično dovodi do nastanka plućnog emfizema i oštećenja jetre. U 10-20% bolesnika bolest se očituje u novorođenačkoj dobi kao novorođenački hepatitis. Češće se javi u adolescentnoj dobi slikom kroničnog hepatitisa koji može progredirati u cirozu (4,5,6).

Oštećenje jetre uzrokovano lijekovima (ijatrogeno) i toksinima nastaju zbog izravnog toksičkog djelovanja štetnog agensa, zbog stvaranja aktivnih toksičnih metabolita tijekom razgradnje u jetri ili je riječ o imunosno posredovanom oštećenju. Spomenuto oštećenje može biti predvidivo i nepredvidivo. U predvidivom oštećenju znamo da određeni spoj uzrokuje nekrozu jetrenih stanica, oštećenje nastupa kratko nakon unosa spoja, opseg oštećenja je razmjeran dozi i to se može reproducirati u eksperimentalnim modelima. U tu se skupinu ubrajaju fosfor, tetraklor-ugljik ( $\text{CCl}_4$ ) i paracetamol. Nepredvidivo oštećenje nastaje kod malog broja izloženih osoba i vjerojatno je riječ o sklonosti određene osobe da pokrene hipersenzitivnu imunoreakciju na neki spoj. Oštećenje ne nastaje u određenom vremenskom periodu i nije ovisno o uzetoj dozi lijeka ili toksina. Primjeri lijekova su anestetik halotan, psihofarmak klorpromazin, antituberkulotik izonijazid, sulfonamidi, fenilbutazol itd. U 25% slučajeva očituje se fulminantnim hepatitisom s masivnom jetrenom nekrozom, a u samo 5% slučajeva žuticom. Velik broj slučajeva se može prezentirati kliničkom slikom sličnom akutnom virusnom hepatitisu. Hepatitis nastao ovim putem može biti vrlo aktivan i prijeći u cirozu jetre (4,5,6).



## 1.6. Dijagnostika jetrenih bolesti

Laboratorijske pretrage jetre obuhvaćaju biokemijske pretrage i pretrage za etiopatogenetsko razlikovanje bolesti. Skupina biokemijskih pretraga sadrži pokazatelje oštećenja i nekroze, pokazatelje kolestaze i pokazatelje sintetske i metaboličke funkcije, a bitni su jer nam omogućavaju prepoznavanje promjene jetrene funkcije prije kliničke manifestacije bolesti. Pokazatelji hepatocelularnog oštećenja i nekroze su enzimi aspartat-aminotransferaza (AST), koja se pretežno nalazi u citoplazmi, i alanin-aminotransferaza (ALT), koja je podrijetlom iz mitohondrija i citoplazme. Oba su enzima nespecifična za jetru, ali su precizni i osjetljivi indikatori oštećenja jetre. Oni se otpuštaju u krvotok pri oštećenju i raspadu jetrenih stanica. Njihov bi omjer u nalazima trebao biti 1:1, ali postoje primjeri kada nije tako, primjerice, omjer veći od 2 upućuje na alkoholnu bolest jetre ili Wilsonovu bolest. Umjereni hepatički upala ili nekroza, primjerice kod steatoze, intoksikacije alkoholom, kroničnog virusnog hepatitisa, ciroze jetre, kolestaze, neoplazme i hemokromatoze obično izaziva blagi dugotrajni porast aminotransferaza (<250 ij.) Bilo koje stanje jetrenog oštećenja može izazvati umjereni porast tih enzima na vrijednosti od 250 do 1000 ij. U slučaju akutne bilijarne opstrukcije ili alkoholnog hepatitisa pogoršanog istodobnim virusnim hepatitisom moguć je porast enzima preko 1000 ij. Toksična oštećenja jetre lijekovima te akutni virusni hepatitis najčešće su razlog vrlo visokog porasta aminotransferaza preko 2000 ij. Visina rasta nema nikakvu prognostičku vrijednost niti time možemo odrediti sigurni uzrok oštećenja jetre stoga su potrebne daljnje pretrage (5,6).

Pokazatelji kolestaze su bilirubin, alkalna fosfataza (ALP), gama-glutamiltransferaza (GGT) i 5-nukleotidaza (5-NT). Bilirubin je razgradni produkt hemoglobina i nastaje razgradnjom eritrocita i proteina koji sadržavaju hem. Prije prolaska kroz jetru on se nalazi u nekonjugiranom obliku. Jetra je odgovorna za njegovu konjugaciju čime bilirubin postaje topljiv u vodi i bubrezi ga mogu izlučiti. Parenhimne bolesti jetre ili opstrukcije u otjecanju žuči uzrok su konjugirane hiperbilirubinemije. Porast bilirubina u krvi je prognostički loš znak kod alkoholnog hepatitisa, PBC i zatajenja jetre. Nije pouzdano mjerenje udjela konjugiranog bilirubina u razlučivanju bilijarne opstrukcije i parenhimnog oštećenja jetre. Alkalna fosfataza (ALP) je enzim koji se nalazi u jetri, kostima, crijevima, bubrezima i posteljici, ali ALP koju možemo detektirati u serumu najvećim dijelom se sastoji od koštanog i jetrenog izoenzima. Porast tog enzima može upućivati na mnoga stanja, ali značajan porast ukazuje na bilijarnu opstrukciju ili infiltraciju jetre tumorom. Gama-glutamiltransferaza (GGT) može se naći u jetri, bubrezima, gušterači, srcu, mozgu i plućima, ali je također

osjetljiv i važan dijagnostički pokazatelj oštećenja epitelnih stanica intrahepatalnih žučnih vodova. Osobito je koristan za razlučivanje podrijetla povišene aktivnosti ALP. Aktivnost GGT najviše potiču alkohol i lijekovi. 5-nukleotidaza (5-NT) je membranski enzim koji se nalazi u mnogim tkivima, ali je njegovo povišenje gotovo isključivo povezano s jetrenim oštećenjem. U kolestazi je tipičan veći porast bilirubina i ALP u odnosu na AST i ALT. Istodobni porast bilirubina i ALP možemo naći i u alkoholnom i virusnom hepatitisu. Porast ALP praćen porastom GGT i 5-NT upućuje na jetreno podrijetlo ALP i tada je indicirano daljnja slikovna obrada jetre. Izolirani porast GGT može upućivati na abuzus alkohola ili uzimanje određenih lijekova (5,6).

