

OMJER BROJA TROMBOCITA I VELIČINE SLEZENE IMA NISKU SPECIFIČNOST U NEINVAZIVNOJ PREDIKCIJI I KARAKTERIZACIJI VARIKOZITETA JEDNJAKA KOD BOLESNIKA S ALKOHOLNOM CIROZOM JETRE

IVICA GRGUREVIĆ^{1,2}, IVANA JUKIĆ², SANDA SOKOL³, MARKO BANIĆ^{1,4}, BRANKO BILIĆ¹,
IVAN GUNJAČA¹, MILAN KUJUNDŽIĆ^{1,2}, MIA RORA⁵ i VLATKO MATIĆ⁵

¹Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinička bolnica Dubrava, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju, ²Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, ³Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinička bolnica Dubrava, Klinika za unutarnje bolesti, Zagreb, ⁴Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Katedra za internu medicinu, Rijeka i ⁵Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Katedra za internu medicinu, Zagreb, Hrvatska

Dijagnoza varikoziteta jednjaka (VJ) postavlja se endoskopskim pregledom što je neugodna metoda koja nosi određeni rizik od komplikacija. Zbog toga se istražuju neinvazivne metode za karakterizaciju VJ. Cilj našeg istraživanja bio je analizirati vrijednost omjera broja trombocita i veličine slezene (OTS) za neinvazivnu karakterizaciju VJ u bolesnika s alkoholnom cirozom jetre (ACJ). U istraživanje je bilo uključeno 117 bolesnika s ACJ (20 žena i 97 muškaraca, prosječne dobi 60,7 godina). Svim bolesnicima učinjen je endoskopski pregled jednjaka, a varikoziteti su kvalificirani kao mali (<5 mm) ili veliki (>5 mm). U svih je bolesnika ultrazvukom izmjeren dulji promjer slezene, te je iz uzorka krvi određen broj trombocita. Izračunat je OTS, te su dobivene vrijednosti komparirane s prisustvom, veličinom i rizikom od krvarenja iz VJ što je definirano endoskopski. Nije nađena značajna razlika u vrijednostima OTS između bolesnika bez VJ i s VJ ($1,341 \pm 0,725$ prema $1,053 \pm 0,636$; $p=0,06$). Vrijednost OTS značajno se razlikuje u bolesnika s malim od onih s velikim VJ ($1,103 \pm 0,689$ prema $0,876 \pm 0,314$; $p<0,05$) uz prijelomnu vrijednost 1,141 (senz. 94,7 %, specif. 38,2 %, AUROC=0,656 uz $p=0,042$). Vrijednost OTS ispod 1,182 upućuje na rizik od krvarenja iz VJ (senz. 91,7 %, specif. 38,5 %, AUROC=0,625, $p=0,035$). Zaključuje se da se u bolesnika s ACJ ne može preporučiti isključivo korištenje OTS za neinvazivnu predikciju postojanja i karakterizaciju VJ zbog njegove relativno niske specifičnosti.

Ključne riječi: ciroza jetre, portalna hipertenzija, varikoziteti jednjaka, broj trombocita, ultrasonografija

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Ivica Grgurević, dr. med.
Zavod za gastroenterologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica Dubrava
Av. Gojka Šuška 6
10 000 Zagreb, Hrvatska
Tel: +385 1 290 2554; faks: + 385 1 290 2550
E-pošta: ivica.grgurevic@zg.htnet.hr

UVOD

Ciroza je završni stadij difuznih bolesti jetre i u kliničkom smislu je sindrom obilježen komplikacijama koje proizlaze iz zatajivanja metaboličko-sintetske i ekskretorne funkcije jetre, razvoja portalne hipertenzije, a također je podloga za nastanak hepatocelularnog karcinoma. Zbog visoke prevalencije koja se prema nekim studijama kreće od 4,5 % do 9,5 % u općoj populaciji (1), teških komplikacija i limitiranih mogućnosti liječenja ciroza je značajan javno-zdravstveni problem i izazov za stručnu i znanstvenu zajednicu.

Jedna od manifestacija ciroze i portalne hipertenzije je razvoj varikoziteta jednjaka. Oni nastaju kao posljedica formiranja kolateralnog portosustavnog krvotoka kojim se krv iz sustava visokog tlaka u veni porti prelijeva u niskotlačni sustavni venski optok (2). Varikoziteti se pojavljuju u cijelom probavnom sustavu a najvažniji su oni u jednjaku i želucu zbog mogućnosti krvarenja koje vitalno ugrožava bolesnike (2, 3). Varikoziteti jednjaka (VJ) prisutni su u gotovo polovici bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze ciroze jetre (3) i s obzirom na endoskopski nalaz dijele se na male (<5 mm u promjeru) i velike (>5 mm u promje-

ru) (4-6). Rizik krvarenja iz VJ ovisi o njihovoj veličini, tj. promjeru, sukladno LaPlaceovom zakonu a u izravnom je proporcionalnom odnosu s tlakom u veni porti (4,6,8). Incidencija krvarenja je 5 % u bolesnika s malim VJ i do 15 % u bolesnika s velikim VJ (7-9). Osim veličine varikoziteta, endoskopski nalaz 'crvenih znakova' na varikozitetima i uznapredovala jetrena bolest (Child-Turcotte-Pugh razred B ili C) pokazatelji su bolesnikovog visokog rizika za krvarenje (2,8). Mortalitet po epizodi krvarenja iznosi 20-30 % i među glavnim je uzrocima smrtnosti u bolesnika s cirozom jetre (6-9).