Pokazatelji sintetske i metaboličke funkcije jetre su protrombinsko vrijeme (PV), serumski albumin i amonijak. Protrombinsko vrijeme (PV) je odraz koncentracije većine faktora koagulacije (I, II, V, VII, X) koji se sintetiziraju u jetri. U jetri se također stvaraju i antikoagulacijski faktori (antitrombin III, protein C i S, plazminogen). Faktori II, VII, IX i X te proteini C i S ovisni su o aktivnosti jetrene gama-karboksilaze čija je aktivnost ovisna o vitaminu K. Diferencijalna dijagnoza produljenog PV-a stoga uključuje bolest jetre, manjak vitamina K i potrošne koagulopatije. Produljeno protrombinsko vrijeme možemo naći kod dekompenzirane bolesti jetre i kronične kolestaze s posljedičnom malapsorpcijom i deficitom vitamina K. Biološko poluvrijeme navedenih faktora je jako kratko, nekoliko sati do nekoliko dana. Stoga su oni jako dobar prognostički pokazatelj akutnog zatajenja jetre. Serumski albumin glavni je faktor onkotskog tlaka plazme i ima važnu ulogu u prijenosu različitih tvari. Njega stvara isključivo jetra, čak i do 10-15 g dnevno. Zbog dugog poluživota od 20 dana, nije dobar pokazatelj sintetske funkcije jetre u akutnim stanjima. U kroničnoj jetrenoj bolesti njegova serumska koncentracija je snižena zbog smanjenog stvaranja i povećanog volumena distribucije. Alkoholizam, kronične upalne bolesti i manjak bjelančevina u prehrani smanjuju stvaranje albumina. Amonijak stvaraju bakterije u crijevima razgradnjom dušika iz ureje i aminokiselina. Njegova koncentracija je najviša u portalnom krvotoku, prije nego što ga jetra metabolizira. Koncentracija amonijaka može biti povišena u krvi zbog ciroze kada je smanjena metaboličke funkcije jetre i zbog postojanja kolateralnog krvotoka. Njegovo znatno povećanje dovodi do hepatalne encefalopatije u uznapredovalom stadiju ciroze (5,6).

Pretrage za etiopatogenetsko razlikovanje jetrenih bolesti su serumski imunoglobulini, specifični proteini, virusni antigeni i antitijela na antigene i autoantitijela. Serumski se imunoglobulini stvaraju u limfocitima B i povišeni su u većini kroničnih bolesti jetre. Hepatociti također stvaraju specifične proteine: transferin, feritin, ceruloplazmin i  $\alpha_1$ -

antitripsin (AAT). Serumska koncentracija transferina i feritina je izražena u hemokromatozi. Fibronektin je glikoprotein čija je koncentracija snižena u bolestima jetre, što je loš prognostički znak. Povišene vrijednosti prokolagen-III-peptida (PIIIP) nalaze se u bolestima sa stvaranjem fibroze i cirozi jetre. Virusni antigeni i antitijela na te antigene pomažu etiopatogenetskom razlikovanju virusnih hepatitisa. Specifična autoantitijela određuju se u razlikovanju autoimunskih bolesti jetre. Ona obuhvaćaju antimitohondrijska antitijela (AMA), antinuklearna antitijela (ANA), antitijela na glatku muskulaturu (SMA), antitijela protiv mikrosoma jetre i bubrega (LKM) i perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska antitijela (pANCA). Bitno je spomenuti i tumorske biljege, kao što su  $\alpha_1$ -fetoprotein (AFP) koji se koristi u dijagnostici hepatocelularnog karcinoma (HCC) i karcinoembrijski antigen (CEA) koji je marker kolorektalnog karcinoma i služi za razlikovanje primarnih jetrenih tumora od presadnica (5,6).

U slikovnoj dijagnostici jetrenih bolesti važno je spomenuti ultrazvučnu dijagnostiku (UZV), kompjutersku tomografiju (CT) i magnetnu rezonanciju (MR). Ultrazvučni prikaz jetre ima ograničenu primjenu u difuznim bolestima jetre zbog nemogućnosti sigurnog razlikovanja patoloških promjena i zbog toga je potrebno tumačiti ultrazvučni nalaz u kombinaciji s drugim dijagnostičkim testovima i metodama. Masne promjene i fibroza se jako teško razlikuju jer i masno tkivo i fibroza povećavaju ehogenost jetre. U cirozi je ultrazvučni nalaz vrlo varijabilan zbog velike razlike u histološkom nalazu. Vrijednost ultrazvuka u žarišnim promjenama jetre je daleko veća. Ultrazvukom vođena biopsija jetrenih lezija omogućuje histološku potvrdu dijagnoze. Pregled bolesnika CT-om i MR-om obično dolazi nakon izvođenja laboratorijskih testova i ultrazvučnog pregleda i najčešće se koriste u dijagnostici žarišnih lezija jetre, najviše u prikazu tumorskih promjena, a puno manje za difuzne bolesti jetre (6).

Biopsija jetre, zlatni standard dijagnostike jetrenih promjena, omogućuje patohistološku i biokemijsku analizu uzorka jetrenog tkiva što u većini slučajeva omogućuje konačnu dijagnozu difuznih i žarišnih promjena u jetri. Provodi se u lokalnoj anesteziji, supkostalnim ili transpleuralnim pristupom. Morbiditet metode je jako nizak, a učestalost većih komplikacija je 0.3%. Nedostaci biopsije su invazivnost, bol, potencijalne komplikacije, loše uzorkovanje i cijena zahvata. Indikacije za biopsiju jetre su razjašnjenje uzroka hepatocelularnog oštećenja, kolestaze, hepatomegalije i splenomegalije i žarišnih promjena u jetri te sumnja na infiltrativnu bolest jetre. Kontraindikacije za zahvat su nesuradljivost bolesnika, poremećaji hemostaze, infekcije kože, septični kolangitis, tenzijski ascites, visoka

opstrukcija žučnih vodova i izraženi ikterus. Stupanj se fibroze jetre najčešće klasificira prema METAVIR klasifikaciji u 5 stupnjeva od F0 do F4 (Tablica 1.) (6).

Stadij fibroze	Opis
F0	Nema fibroze
F1	Blaga fibroza – portalna fibroza bez stvaranja septa
F2	Umjerena fibroza – portalna fibroza s nekoliko septa
F3	Teška fibroza – mnogo septa bez ciroze
F4	Ciroza

**Tablica 1. Stupnjevi fibroze prema METAVIR klasifikaciji.**

Dijagnostički parametri ciroze jetre, kombinirani s podacima iz anamneze, mogu se izraziti određenim zbirovima i time pokazati funkciju jetre (ALBI), težinu kronične jetrene bolesti (MELD) i odrediti prognozu kronične jetrene bolesti, poglavito ciroze (Child-Pugh). ALBI (albumin-bilirubin) zbir je koristan pokazatelj funkcije jetre koji se računa iz podataka o serumskom albuminu i ukupnom bilirubinu prema sljedećoj formuli:

$$ALBI = (\log_{10} \times \text{bilirubin } [\mu\text{mol/L}] \times 0.66) + (\text{albumin } [\text{g/L}] \times -0.085)$$

Rezultati se klasificiraju u 3 stupnja:  $\leq -2.60$  = stupanj 1;  $-2.6 - -1.39$  = stupanj 2;  $> -1.39$  = stupanj 3 (7). Model for end-stage liver disease (MELD) je zbir koji pokazuje težinu kronične jetrene bolesti i koristan je za prioritiziranje bolesnika za transplantaciju jetre. Trenutno se koristi kao standard za procjenu 3-6 mjesecnog preživljenja bolesnika sa zatajenjem jetre. Što je veći dobiveni zbir, prognoza bolesti je gora. Za njegovo se računanje koriste serološki parametri: ukupni bilirubin, INR i kreatinin (8).

$$MELD = 3.78 \times \text{Ln}(\text{bilirubin } \mu\text{mol/L}) + 11.2 \times \text{Ln}(\text{INR}) + 9.57 \times \text{Ln}(\text{kreatinin mg/dL}) + 6.4$$

Child-Pugh se zbir računa iz 5 varijabli: bilirubin, albumin, protrombinsko vrijeme (PV) ili INR, prisutnost ascitesa, stupanj encefalopatije (Tablica 2.). Koristan je za prognozu kronične jetrene bolesti, poglavito ciroze, i za planiranje tijekom daljnjeg liječenja bolesti (8).

Parametar	1 bod	2 boda	3 boda
Ukupni bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	<34	34-50	>50
Serumski albumin, g/L	>35	28-35	<28
PV ili INR	<4.0 <1.7	4.0-6.0 1.7-2.3	>6.0 >2.3
Ascites	Nema	Mali	Srednji do veliki (refraktorni)
Jetrena encefalopatija	Nema	Stupanj I-II	Stupanj III-IV

**Tablica 2. Postupak računanja Child-Pugh zbira.**

## 1.7. Ultrazvuk

Ultrazvuk (UZV) obuhvaća spektar frekvencija od 2 do 15 Mhz, što spada daleko izvan čujnog spektra ljudskog uha. Ultrazvučni snop stvaraju piezoelektrični kristali u sondi UZV uređaja koji se onda odašilju u bolesnikovo tijelo. Pri prolasku kroz tkiva dio UZV snopa se reflektira prema sondi, a dio raspršuje i oslabljuje (atenuira). Refleksije se vraćaju prema sondi, računalno obrađuju i prikazuju na ekranu u tonovima sive skale. Taj se prikaz naziva B-prikazom (brightness-mode). UZV-om s B-prikazom se vrlo dobro razlikuju ciste i kolekcije tekućine od žarišnih solidnih lezija u raznim parenhimnim organima. UZV snop ne prolazi kroz strukture ispunjene zrakom i kosti i zbog toga se plućni parenhim i kosti ne mogu prikazivati UZV-om. Da bi se željena slika prikazala na ekranu, ispitivač mora rukom usmjeravati sondu u željenom smjeru i ravnini i koristiti određenu frekvenciju. Za prikaz površinskih struktura koriste se sonde visokih frekvencija (7.5-15 Mhz), a za prikaz dubljih struktura sonde niskih frekvencija (2-5 MHz). Visoka frekvencija pruža višu razlučivost (rezoluciju), ali je njezin nedostatak mala prodornost u dubinu tkiva i onemogućuje prikaz dublje smještenih organa. Sonde niske frekvencije dobro prikazuju dublje smještene strukture, ali manjom razlučivošću. Postoje i specijalizirane sonde koje se uvode u tjelesne šupljine (endorektalne, endovaginalne, transezofagealne, endoskopske, intravaskularne) koje

omogućuju detaljnije preglede od standardnih UZV sonde. Posljednjih 20 godina u upotrebi su i doplerski uređaji koji se temelje na Dopplerovom zakonu. Dopplerov zakon temelji se na činjenici da se, pri gibanju tijela koje reflektira zvuk (reflektor), frekvencija odaslanog snopa razlikuje od frekvencije reflektiranog snopa. To se načelo koristi u doplerskim UZV uređajima za prikaz protoka u krvnim žilama, pri tome koristeći eritrocite kao reflektore UZV snopa. Obojenim doplerom (kolor Doppler) i power-doplerom moguće je prikazati protok u krvnim žilama u tonovima raznih boja. Današnjim, modernijim uređajima je moguće prikazivanje protoka čak i u malim visceralnim krvnim žilama i određivanje brzine u sistoli i dijasstoli u pojedinim žilama. Koriste se i ultrazvučna kontrastna sredstva koja se injiciraju u perifernu venu. Ta sredstva sadrže mjehuriće plina koji djeluju kao raspršivači UZV valova i povećavaju razliku signala između krvnih žila i okolnog tkiva što omogućava dobar prikaz strukture u kojoj se nalazi kontrastno sredstvo. Kontrastna sredstva korisna su za analizu prokrvljenosti pojedinih žarišnih lezija u jetri. Velika prednost ultrazvuka je u nepostojanju ioniziranog zračenja ili bilo kakvih štetnih djelovanja na pacijenta. To je tehnika koja daje prikaz u stvarnom vremenu (real-time) koja omogućuje i procjenu kretanja pojedinih struktura u tijelu. UZV aparati su razmjerno jeftini, dostupni i prisutni u većini ordinacija i bolnica. Negativna strana UZV-a je u tome što ispitivač mora biti iskusan u manipuliranju i pozicioniranju sonde i očitavanju dobivenog nalaza. UZV je trenutno, uz CT, glavna slikovna metoda u dijagnostici bolesti jetre i upotrebljava se kao prva slikovna metoda u većini indikacija. Kod ciroze jetre UZV-om u B-modu uočavaju se promjene u jetrenom tkivu, a obojenim se doplerom procjenjuje smjer protoka u portalnoj veni i moguće je uočiti portosistemske kolaterale. UZV nalaz u cirozi jetre opisuje difuznu hiperehogenost, inhomogenost tkiva, nepravilnost kontura, hipertrofičnost I. segmenta, a lako je uočiti i ascites. Doplerom se može dijagnosticirati tromboza portalne vene, procijeniti hemodinamika u portalnoj veni, hepatalnoj arteriji i hepatalnim venama. Velika važnost UZV-a leži u dijagnostici žarišnih lezija jetre. Vrlo se dobro razlikuju jednostavne ciste od solidnih žarišnih tvorbi. Kalcifikacije u tkivu se lako raspoznaju kao ehogene zone s distalnim akustičkim muklinama. Apscesi jetre prepoznaju se kao tekuće kolekcije s gustim odjecima. UZV se koristi i u prikazu primarnih i sekundarnih tumora i procjeni njihove operabilnosti. Obavljaju se i biopsije jetre pod nadzorom UZV-a, kao i mnogi terapijski zahvati vođeni UZV-om, kao što su drenaže apscesa, sklerozacije tumora, radiofrekventne ablacije tumora itd. UZV je značajan i u prijeoperacijskoj pripremi i praćenju bolesnika nakon transplantacije jetre. Ultrazvuk je prva i jedna od najboljih metoda oslikavanja bolesti žučnog sustava. U prikazu žučnih kamenaca ima osjetljivost preko 95% i najčešće je taj nalaz dovoljan za sigurno

postavljanje dijagnoze. Moguće je prikazati i hidrops žučnog mjehura, perikolecistične tekuće kolekcije i empijem (6).