Zbog svega navedenog nameće se kao imperativ rana detekcija VJ i primjena nekog oblika liječenja ovisno o veličini varikoziteta, prisutnosti rizičnih čimbenika i ranije anamneze krvarenja (6,7). Zlatni standard u detekciji i karakterizaciji VJ je endoskopski pregled, koji bi se u bolesnika s cirozom bez varikoziteta trebao ponavljati svakih 2-3 godine, a bolesnicima s varikozitetima svake 1-2 godine, ovisno o veličini i funkcionalnom stanju jetre (6,10). Međutim, radi se o invazivnoj metodi koja nosi određene rizike zbog čega je relativno slabo prihvaćena od pacijenata, skupa, te ju može izvoditi samo obučeni liječnik endoskopičar. Zbog toga se nameće potreba pronalaženja neinvazivnih metoda za detekciju varikoziteta jednjaka, procjenu njihove veličine i rizika krvarenja. Time bi se smanjio broj dijagnostičkih endoskopija i oslobodili resursi, te povećala dostupnost za terapijske endoskopske intervencije. Do sada je nekoliko studija obradilo ovu tematiku koristeći različite serološke ili slikovne metode, te pregled endokapsulom (11,12). Jedan od jednostavnih pokazatelja je kombinacija slikovne i serološke dijagnostike stavljajući u omjer broj trombocita i veličinu slezene izmjerenu ultrazvukom (13). Omjer broja trombocita i ultrazvučnog dijametra slezene računa se dijeljenjem broja trombocita/mm³ s maksimalnim bipolarnim dijametrom slezene u mm izmjerenim abdominalnim ultrazvukom. Mjerenje bipolarnog dijametra slezene pomoću ultrazvuka je lako izvedivo, neinvazivno, te se rutinski izvodi kod pacijenata s cirozom. Pokazalo se da je navedeni omjer viši u pacijenata bez varikoziteta nego u onih u kojih su varikoziteti prisutni (13,14), no rezultati nisu konzistentni u svim studijama (15-18).

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi može li se u bolesnika s alkoholnom cirozom jetre *omjer broja trombocita i veličine slezene (OTS) koristiti kao neinvazivna metoda za detekciju varikoziteta jednjaka, procjenu njihove veličine i prepoznavanje bolesnika kod kojih postoji rizik od krvarenja.*

METODE RADA

Bolesnici

Retrospektivnom analizom obuhvaćeni su bolesnici s alkoholnom cirozom jetre koji su tijekom razdoblja od 2 godine hospitalizirani u Klinici za unutarnje bolesti KB Dubrava. U svih je bolesnika ciroza jetre bila verificirana ranije tijekom obrade, na temelju nalaza biopsije jetre ili na temelju jasnih kliničkih kriterija o čemu je kod svakog bolesnika postojala medicinska dokumentacija. Klinički kriteriji za postavljanje dijagnoze ciroze jetre bili su sljedeći: 1) anamneza kronične bolesti jetre (svi pacijenti) ± ranije epizode dekompenzirane 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 sljedećih: 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) laboratorijski parametri kompatibilni s jetrenom cirozom (barem dva od sljedećih- omjer AST/ALT >1, povišen bilirubin, produženo PV, sniženi serumski albumini, albuminsko globulinska inverzija) (19). Za kliničko postavljanje dijagnoze ciroze bilo je potrebno zadovoljiti sva 4 navedena klinička kriterija.

Alkoholna etiologija ciroze definirana je temeljem anamnestičkih podataka o konzumiranju više od 60 g alkohola/dan za muškarce i 40 g/dan žene dulje od 10 godina (20). Bolesnici u kojih je kliničkom obradom dokazana druga ili dodatna etiologija bolesti jetre (kronični virusni hepatitis B ili C; nealkoholni steatohepatitis u sklopu metaboličkog sindroma; autoimuni hepatitis; autoimune kolangiopatije (primarna bilijarna ciroza ili primarni sklerozirajući kolangitis); nasljedna hemokromatoza; Wilsonova bolest; kongestija jetre u sklopu desnostranog srčanog popuštanja; maligne bolesti jetre) isključeni su iz istraživanja.