### 1.8. Shear wave elastografija

Elastografija je metoda procjene stupnja fibroze jetre koja počiva na temelju odašiljanja vanjske sile koja djeluje na tkivo i stvaranja posmičnih valova koji se potom mogu mjeriti. Brzina valova proporcionalna je elastičnosti tkiva, a samim time i količini fibroze u tkivu. Ultrazvučne se metode elastografije mogu podijeliti u dvije velike grupe: jednodimenzionalna tranzijentna elastografija (TE, FibroScan), i dvodimenzionalne (B-mode): Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) i dvodimenzionalna shear wave elastografija u stvarnom vremenu (prema engl. *Real-time two-dimensional shear wave elastography*, RT 2D SWE). Tranzijentna elastografija (TE, FibroScan) je prva ultrazvučna elastografija koja je dosada razvijena. Metoda koristi jednodimenzionalni UZV za određivanje tvrdoće jetre tako da mjeri brzinu niskofrekventnih posmičnih valova koji se šire kroz jetru (9). Međutim, nedostatak TE leži u činjenicama da ne dopušta dvodimenzionalni (2D) prikaz struktura, neupotrebljiva je u pacijenata s ascitesom i pregled slezene je moguć jedino kada se prihvatljivo mjesto mjerenja odabere konvencionalnim ultrazvukom (10). ARFI metoda je elastografska metoda koja koristi dvodimenzionalni ultrazvučni prikaz. Pogodnost ove metode je što se modul može integrirati u konvencionalne abdominalne ultrazvučne sonde. ARFI metodom mjere se brzine posmičnih valova izazvanih akustičnim impulsom iz jednog izvora. Ova metoda je superiornija nad TE upravo u korištenju dvodimenzionalnog prikaza i njenoj osjetljivosti detekcije fibroze jetre. Dvodimenzionalna shear wave elastografija u stvarnom vremenu (RT 2D SWE) je najnovija ultrazvučna elastografska metoda koja objedinjuje odašiljanje akustičnih impulsa (ARFI) i mjerenje brzine posmičnih valova u stvarnom vremenu (11). Metoda se temelji na odašiljanju ultrazvučnih valova u tkivo iz konvencionalne sonde fokusirajući ih u 5 različitih impulsa. Ti valovi izazivaju deformaciju tkiva i stvaranje posmičnih (shear) valova koji su okomito usmjereni na osnovni ekscitirajuće valove. Podatci o tvrdoći tkiva proizlaze upravo iz mjerenja brzine tih posmičnih valova. Brzina valova je proporcionalna s tvrdoćom tkiva, a ona je također proporcionalna sa stupnjem fibroze. Fokusirajući valove u 5 različitih impulsa RT 2D SWE ima veliku prednost u točnosti i preciznosti mjerenja nad ARFI metodom koja koristi samo jedan ekscitirajući val. Zbog toga ovom metodom možemo dobiti kvalitetniju sliku puno većeg prostora. Rezultati mjerenja elastografije mogu se izraziti apsolutnim i prosječnim vrijednostima. Apsolutnim se

vrijednostima izražavaju različite vrijednosti tvrdoće tkiva unutar analiziranog područja, dok konačni se rezultat izražava kao prosječna tvrdoća analiziranog područja (11,12).



## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Procijeniti pouzdanost dvodimenzionalne shear wave elastografije u stvarnom vremenu (RT 2D SWE) kod bolesnika s cirozom jetre, u usporedbi s laboratorijskim nalazima.

### **3. MATERIЈAL I METODE**

### 3.1. Ispitanici

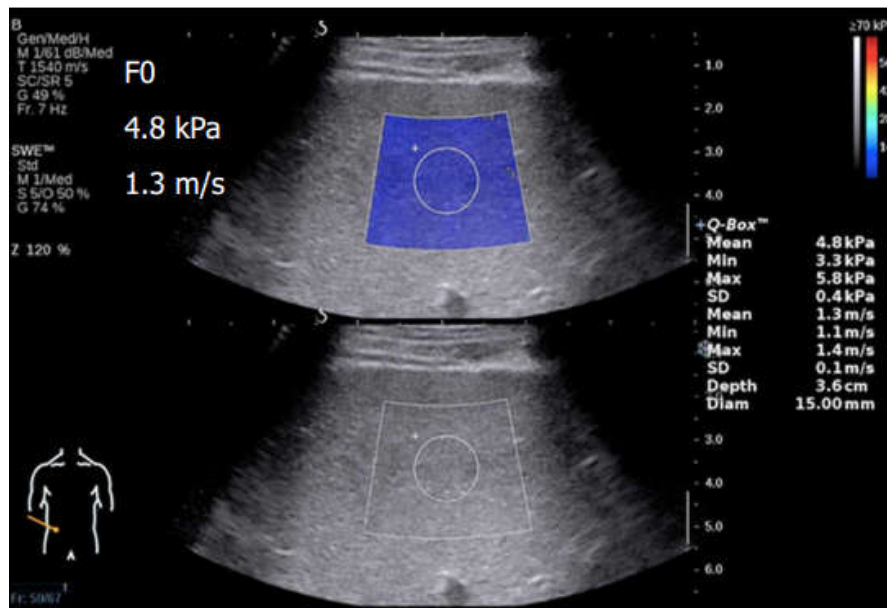
U ovom retrospektivnom istraživanju obuhvaćeni su bolesnici stariji od 18 godina, kojima je, na Zavodu za gastroenterologiju KBC-a „Firule“, rađena dvodimenzionalna ultrazvučna elastografija u stvarnom vremenu (RT 2D SWE) tijekom ultrazvučnog pregleda abdomena zbog kronične bolesti jetre, od siječnja 2018.g. do svibnja 2018.g. U studiju su uključeni bolesnici s verificiranom cirozom jetre na temelju laboratorijskih, ultrazvučnih i/ili endoskopskih kliničkih nalaza.

Klinički kriteriji za postavljanje dijagnoze ciroze jetre bili su:

1. Pozitivna anamneza kronične jetrene bolesti i moguća ranija dekompenzacija (ascites, ikterus, encefalopatija, krvarenje iz varikoziteta jednjaka)
2. Laboratorijski pokazatelji: trombociti, produženo PV, razina albumina, albuminsko-globulinska inverzija
3. Ultrazvučni nalaz: nodularni izgled površine jetre, ledirani izgled jetrenog parenhima, veličina jetre i slezene, prisutnost i količina ascitesa.

### 3.2. Mjerenje shear wave elastografije

Elastografski pregled jetre rađen je na uređaju Aplio 500 ultrasound system (Toshiba Medical Systems Corporation, Tochigi, Japan). Pregled je uvijek rađen po standardiziranom protokolu za UZV preglede koji se primjenjuje na Zavodu za gastroenterologiju KBC-a „Firule“, u pacijenata natašte, u ležećem položaju. Elastografski pregled rađen je kroz međurebrene prostore desne strane abdomena s abduciranom desnom rukom i u ekspiriju. Kada bi se dobio zadovoljavajući prikaz jetrenog parenhima od pacijenta je zatraženo da zadrži dah tijekom 5 sekundi, tijekom kojeg bi se uključio elastometrijski mod. Dobivanjem stabilnog elastograma, slika bi se zamrzнула i provelo bi se mjerenje tvrdoće jetre postavljanjem Q-box-a (mjerni pribor koji pokazuje mjereno područje) u zonu homogenog elastograma. Dobivena vrijednost, izražena u kPa, predstavlja tvrdoći tog segmenta jetre. Svakom bolesniku rađeno je 10 mjerenja iz kojih je izračunata prosječna vrijednost koja je korištena za daljnju analizu (Slika 1.).



**Slika 1. Primjer elastograma jetre.** Slika je preuzeta iz internetskog članka (13).

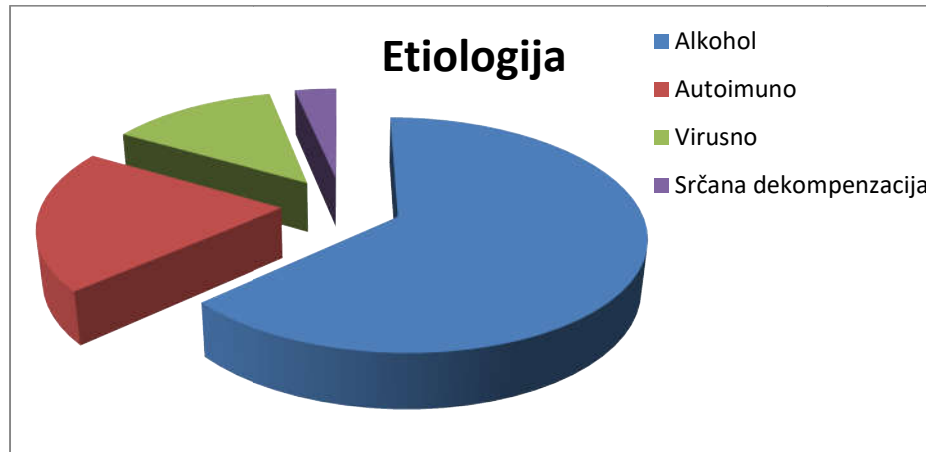
Iz dostupne medicinske dokumentacije i bolničkog informatičkog sustava nađeni su podatci o dobi i spolu, podatci o etiologiji ciroze, pristutnosti ascitesa, prisutnosti varikoziteta jednjaka, te nalazi biokemijskih parametara funkcije jetre potrebni za određivanje ALBI, MELD i Child-Pugh zbrova.

### 3.3. Statistička obrada podataka

Normalnost raspodjele provjeravana je Kolmogorov-Smirnov testom. Svi su podaci s pravilnom raspodjelom prikazani kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija ( $X \pm SD$ ). Za testiranje razlika između skupina korišten je chi-kvadrat ( $\chi^2$ ) test. Za određivanje povezanosti među varijablama s nepravilnom raspodjelom korišten je Spearmanov koeficijent korelacije. Vrijednost  $p < 0,05$  smatrana je statistički značajnom. Za statističku obradu podataka korišten je računalni program SPSS za Windows, verzija 23.0.

#### **4. REZULTATI**

Istraživanje je uključilo 30 bolesnika u prosječnoj dobi od 57 godina, s rasponom od 20 do 81 godine, od toga je 24 (80%) muškarca i 6 (20%) žena. Najzastupljenije su alkoholna (63,3%) i autoimuna (20%) etiologija bolesti jetre, a od ostalih prisutne su virusna etiologija (13,3%) i srčana dekompenzacija (3,3%) (Grafikon 1.).



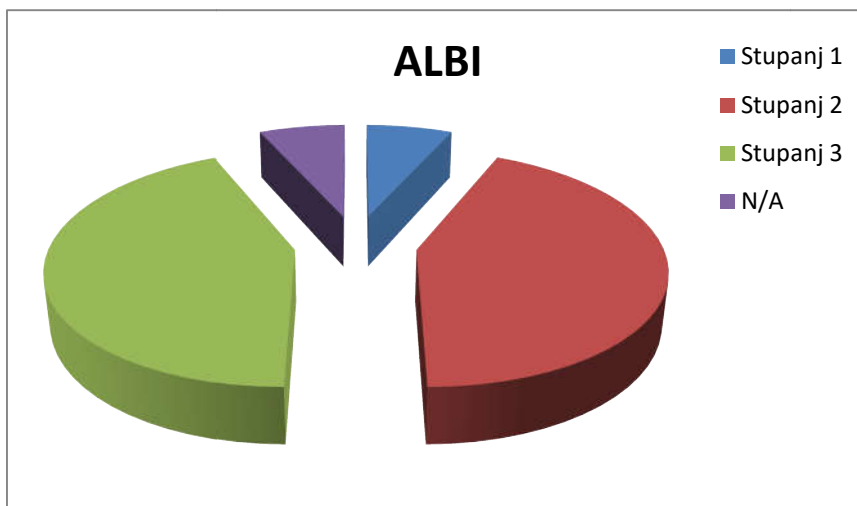
**Grafikon 1. Broj bolesnika po etiologiji ciroze jetre.**

Među ispitanim bolesnicima, ascites je bio prisutan u 12 (40%) bolesnika, varikoziteti jednjaka bili su prisutni kod 9 (30%) bolesnika, a encefalopatija je bila prisutna kod 2 (6,7%) bolesnika. Bolesnici su svrstani u skupine po ALBI i Child-Pugh zbirovima, koristeći podatke dobivene iz biokemijskih i ultrazvučnih nalaza, računajući po standardiziranim formulama. Prikaz svih podataka dobivenih statističkom analizom prikazuje Tablica 3. Prema ALBI zbiru, u stupnju 1 bila su 2 (6,7%) bolesnika, u stupnju 2 i 3 bilo je po 13 (43,3%) bolesnika. Za 2 (6,7%) nije bilo moguće odrediti ALBI zbir zbog nedostatka podataka (Grafikon 2.). Prema Child-Pugh zbiru, u skupini A bilo je 7 (23,3%) bolesnika, u skupini B 19 (63,3%), a u skupini C 1 (3,3%) bolesnik. Za 3 (10%) bolesnika nije bilo moguće odrediti Child-Pugh zbir zbog nedostatka podataka (Grafikon 3.). Također svim je bolesnicima zasebno izračunat MELD zbir prema standardiziranoj formuli. (Grafikon 4.).