Kod tih je bolesnika učinjena ezofagogastroduodenoskopija (EGD) u endoskopskoj jedinici Zavoda za gastroenterologiju KB Dubrava u cilju otkrivanja varikoziteta jednjaka i njihove veličine. U studiju su uključeni samo oni bolesnici u kojih se na temelju anamnestičkih podataka moglo utvrditi kako barem tjedan dana prije hospitalizacije nije postojao abuzus alkohola, te koji su bili stabilni u trenutku izvođenja EGD pregleda (bez encefalopatije, sepse, hemodinamske nestabilnosti, znakova hepatorenalnog sindroma). Ako je razlog hospitalizacije bila jedna od navedenih komplikacija ciroze bolesnici su bili uključeni tek ako je endoskopski pregled napravljen nakon što se posti-

gla rekompensacija u smislu regresije encefalopatije, eradikacije infekta i postizanja stabilnih vrijednosti tlaka, što odgovara uobičajenom postupniku za endoskopiranje bolesnika s cirozom koji se primjenjuje u našoj endoskopskoj jedinici. Vrijednost trombocita koja je uzimana za izračun omjera bila je prosječna vrijednost iz više mjerenja dobivenih nakon regresije prethodno navedenih komplikacija ciroze, dok se kod bolesnika bez tih komplikacija uzimala prosječna vrijednost trombocita iz svih mjerenja tijekom hospitalizacije. Bolesnici koji su endoskopirani zbog krvarećih varikoziteta jednjaka uključeni su u studiju samo ako se iz medicinske dokumentacije moglo dobiti podatke o vrijednostima trombocita unutar 3 mjeseca prije aktualne epizode krvarenja, jer se vrijednosti trombocita dobivene tijekom aktualne epizode krvarenja nisu smatrale reprezentativnima pa su uzimane ranije vrijednosti koje bi mogle poslužiti za izračun rizika za nastup krvarenja. U studiju nisu uključeni bolesnici kod kojih je već započeta terapija neselektivnim beta-blokatorima, ili je provedena ligacija variksa ili skleroterapija varikoziteta jednjaka ili fundusa želuca.

Endoskopski pregled

Ezofagogastroduodenoskopija je napravljena u bolesnika ujutro na prazan želudac, po standardnom postupku, nakon lokalne anestezije orofarinksa lidokainom u spreju. Veličina varikoziteta klasificirana je tako da su varikoziteti manji od 5 mm bili svrstani u kategoriju malih, a oni koji su bili veći od 5 mm u kategoriju velikih varikoziteta (4). Posebno je analizirano postojanje crvenih znakova na varikozitetima koji su znak visokog portalnog tlaka i rizika od krvarenja.

Ultrazvučni pregled

Ultrazvučni pregled napravljen je u bolesnika u ležećem položaju, ujutro nakon noćnog gladovanja. Pregled je rađen ultrazvučnim uređajem Aloka Prosound $\alpha 10$, konveksnom abdominalnom sondom UST-9130 frekvencijskog opsega 2-6 MHz. Sonda je postavljena u lijevu lateralnu lumbalnu regiju subkostalno ili interkostalno, te je prikazana slezena u uzdužnom presjeku, a potom izmjeren bipolarni promjer (duži promjer, između gornjeg i donjeg pola), koji je izražen u mm.

Biokemijske pretrage krvi

Svakom je bolesniku određivan broj trombocita, i to prosječna vrijednost iz više mjerenja. Omjer broja trombocita i veličine slezene dobiven je uvrštavanjem broja trombocita (izraženog kao broj $\times 10^9$) u brojnik, te veličine slezene (izražene u mm) u nazivnik. Sve vrijednosti su prikazane u tablicama. Također su određivane vrijednosti albumina, bilirubina i protrombin-

skog vremena što je zajedno s procjenom količine ascitesa i jetrene encefalopatije bilo potrebno za izračun Child-Turcotte-Pugh (CTP) stadija ciroze (21).

Statistička analiza

Podatke kontinuiranog tipa koji slijede normalnu razdiobu analizirali smo jednosmjernim testom ANOVA za ispitivanje razlike između više skupina, a u slučaju značajne razlike korišten je Student-Newman-Keulsov test za utvrđivanje razlike između pojedinih skupina. Kategoričke podatke između više skupina analizirali smo Kruskal-Wallisovim testom, a u slučaju značajne razlike korišten je Mann-Whitneyev test za utvrđivanje razlike između pojedinih skupina. Značajnom je smatrana razlika za $P < 0,05$. Za izračun osjetljivosti i specifičnosti prijelomnih vrijednosti za razlikovanje između pojedinih uspoređivanih skupina korištena je ROC analiza.

REZULTATI

Tijekom razdoblja od 24 mjeseca u Klinici je bilo hospitalizirano 132 bolesnika s alkoholnom cirozom jetre. Od navedenog broja u 15 bolesnika nisu bili zadovoljeni svi kriteriji za uključanje u studiju, tako da je konačnom analizom obuhvaćeno 117 bolesnika, od kojih 20 žena i 97 muškaraca. Prosječna dob bolesnika bila je 60,7 godina. Zastupljenost po razredima CTP klasifikacije svih pacijenata uključenih u studiju bila je redom za A, B i C razred 14,6 %, 24,1 % i 61,3 %. Bolesnike smo podijelili u 3 skupine ovisno o postojanju i veličini varikoziteta, a njihove demografske i kliničke karakteristike prikazane su u tablici 1. Od ukupno 117 bolesnika 30 (25,64 %) nije imalo varikozitete jednjaka, male varikozitete imalo je 69 (58,97 %), a velike 18 bolesnika (15,38 %). Od 87 bolesnika s varikozitetima u 23 (26,44 %) postojala je anamneza krvarenja ili znakovi prijetećeg krvarenja, dok preostalih 64 (73,56 %) bolesnika nije u anamnezi navodilo krvarenja niti znakova prijetećeg krvarenja. Iz tablice se vidi da nije bilo značajne razlike u spolnoj zastupljenosti, dok su bolesnici koji su imali velike varikozitete očekivano bili značajno stariji od ostalih bolesnika. Nije bilo značajne razlike u vrijednosti CTP zbroja između skupina, iako se uočava trend porasta te vrijednosti u bolesnika s varikozitetima.

Tablica 1.

Demografske karakteristike bolesnika i klinički stadiji ciroze izraženi numerički kao ukupan zbroj bodova Child-Turcotte-Pugh (CTP) klasifikacije prema kategorijama varikoziteta jednjaka

Kategorija	Bez varikoziteta (N=30)	Mali varikoziteti (N=69)	Veliki varikoziteti (N=18)	p-vrijednost (ANOVA, Kruskal-Wallis)
Muškarci (%)	76,6	84,1	88,8	0,09
Žene (%)	23,4	15,9	11,2	0,08
Dob (godina) (srednja vrijednost±SD)	58±11'	60±9	66±10'	0,04
CTP zbroj (srednja vrijednost±SD)	8±2	9±2	9±1	0,07

* Značajna razlika između prve i treće skupine (Student-Newman-Keulov test p<0,05)

Bolesnici s varikozitetima jednjaka imali su niže vrijednosti trombocita, veću slezenu i niži OTS omjer u odnosu na bolesnike bez varikoziteta, što je prikazano u tablici 2. Iz tablice 2. je vidljivo da se broj trombocita smanjuje usporedo s porastom veličine varikoziteta, no da razlike između skupina nisu statistički značajne. S druge strane, s razvojem varikoziteta i povećanjem njihove veličine bilježi se porast veličine slezene, uz značajnu razliku između skupina (ANOVA p<0,001). Prijelomna vrijednost veličine slezene od 138 mm ima senzitivnost 44,83 % i specifičnost 83,33 % za razlikovanje bolesnika s varikozitetima jednjaka i bez njih (AUROC=0,67, p=0,0018). Također je značajna razlika u veličini slezene između bolesnika s malim varikozitetima naspram onih s velikim varikozitetima, gdje je prijelomna vrijednost 145 mm (senzitivnost 73,7 % i specifičnost 77,9 %, AUROC= 0,764, p<0,0001). Međutim, treba istaknuti da je u 45/117 bolesnika (38,5 %) slezena bila uredne veličine (<120 mm u promjeru) zbog čega je upitno mogu li se dobivene prijelomne vrijednosti veličine slezene uzeti kao dovoljno pouzdan razlikovni kriterij između pojedinih skupina bolesnika s VJ.

U tablici 2. uočljiva je i razlika u omjeru broja trombocita i veličine slezene (OTS) među skupinama (Kruskal-Wallisov test p=0,048). Ovdje možemo uočiti kako je vrijednost OTS to manja što je veličina varikoziteta veća. Statistički značajna razlika dobivena je između bolesnika s malim varikozitetima u usporedbi s onima koji imaju velike varikozitete, te između bolesnika bez varikoziteta i onih s velikim varikozitetima (Mann-Whitneyev test p<0,05). Slijedom toga, ako se bolesnici bez varikoziteta i s malim varikozitetima zajedno usporede s bolesnicima koji imaju velike varikozitete, tada se dobiva značajna razlika u OTS omjeru između tih dviju skupina (p=0,0039, t-test), uz prijelomnu vrijednost 1.372 (senzitiv. 100 %, specifi. 29,6 %, AUROC 0,632, p=0,038) . Daljnjom analizom izraču-

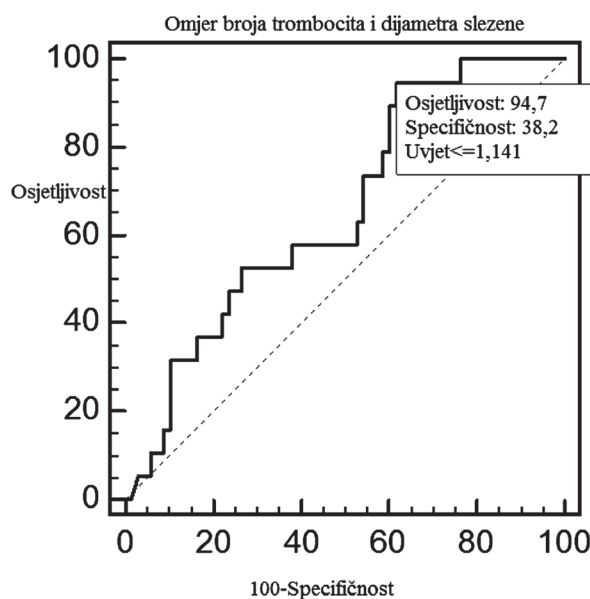
Tablica 2.

Vrijednosti broja trombocita, veličine slezene, te omjera broja trombocita i dijametra slezene za skupine bolesnika: bez varikoziteta, s malim i s velikim varikozitetima jednjaka.