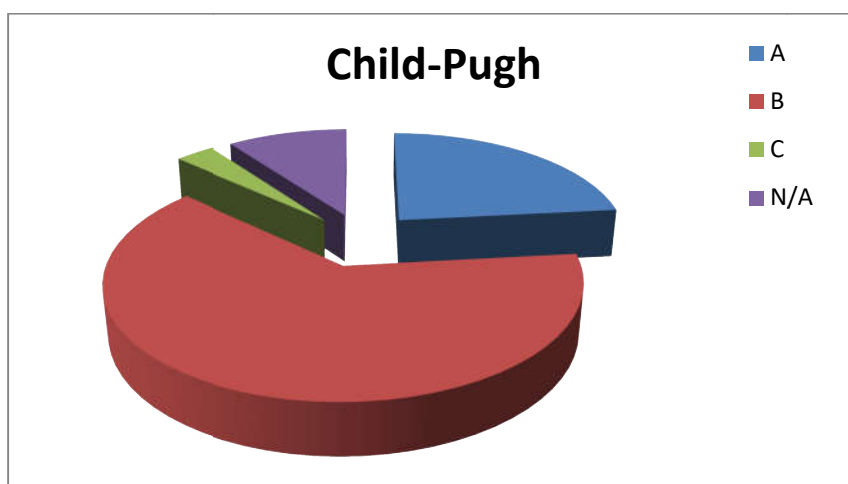
	<b>Broj bolesnika</b>	<b>Medijan</b>	<b>Standardna devijacija</b>
<b>Dob</b>	30	57,60	12,990
<b>Bilirubin (µmol/L)</b>	29	55,190	63,9115
<b>AST (U/L)</b>	30	101,57	215,008
<b>ALT (U/L)</b>	30	90,30	227,0877
<b>GGT (U/L)</b>	30	190,07	259,665
<b>AF (U/L)</b>	28	127,04	84,127
<b>Kreatinin (µmol/L)</b>	30	78,80	44,689
<b>Natrij (mmol/L)</b>	30	136,27	3,095
<b>Albumini (g/L)</b>	27	31,433	7,9179
<b>Globulini (g/L)</b>	26	33,15	8,835
<b>PV</b>	30	0,6907	0,21338
<b>INR</b>	30	1,2523	0,20753
<b>Leukociti</b>	30	5,827	2,9790
<b>Eritrociti</b>	30	3,8727	0,70072
<b>Trombociti</b>	30	120,77	69,744
<b>SWE (kPa)</b>	30	11,6130	3,77716
<b>SD (kPa)</b>	20	1,9505	0,69569

**Tablica 3. Statistički prikaz korištenih podataka.**

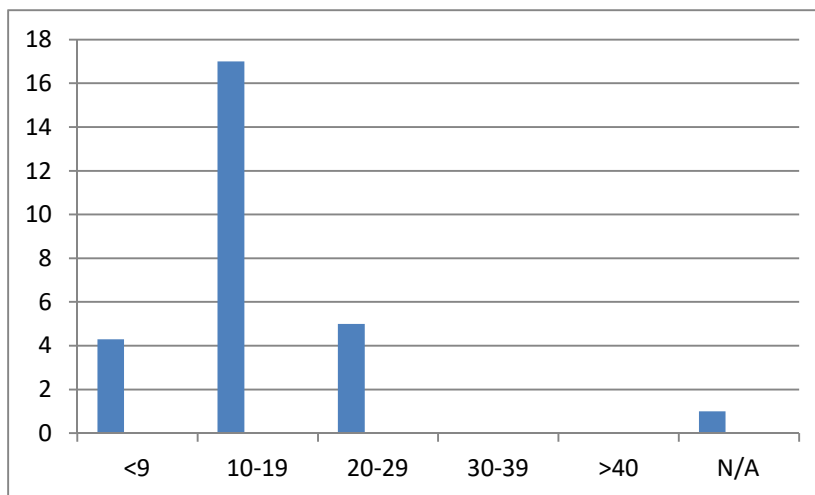




**Grafikon 2. Bolesnici svrstani u skupine ALBI zbira.** N/A= nemoguće je odrediti zbog manjka podataka.

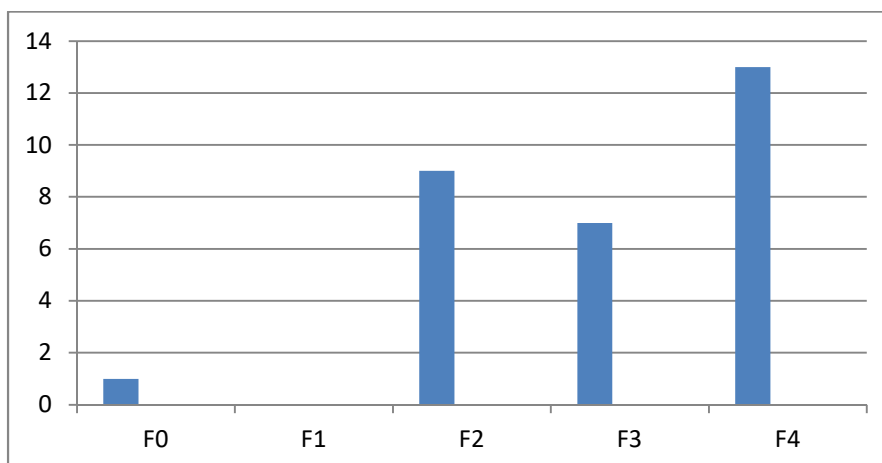


**Grafikon 3. Bolesnici svrstani u skupine Child-Pugh zbira.** N/A= nemoguće je odrediti zbog manjka podataka.



**Grafikon 4. Bolesnici svrstani u skupine MELD zbira.** N/A= nemoguće je odrediti zbog manjka podataka.

Svim uključenim bolesnicima uspješno je izmjerena tvrdoća jetre. Srednja vrijednost svih mjerenih tvrdoća je 11,6 kPa sa srednjom vrijednošću standardne devijacije od 1,9 kPa. Raspon izmjerenih tvrdoća jetre kreće se od 3,29 kPa do 25 kPa. Vrijednosti izmjerene tvrdoće jetre za svakog bolesnika su klasificirane prema METAVIR podjeli u 5 stupnjeva, od F0 do F4 (Grafikon 5.). Za referentne intervale korištene su sljedeće vrijednosti (u kPa): F0- F1: <7.0; F2: 7.0 – 8.8; F3: 8.8 – 11.5; F4: >18.1 (14).



**Grafikon 5. Prikaz broja bolesnika u skupinama prema METAVIR podjeli.**

Analizom podataka nije utvrđen statistički značajan odnos METAVIR skupina s ALBI zbirom ( $\rho=0,136$ ,  $p=0,491$ ;  $T=7,801$ ,  $p=0,253$ ). Također nije utvrđen značajan odnos METAVIR skupina s MELD zbirom ( $\rho=0,219$ ,  $p=0,253$ ;  $T=40,656$ ,  $p=0,530$ ). Nije utvrđen ni značajan odnos METAVIR skupina s Child-Pugh zbirom ( $\rho=0,150$ ,  $p=0,455$ ;  $T=7,237$ ,

p=0,299). Utvrđen je samo statistički značajan odnos METAVIR skupina sa razinom trombocita u smislu negativne korelacije METAVIR skupina i broja trombocita ( $\rho=-0,570$ ,  $p=0,001$ ;  $T=-0,593$ ,  $p=0,001$ ).