Kategorija	Bez varikoziteta (N=30)	Mali varikoziteti (N=69)	Veliki varikoziteti (N=18)	p- vrijednost
Trombociti (Nx10 ⁹)	154,1±71,83	134,8±73,57	127,6±43,31	0,3
Veličina slezene (mm)	119,4±18,94	128,6±23,95	149,1±19,72	p<0,001*
OTS	1,340±0,725	1,103±0,689	0,876±0,314	0,048**

Vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. OTS=omjer broja trombocita i veličine slezene. *Statistički značajna razlika među svim pojedinim skupinama, **Statistički značajna razlika među prvom i trećom te drugom i trećom skupinom (p<0,05 Mann-Whitneyev test)

nata je i prijelomna vrijednost OTS omjera za razlikovanje malih i velikih VJ koja je iznosila 1,141 (senzitivnost 94,7 %, specifičnost 38,2 %, AUROC=0,656 uz p=0,042 (sl. 1) Međutim, nije bilo značajne razlike u OTS omjeru između bolesnika bez VJ i onih sa varikozitetima bilo koje veličine (1,341±0,725 prema 1,053±0,636; p=0,06).



Sl. 1. ROC analiza omjera broja trombocita i dijametra slezene u bolesnika s malim varikozitetima i kod onih s velikim varikozitetima jednjaka. (Grgurević I i sur, cit. 19)

U daljnjoj analizi svrstali smo bolesnike u dvije skupine ovisno o procijenjenoj težini portalne hipertenzije i riziku krvarenja iz VJ. Bolesnici s anamnezom krvarenja iz VJ ili s crvenim znakovima na varikozitetima svrstani su u skupinu za koju se može smatrati da ima viši stupanj portalne hipertenzije (veći rizik krvarenja), dok su u drugu skupinu svrstani bolesnici bez anamneze krvarenja i bez crvenih znakova na VJ za koje je procijenjeno da imaju manje teški stupanj por-

talne hipertenzije (manji rizik krvarenja). Izračunate su prosječne vrijednosti broja trombocita, veličine slezene i OTS omjera za svaku od ovih skupina što je prikazano u tablici 3.

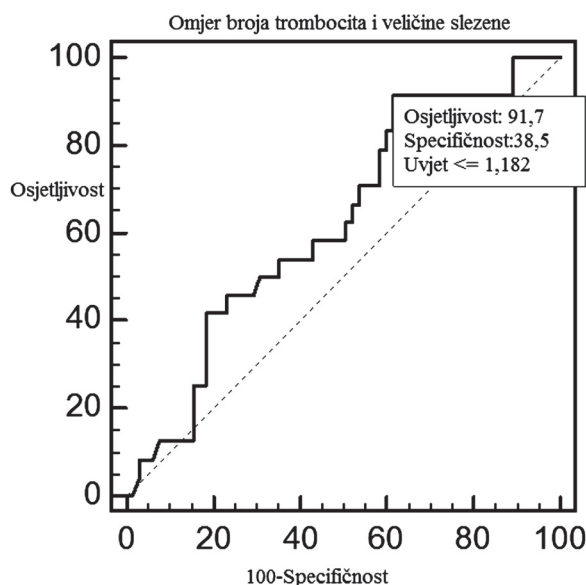
Tablica 3.

Vrijednosti broja trombocita, veličine slezene i omjera broja trombocita i veličine slezene (OTS) za bolesnike s varikozitetima bez krvarenja u anamnezi i bez znakova prijetjećeg krvarenja te za bolesnike s krvarenjem iz varikoziteta u anamnezi ili sa znakovima prijetjećeg krvarenja.

Kategorija	Varikoziteti bez krvarenja i bez znakova prijetjećeg krvarenja (N=64)	Krvareći varikoziteti ili znakovi prijetjećeg krvarenja (N=23)	p-vrijednost (t-test)
Trombociti (Nx10 ⁹)	138,5±72,49	114,5±49,76	0,08
Veličina slezene (mm)	131,7±24,0	134,7±23,45	0,6
OTS	1,111±0,687	0,864±0,381	0,035

Vrijednosti u tablici izražene su kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

Prema tim rezultatima samo se OTS, ali ne broj trombocita niti veličina slezene zasebno, može sa statističkom značajnošću koristiti u diferencijaciji između tih dviju skupina bolesnika. Prijelomna vrijednost za razlikovanje tih skupina bolesnika dobivena ROC analizom iznosi 1,182 (senzitivnost 91,7 %, specifičnost 38,5 %, AUROC =0,625, p=0,0354) (sl. 2) Iz toga proizlazi da vrijednosti manje od 1,182 ukazuju na visoku portalnu hipertenziju i veći rizik od krvarenja iz varikoziteta jednjaka.



Sl. 2. ROC analiza omjera broja trombocita i dijametra slezene (OTS) u bolesnika s visokim rizikom od krvarenja iz varikoziteta jednjaka i onih s nižim rizikom krvarenja. (Grgurević I i sur, cit. 19)

RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da omjer broja trombocita i veličine slezene ima limitiranu vrijednost kao neinvazivni indikator za karakterizaciju težine portalne hipertenzije, tj. postojanja i veličine varikoziteta jednjaka, kao i predviđanje mogućeg krvarenja iz varikoziteta u bolesnika s alkoholnom cirozom jetre.

U sadašnjem trenutku u bolesnika s cirozom nužno je izvoditi endoskopske preglede u cilju detekcije varikoziteta jednjaka temeljem čega se dobivaju značajni prognostički podatci, koji su bitni i za planiranje terapijskih intervencija. Nažalost, endoskopske pretrage nisu ugodne, a postoji i rizik od komplikacija, zbog čega se aktivno traga za drugim neinvazivnim metodama koje bi dovoljno pouzdano i s dovoljnom reproducibilnošću mogle zamijeniti endoskopiju. U tom smislu provedena su brojna istraživanja koja su općenito govoreći bila usmjerena na iznalaženje bioloških pokazatelja (različiti parametri dobiveni analizom uzorka krvi bolesnika) ili pak na fizikalne metode koje se koriste sustavima slikovnog prikaza (11,12). Iako se elastometrijskom analizom tvrdoće jetre pomoću *Fibroscan*-a nalazi dobra povezanost tvrdoće parenhima jetre i portalne hipertenzije, prema nekim studijama ona egzistira samo do vrijednosti od 10 mm Hg, iznad čega se povezanost gubi (22,23). Kako upravo iznad tih vrijednosti portalnog tlaka nastupaju klinički relevantne komplikacije, između ostalog i razvoj varikoziteta jednjaka, ostaje otvoreno pitanje može li se elastometrijski dovoljno pouzdano procijeniti veličinu varikoziteta i rizik od krvarenja.

Prema rezultatima nekih istraživanja vrijednost broja trombocita niža od 88 000/mm³ pokazala se neovisnim faktorom rizika za prisustvo velikih varikoziteta, no ovaj rezultat nije potvrđen u drugim studijama, a treba imati na umu i činjenicu da nizak broj trombocita ne mora nužno biti posljedica portalne hipertenzije (9, 24). Naime, poznato je da alkohol ima supresivno djelovanje za trombocitopoezu, kao i da je u alkoholičara smanjena koncentracija folata u organizmu, pa su vrijednosti trombocita u toj populaciji dodatno snižene za određeni stupanj portalne hipertenzije. U tom svjetlu može se promatrati i naše rezultate koji su provedeni upravo u bolesnika s alkoholnom cirozom i prema kojima se vrijednost trombocita nije pokazala pouzdanom u cilju razlikovanja bolesnika s varikozitetima jednjaka i bez varikoziteta.

Prema rezultatima našeg istraživanja pokazalo se da je i jednostavno određivanje veličine slezene parametar koji se značajno razlikuje između bolesnika s varikozitetima jednjaka i bez varikoziteta, s prijelomnom vrijednosti 138 mm, ali uz nisku osjetljivost od 44,83 % i nešto bolju specifičnost od 83,33 %. Ovdje je potreban

i dodatan oprez s obzirom da je u 38,5% bolesnika s cirozom nađena „normalna“ veličina slezene (<120 mm).

Zanimljiv, inovativan i jednostavan pristup ponudila je skupina autora koji su analizirali vrijednost omjera broja trombocita i veličine slezene povezujući ga s postojanjem i stupnjem varikoziteta jednjaka (13). Ovaj pristup je logičan jer pogoršanjem portalne hipertenzije dolazi do porasta veličine slezene i istodobno smanjenja broja trombocita. Dovođenjem tih vrijednosti u opisani matematički omjer ta se dinamika dodatno naglašava, te su autori pokazali kako prijelomna vrijednost od 0,909 pouzdano razlikuje bolesnike bez varikoziteta od onih s varikozitetima (13,14). Međutim, u kasnijim studijama ovaj rezultat je relativiziran jer nije potvrđena inicijalno navedena visoka pouzdanost, a uočeno je i da postoje razlike u OTS omjeru ovisno o etiologiji ciroze (15-18). U našem istraživanju razlika u vrijednostima OTS omjera između bolesnika bez VJ i onih s VJ bilo koje veličine nije bila statistički značajna. Ovdje treba uočiti i da su srednje vrijednosti OTS omjera između tih dviju skupina bile međusobno znatno bliže u odnosu na vrijednosti publicirane u izvornoj Gianninijevoj studiji. Također OTS vrijednosti kod naših bolesnika bez VJ bile su niže, a kod onih s VJ više u odnosu na navedenu studiju. Moguće objašnjenje za uočene razlike možda proizlazi iz ponešto različite strukture populacije ispitanika, pri čemu je u našem slučaju prevladavala skupina bolesnika s uznapređovalom cirozom u CTP stadiju C, dok su u drugim istraživanjima dominirali bolesnici u stadijima A i B (13, 14). Nadalje, u našoj studiji analizirani su samo bolesnici s alkoholnom cirozom jetre, a već je pokazano kako postoji značajna razlika u prijelomnim vrijednostima OTS omjera između bolesnika s alkoholnom cirozom i onih s primjerice kroničnim hepatitisom C (15). Objašnjenje se može tražiti u različitom utjecaju HCV infekcije i alkohola kako na vrijednost trombocita, tako i na veličinu slezene, što može rezultirati različitim vrijednostima broja trombocita i veličine slezene za isti stupanj portalne hipertenzije između tih dviju etiologija ciroze. Iako smo iz istraživanja isključili bolesnike s neprekinutim potusom do trenutka hospitalizacije i alkoholnim hepatitisom kao uzrokom aktualne epizode dekompenzacije, ovi podatci su se oslanjali na anamnezu i heteroanamnezu te ih uvijek treba uzeti s određenom dozom rezerve. U tom se smislu ne može isključiti izvjesna pogreška kod izračuna vrijednosti trombocita, a koja je mogla nastati zbog toksičnog učinka alkohola, ili pak njegovog ustezanja, na složenu vremensku dinamiku trombocitopoeze i njihove destrukcije. Ova je činjenica vjerojatno limitirajući čimbenik za primjenu OTS omjera u svakodnevnoj praksi u bolesnika s alkoholnom cirozom.