## **5. RASPRAVA**

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da se tvrdoće jetre, izmjerene dvodimenzionalnom ultrazvučnom elastografijom u stvarnom vremenu (RT 2D SWE), klasificirane u odgovarajuće METAVIR skupine, ne mogu usporediti i korelirati s ALBI, MELD i Child-Pugh zbirovima za procjenu jetrenog oštećenja izračunatima iz standardnih biokemijskih pretraga. To ukazuje na mogućnost da je elastografija korisna metoda za procjenu stupnja jetrenog oštećenja, određivanje prognoze preživljenja i definiranje daljnjih opcija liječenja ciroze jetre, za razliku od standardnih biokemijskih parametara, korištenih za izračunavanje ALBI, MELD i Child-Pugh zbrova, koji ne pokazuju zadovoljavajuću razinu preciznosti u svim stadijima bolesti. Otkriveno je da je razina trombocita u krvi dobar pokazatelj jetrenog oštećenja kod bolesnika s cirozom jetre. Otkrivena negativna korelacija broja trombocita s METAVIR skupinama pokazuje da se razina trombocita u krvi može koristiti kao parametar za stupnjevanje i klasifikaciju oštećenja jetre.

Ciroza jetre je kronična bolest koja je u laganom porastu diljem svijeta. Zbog velikog razlikovanja kliničkih slika među stadijima u kojima se bolest otkriva i razvija važno je imati široki izbor pouzdanih dijagnostičkih testova za otkrivanje, praćenje i klasificiranje bolesti. Standardni laboratorijski nalazi, kao osnova dijagnostičkih testova ciroze jetre, nisu jednako pouzdani u svim stadijima bolesti. Na primjer, jetreni enzimi, pokazatelji jetrenog oštećenja, u konačnim stadijima bolesti padaju na niske vrijednosti iako je oštećenje jetre vrlo veliko (6). Dodatni problem predstavlja činjenica da su analizirani bolesnici bili u kompenziranom i dekompenziranom stanju. Laboratorijski nalazi u kompenziranom stanju ne moraju pokazati nikakva odstupanja od normalnoga. To stvara veliku razliku u laboratorijskim nalazima između kompenziranih i dekompenziranih bolesnika unutar istog stadija bolesti i dovodi do inkonzistencije rezultata. Biopsija jetre već dugi niz godina predstavlja zlatni standard procjene stupnja oštećenja jetre, ali također ima i svojih mana u smislu cijene, opasnih komplikacija i neugodnosti za bolesnike. Zbog svega navedenoga, nameće se velika potreba za neinvazivnom, sigurnijom i jeftinijom metodom. Dvodimenzionalna ultrazvučna elastografija u stvarnom vremenu metoda je koja se tek nedavno pojavila kao pouzdana metoda procjene stupnja oštećenja jetrenog parenhima i u kratko vrijeme dokazala svoju korisnost u vidu postavljanja dijagnoze, praćenja i stupnjevanja bolesti, što dokazuju i objavljene relevantne studije (12-15). Budući da se ova metoda pojavila tek nedavno, postoji jako malo studija koje uspoređuju laboratorijske biokemijske parametre i elastografski nalaz. Istraživanjima sličnim ovom dokazano je da postoji korelacija MELD i ALBI zbrova sa elastografskim nalazom. Spomenuta studija istraživala je vrijednost RT 2D SWE u bolesnika

s kompenziranom cirozom jetre, za razliku od ovog istraživanja gdje je analizirana valjanost elastografije kod kompenziranih i dekompenziranih bolesnika (15). Objavljene su i studije u kojima su uspoređivali nalaz elastografije sa nalazom biopsije jetre. Tim studijama je dokazana pouzdanost elastografije u histološkoj procjeni fibroze tkiva jetre (14).

Treba se osvrnuti i na nedostatke i ograničenja ovog istraživanja. Prvenstveno, istraživanje je napravljeno na jako malom broju bolesnika i uključivalo je bolesnike s različitim etiologijama ciroze. Također, dijagnoza ciroze nije bila postavljana na temelju biopsije jetre nego prvenstveno na laboratorijskim, ultrazvučnim i endoskopskim nalazima karakterističnima za cirozu jetre. Nadalje, bolesnici su bili i u kompenziranom i dekompenziranom stanju, što bi se trebalo također izbjeći u daljnjim studijama. Za daljnje valjane rezultate trebalo bi provesti studiju na daleko većem broju bolesnika sa strože kontroliranim ključnim i isključnim parametrima.

Zaključno, RT 2D SWE je dokazano korisna metoda za otkrivanje bolesnika s cirozom jetre, njihovo praćenje i stupnjevanje težine bolesti. Koristeći ovu metodu uz standardne laboratorijske pretrage, moguće je precizno i neinvazivno dijagnosticirati i pratiti bolesnike s cirozom jetre. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja na većem broju bolesnika, po mogućnosti s istom etiologijom bolesti, radi određivanja prognostičke valjanosti elastografskih rezultata i njihove korelacije s parametrima laboratorijskih nalaza.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Provedeno istraživanje pokazalo je da je tvrdoća jetre izmjerena metodom RT 2D SWE precizna metoda za otkrivanje, praćenje i stupnjevanje oštećenja jetre, primjenjiva na sve stadije ciroze jetre.
2. Otkriveno je da biokemijski parametri laboratorijskih nalaza korišteni za procjenu i stupnjevanje oštećenja jetre nisu dovoljno pouzdani u svim stadijima ciroze jetre te u velikoj mjeri ovise o kompenziranosti bolesnika.
3. Otkriveno je da su trombociti u krvi koristan parametar za procjenu i klasifikaciju oštećenja jetrenog parenhima u cirozi jetre.



## **7. LITERATURA**

1. Abdel-Misih SR, Bloomston M. Liver anatomy. *Surg Clin North Am.* 2010 Aug; 90(4): 643–53.
2. Junqueira LC, Carneiro J, Kelly RO. Basic histology, 13th Edition: Text and Atlas. New York; Sidney: McGraw-Hill Medical; 2013. str. 332-45.
3. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 12. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. 753-808.
4. Damjanov I, Jukić S, Nola M. Patologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. 465-510.
5. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, i sur. Patofiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. 1055-87.
6. Vrhovac B, i sur. Interna medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. str. 721-878.
7. Hiraoka A, Kumada T, Kudo M, Hirooka M, Tsuji K, Itobayashi E, i sur. Albumin-Bilirubin (ALBI) Grade as Part of the Evidence-Based Clinical Practice Guideline for HCC of the Japan Society of Hepatology: A Comparison with the Liver Damage and Child-Pugh Classifications. *Liver Cancer.* 2017;6: 204-15.
8. Chen B, Lin S. Albumin-Bilirubin (ALBI) score at admission predicts possible outcomes in patients with acute-on-chronic liver failure. *Medicine.* 2017 May; 96:24.
9. Chin JL, Pavlides M, Moolla A, Ryan JD. Non-invasive Markers of Liver Fibrosis: Adjuncts or Alternatives to Liver Biopsy? *Front. Pharmacol.* 2016 Jun; 7:159.
10. Tapper EB, Afdhal NH. Vibration-controlled transient elastography: a practical approach to the noninvasive assessment of liver fibrosis. *Curr opin Gastroenterol.* 2015;31:192-8.
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 Dec; 81(12):4112-8.
12. Bavu E, Gennisson JL, Couade M, Bercoff J, Mallet V, Fink 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 Sep; 37(9):1361-73.
13. Xie LT, Yan CH, Zhao QY, He MN, Jiang TA. Quantitative and noninvasive assessment of chronic liver diseases using twodimensional shear wave elastography. *World J Gastroenterol.* 2018 Mar; 24(9): 957-70.
14. Guibal A, Renosi G, Rode A, Scoazec JY, Guillaud O, Chardon L, i sur. Shear wave elastography: An accurate technique to stage liver fibrosis in chronic liver diseases. *Diagn Interv Imaging.* 2016 Jan; 97(1): 91-9.

15. Grgurević I, Bokun T, Mustapić S, Trkulja V, Heinzl R, Banić M, i sur. Real-time two-dimensional shear wave elastography of the liver is a reliable predictor of clinical outcomes and the presence of esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. *Croat Med J.* 2015 Oct; 56(5):470-81.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Procijeniti pouzdanost dvodimenzionalne shear wave elastografije u stvarnom vremenu (RT 2D SWE) kod bolesnika s cirozom jetre u usporedbi s laboratorijskim nalazima.

**Ispitanici i metode:** Provedeno je retrospektivno istraživanje u kojem je uključeno 30 bolesnika, 24 muškarca i 6 žena, koji su zbog dijagnoze ciroze jetre upućeni na mjerenje dvodimenzionalne shear wave elastografije u stvarnom vremenu na Zavod za gastroenterologiju, Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Split, Firule. Tvrdoće jetre mjerene su metodom RT 2D SWE koristeći uređaj Aplio 500 ultrasound system (Toshiba Medical Systems Corporation, Tochigi, Japan), bolesnicima s dokazanom cirozom jetre različite etiologije u kompenziranom i dekompenziranom stanju. Prikupljeni su laboratorijski nalazi svih bolesnika. Nalazi elastografije su kategorizirani u METAVIR skupine po težini oštećenja jetre. Mjerenja su potom uspoređena s kliničkim ALBI, MELD i Child-Pugh zbirovima za procjenu uznapredovalosti jetrene bolesti.

**Rezultati:** Nije utvrđen statistički značajan odnos METAVIR skupina s ALBI zbirom ( $\rho=0,136$ ,  $p=0,491$ ;  $T=7,801$ ,  $p=0,253$ ). Također nije utvrđen značajan odnos METAVIR skupina s MELD zbirom ( $\rho=0,219$ ,  $p=0,253$ ;  $T=40,656$ ,  $p=0,530$ ). Nije utvrđen ni značajan odnos METAVIR skupina s Child-Pugh zbirom ( $\rho=0,150$ ,  $p=0,455$ ;  $T=7,237$ ,  $p=0,299$ ). Utvrđena je negativna korelacija METAVIR skupina i broja trombocita ( $\rho=-0,570$ ,  $p=0,001$ ;  $T=-0,593$ ,  $p=0,001$ ).

**Zaključak:** Na temelju rezultata ovog istraživanja može se zaključiti da je preporučljivo koristiti laboratorijske pretrage zajedno s ultrazvučnom elastografijom za preciznu procjenu uznapredovalosti jetrene bolesti te je svakako potrebno u daljnjim istraživanjima uključiti veći broj bolesnika i izbjeći nedostatke koje smo primijetili u našem istraživanju.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Real-time two-dimensional shear wave elastography reliability assessment in liver cirrhosis diagnostics.

**Objectives:** To assess the reliability of real-time two-dimensional shear wave elastography (RT 2D SWE) in patients with liver cirrhosis and compare it to standard laboratory tests.

**Study design:** Retrospective observational study.

**Patients and methods:** Total of 30 patients were retrospectively enrolled in this study, 24 males and 6 females. All of these patients were referred to University hospital of Split for RT 2D SWE measurement due to liver cirrhosis of different etiology. Liver stiffness was measured by RT 2D SWE method using Aplio 500 ultrasound system (Toshiba Medical Systems Corporation, Tochigi, Japan) on patients with confirmed liver cirrhosis of different etiologies in compensated and decompensated state. Laboratory tests results of all patients were also gathered. Elastography results were categorized by METAVIR staging for liver fibrosis. Said results were compared to ALBI, MELD and Child-Pugh scores for liver cirrhosis staging.

**Results:** There was no correlation between METAVIR stages and ALBI score stages ( $\rho=0.136$ ,  $p=0.491$ ;  $T=7.801$ ,  $p=0.253$ ). No correlation was found between METAVIR stages and MELD score ( $\rho=0.219$ ,  $p=0.253$ ;  $T=40.656$ ,  $p=0.530$ ). No correlation was found between METAVIR stages and Child-Pugh score stages ( $\rho=0.150$ ,  $p=0.455$ ;  $T=7.237$ ,  $p=0.299$ ). Negative correlation was found between METAVIR score stages and blood platelet count ( $\rho=-0.570$ ,  $p=0.001$ ;  $T=-0.593$ ,  $p=0.001$ ).

**Conclusion:** Based on the results of this study, it can be concluded that it is advisable to use standard laboratory tests along with RT 2D SWE for diagnostics and precise assessment of liver cirrhosis stage. Further clinical studies with greater number of patients included should be conducted to assess the reliability of this method and to avoid shortcomings noted in our study.

## **10. ŽIVOTOPIS**



## **OSOBNI PODATCI**

**Ime i prezime:** Filip Šego

**Datum i mjesto rođenja:** 12. travnja 1993. godine, Dubrovnik, Hrvatska

**Državljanstvo:** Hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Gradina 12, 20270 Vela Luka

**Telefon:** +385918947222

**Elektronička pošta:** filip.sego.1@gmail.com

## **OBRAZOVANJE**

2000. – 2008., Osnovna škola Vela Luka, Vela Luka

2008. – 2012., Opća gimnazija Vela Luka, Vela Luka

2012. – 2018., Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

## **ZNANJA I VJEŠTINE**

Izvršno poznavanje engleskog jezika u govoru i pismu.

Osnovno poznavanje njemačkog jezika u govoru i pismu.

Poznavanje rada u MS Office sustavu.

Napredno korištenje pretraživanja interneta.

Stечene izvrsne komunikacijske vještine i vještine u timskom radu pri povremenom radu kao prodavač u trgovini STEU Piccolo i pri radu u Lučkoj upravi Vela Luka u ljeto 2013. godine.

Posjedovanje vozačke dozvole A1, A2, A i B kategorije za motorna vozila i B kategorije za plovila.

Aktivno bavljenje sportom: taekwondo 2008. – 2012. godine, krav maga 2018. godine.

Sviranje gitare i sudjelovanje u javnim nastupima sa GEU Gardelin i Narodnom glazbom Vela Luka 2005. – 2018. godine.