Daljnjom analizom pokazali smo da se OTS omjer značajno razlikuje između bolesnika s velikim VJ naspram svih ostalih bolesnika (bez VJ i s malim VJ) uz prijelomnu vrijednost 1,372 (senzitiv. 100 %, specifičnost 29,6 %) između skupina. Istodobno, nađena je značajna razlika između bolesnika s malim i velikim VJ uz prijelomnu vrijednost OTS omjera 1,141 ispod koje možemo tvrditi s osjetljivošću 94,7 % i specifičnošću 38,2 % kako se radi o prisutnosti velikih varikoziteta. S druge strane, prijelomna vrijednost omjera <1,182 ukazuje u prilog rizika od krvarenja iz varikoziteta sa osjetljivošću 91,7 % i specifičnošću 38,5 %. S obzirom da su zadnje dvije navedene prijelomne vrijednosti OTS blizu jedna drugoj, to indirektno potkrepljuje očekivanu činjenicu kako bolesnici s velikim varikozitetima imaju i veći rizik od krvarenja. U sva tri zadnja slučaja osjetljivost OTS omjera je zadovoljavajuća, no uz slabu specifičnost. Iz toga proizlazi da neovisno o tome za razlikovanje kojih skupina bolesnika s alkoholnom cirozom jetre bi se provodilo OTS testiranje uvijek bi trebalo zbog njegove niske specifičnosti napraviti endoskopski pregled da se isključe bolesnici kod kojih bi se temeljem dobivenih vrijednosti pogrešno kategorizirali varikoziteti jednjaka. U tom slučaju postaje upitna i sama vrijednost i potreba izračuna OTS u bolesnika s alkoholnom cirozom.

Na temelju rezultata ovog istraživanja ne može se preporučiti isključivo korištenje OTS omjera za neinvazivnu predikciju postojanja i karakterizaciju varikoziteta jednjaka zbog njegove relativno niske specifičnosti u bolesnika s alkoholnom cirozom jetre. Ovaj omjer vjerojatno ima značajnije mjesto u neinvazivnoj karakterizaciji težine portalne hipertenzije, tj. varikoziteta jednjaka u drugim etiologijama ciroze jetre. U cilju daljnjeg testiranja vrijednosti OTS omjera u ovoj indikaciji potrebne su daljnje studije, po mogućnosti prospektivnog karaktera, s većim brojem ispitanika. Primjenom dovoljno pouzdanih i reproducibilnih neinvazivnih metoda za karakterizaciju varikoziteta jednjaka bilo bi moguće poboljšati suradljivost pacijenata, smanjiti troškove, te omogućiti bolje praćenje razvoja bolesti, a time i pravodobnu medicinsku intervenciju.

ZAKLJUČAK

Omjer broja trombocita i veličine slezene ne razlikuje se značajno između bolesnika bez varikoziteta i onih s varikozitetima jednjaka. Postoji značajna razlika u vrijednostima OTS omjera između bolesnika s malim i velikim varikozitetima jednjaka, s prijelomnom vrijednošću 1,141 ispod koje se vrijednosti očekuju postojanje velikih varikoziteta. Rizik od krvarenja iz varikoziteta jednjaka povezan je s vrijednostima OTS

omjera ispod 1,182. Međutim, zbog relativno niske specifičnosti prijelomnih vrijednosti OTS omjera za sve naprijed navedene kliničke indikacije, nije moguće preporučiti isključivo korištenje ovog omjera za neinvazivnu predikciju i karakterizaciju varikoziteta jednjaka u bolesnika s alkoholnom cirozom jetre.

LITERATURA

1. Lim YS, Kim WR. The global impact of hepatic fibrosis and end-stage liver disease. *Clin Liver Dis*. 2008; 12: 733-46, vii.
2. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 823-32.
3. Kovalak M, Lake J, Mattek N, Eisen G, Lieberman D, Zaman A. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 828.
4. De Franchis R, Pascal JP, Burroughs AK i sur. Definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. A consensus development workshop. *J Hepatol* 1992; 15: 256-61.
5. Kamath PS. Esophageal variceal bleeding: primary prophylaxis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 90-3.
6. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *AAASLD Practice Guidelines*. *Hepatology* 2007; 27: 922-35.
7. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidencebased approach. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 475-505.
8. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices: a prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988; 319: 983-9.
9. Chalasani N, Imperiale TF, Ismail A. Predictors of large varices in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3285-91.
10. Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G i sur. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology* 1998; 28: 868-80.
11. De Franchis R. Non-invasive (and minimally invasive) diagnosis of oesophageal varices. *J Hepatol* 2008; 49: 520-7.
12. Sebastiani G, Tempesta D, Fattovich G i sur. Prediction of esophageal varices in cirrhosis by simple serum non-invasive markers: Results of a multicenter, large-scale study. *J Hepatol* 2010; 53: 630-8.
13. Giannini E, Botta F, Borro P i sur. Platelet count/spleen diameter ratio: Proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut* 2003;52: 1200-5.
14. Baig WW, Nagaraja MV, Varma M, Prabhu R. Platelet count to spleen diameter ratio for the diagnosis of esophageal varices: Is it feasible? *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 825-8.
15. Sambit Sen, William JH Griffiths. Non-invasive prediction of oesophageal varices in cirrhosis *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2454-5.
16. Schwarzenberger, Meyer T, Golla V, Sahdala NP, Min A. Utilization of Platelet Count Spleen Diameter Ratio in Predicting the Presence of Esophageal Varices in Patients With Cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 146-50.
17. Brotman DJ, O'Brien RG. Infallibility of a normal platelet count/spleen diameter ratio in ruling out oesophageal varices? *Gut* 2004; 53: 1721.
18. Mangone M, Moretti A, Avernini F i sur. Platelet count/spleen diameter ratio for non-invasive diagnosis of oesophageal varices: Is it useful in compensated cirrhosis? *Digest Liver Dis* 2012; 44: 504-7.
19. Grgurevic I, Cikara I, Horvat J i sur. 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; 32: 160-6.
20. O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 14-32.
21. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL i sur. Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 649-54.
22. Castéra L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F i sur. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: Comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol* 2009; 50:59-68.
23. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG i sur. Liver Stiffness Measurement Predicts Severe Portal Hypertension in Patients with HCV-Related Cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 1290-7.
24. Sarangapani A, Shanmugam C, Kalyanasundaram M, Rangachari B, Thangavelu P, Subbarayan JK. Noninvasive prediction of large esophageal varices in chronic liver disease patients. *Saudi J Gastroenterol* 2010; 16: 38-42.

SUMMARY

LOW SPECIFICITY OF PLATELET TO SPLEEN RATIO FOR NONINVASIVE PREDICTION AND CHARACTERIZATION OF ESOPHAGEAL VARICES IN PATIENTS WITH ALCOHOLIC LIVER CIRRHOSIS

I. GRGUREVIĆ^{1,2}, I. JUKIĆ², S. SOKOL³, M. BANIĆ^{1,4}, B. BILIĆ¹, I. GUNJAČA¹,
M. KUJUNDŽIĆ^{1,2}, M. RORA⁵ and V. MATIĆ⁵

¹University of Zagreb School of Medicine, Dubrava University Hospital, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, Zagreb; ²University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry; ³University of Zagreb School of Medicine, Dubrava University Hospital, Department of Internal Medicine, Zagreb; ⁴University of Rijeka School of Medicine, Rijeka and ⁵University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

Diagnosis of esophageal varices (EV) is based upon endoscopic examination, which is a rather unpleasant method that carries a certain risk of complications. For that reason, efforts have been made to develop noninvasive methods for characterization of EV. The aim of this study was to explore the value of platelet count to spleen size ratio (PSR) for noninvasive prediction and characterization of EV in patients with alcoholic liver cirrhosis (ALC). One hundred and seventeen patients (20 females and 97 males, mean age 60.7) with ALC were included in our research. All patients underwent endoscopic examination upon which the EV were classified as small (<5 mm), large (>5 mm), or absent. Spleen size (bipolar diameter in mm) was assessed by ultrasound. Platelet count to spleen diameter ratio was calculated and the values obtained were compared to the presence, size and risk of bleeding from EV as defined by endoscopy. No significant difference in PSR could be found between patients without and with EV (1.341 ± 0.725 vs. 1.053 ± 0.636 , respectively; $p=0.06$). The PSR was significantly different between the patients with small and large EV (1.103 ± 0.689 vs. 0.876 ± 0.314 ; $p<0.05$) with a cut-off value of 1.141 (sensitivity 94.7%, specificity 38.2%, AUROC=0.656; $p=0.042$). The value of PSR below 1.182 pointed to patients at risk from variceal bleeding with 91.7% sensitivity and 38.5% specificity (AUROC =0.625, $p=0.035$). Based on our results, it is not possible to recommend the use of PSR as the exclusive noninvasive indicator for the presence, size and bleeding risk from EV due to its low specificity for these categories in patients with ALC.

Key words: liver cirrhosis, portal hypertension, esophageal varices, platelet count, ultrasonography