

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tijana M. Glišić

**NEINVAZIVNO ISPITIVANJE ARTERIJSKE
SPLANHNIČNE CIRKULACIJE U CIROZI
JETRE: POVEZANOST SA SERUMSKIM
AZOT MONOKSIDOM (NO) I
AMONIJAKOM**

doktorska disertacija

Beograd, 2015

**UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE**

Tijana M. Glišić

**NONINVASIVE RESEARCH OF ARTERIAL
SPLANCHNIC CIRCULATION IN LIVER
CIRRHOSIS: CORRELATION WITH SERUM
NITRIC OXIDE (NO) AND AMMONIA**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2015

MENTOR

Prof. dr Mirjana Perišić, profesor na Katedri Interne medicine Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu

KOMENTOR

Prof. dr Vladimir Jurišić, profesor na Katedri za patološku fiziologiju Fakulteta medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu

ČLANOVI KOMISIJE:

- 1. Prof. dr Miodrag Krstić**, profesor na Katedri Interne medicine Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu
- 2. Prof. dr Goran Janković**, profesor na Katedri Interne medicine Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu
- 3. Prof. dr Dragomir Damjanov**, profesor na Katedri Interne medicine Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Novom Sadu

DATUM ODBRANE _____

NEINVAZIVNO ISPITIVANJE ARTERIJSKE SPLANHNIČNE CIRKULACIJE U CIROZI JETRE: POVEZANOST SA SERUMSKIM AZOT MONOKSIDOM (NO) I AMONIJAKOM

Tijana Glišić

REZIME

Hiperdinamski splanhnični i sistemski protok krvi je tipičan za bolesnike sa cirozom jetre. Kombinacija arterijske vazodilatacije i povećanog intravaskularnog volumena je neophodna za potpuno ispoljavanje hiperdinamskog cirkulatornog stanja. Ciroza jetre je udružena sa perifernom vazodilatacijom koja je posledica efekata sistemskih vazodilatatornih supstanci, zbog čega je ciroza jetre sistemska bolest. Mnoge vazoaktivne supstance učestvuju u nastanku portne hipertenzije. Među njima, azot-monoksid (NO) je ključni medijator koji, paradoksalno, reguliše sinusoidnu (intrahepatičku) i sistemsku/splanhničnu cirkulaciju.

Osnovni ciljevi ove doktorske disertacije bili su:

1. Merenje nivoa azotnih produkata metabolizma, kao potentnih vazo-aktivnih medijatora: serumskog azot-monoksida (NO) i serumskog amonijaka (NH₃) kod bolesnika sa cirozom jetre i zdravih kontrola.

2. Pokazati promene NO i NH₃ u odnosu na kliničke parametre kod bolesnika sa cirozom jetre.

3. Poređenje vrednosti serumskog NO i NH₃ sa podacima izmerenih protoka krvi u visceralnim krvnim sudovima jetre, bubrega, slezine i creva kod bolesnika sa cirozom jetre u poređenju sa zdravim kontrolama (ultrasonografska merenja takođe uključuju merenje dijametra krvnih sudova, brzine protoka krvi i zapreminski protok).

Učesnike ove prospektivne studije činilo je 70 pacijenata sa prethodno dijagnostikovanom cirozom jetre, sa i bez ascitesa, koji su lečeni u Urgentnom centru KCS, na Klinici za gastroenterologiju i hepatologiju KCS i ambulantno u Hepatološkoj ambulanti Klinike za gastroenterologiju i hepatologiju KCS. Vazodilatatorni fenomen se ispitivao na osnovu merenja lumena i protoka u splanhničnim arterijama (a.hepatica, a.lienalis, a.renalis, a.mesenterica superior) metodom ultrasonografije i kolor Doppler tehnikom. Kod svih pacijenata su bila urađena neinvazivna ispitivanja koja su obuhvatala: merenje nivoa NO i NH₃ u serumu bolesnika sa cirozom jetre.

Zaključci ove doktorske disertacije bili su:

1. Vrednost NO je rasla sa porastom stadijuma ciroze (Child-Pugh skor) i sa prisustvom ascitesa.

2. Serumski NH₃ je bio značajno povećan kod bolesnika sa cirozom, uz velike varijacije. NH₃ je rastao sa vrednostima Child-Pugh skora. NH₃ je značajno pozitivno korelisao sa vrednostima MELD skora, a to ukazuje na disfunkciju i jetre i bubrega.

3. Postoji specifičnost hemodinamike u renalnim arterijama u odnosu na ostale ispitivane arterije, ali i u odnosu leve prema desnoj renalnoj arteriji, kao i specifičnost korelacija sa NO i NH₃.

4. Hemodinamika u jetri bolesnika sa cirozom jetre je kompleksna i pokazuje specifičnosti kako u arterijskom, tako i u venskom protoku krvi.

5. Specifičnost hemodinamike u slezini kod bolesnika sa cirozom jetre postoji i u arterijskom i venskom protoku krvi.

6. U gornjoj mezenteričnoj arteriji protoci su pokazali da postoji vazokonstrikcija.

7. Visoki rezistivni indeksi u renalnim arterijama, hepatičkoj, slezinskoj arteriji i gornjoj mezenteričnoj arteriji su značajni pokazatelji promena u splahnhičnoj hemodinamici u portnoj hipertenziji kod bolesnika sa cirozom. Oni su u specifičnim korelacijama sa serumskim NO i NH₃, što ukazuje na različite vazoaktivne efekte ovih medijatora u različitim delovima splahnhičnog krvotoka.

KLJUČNE REČI: ciroza jetre, azot-monoksid, amonijak, arterijska splahnhična cirkulacija

NONINVASIVE RESEARCH OF ARTERIAL SPLANCHNIC CIRCULATION IN LIVER CIRRHOSIS: CORRELATION WITH SERUM NITRIC OXIDE (NO) AND AMMONIA

Tijana Glišić

ABSTRACT

Hyperdynamic splanchnic and systemic blood flow is typical for patients with liver cirrhosis. The combination of arterial vasodilation and increased intravascular volume is necessary for full expression of hiperdynamic circulatory condition. Cirrhosis is associated with peripheral vasodilatation resulting from the effects of systemic vasodilator substances, causing liver cirrhosis systemic disease. Many vasoactive substances are involved in the formation of portal hypertension. Among them, nitric oxide (NO) is a key mediator who, paradoxically, regulated sinusoidal (intrahepatic) and system / splanchnic circulation.

The main goals of this doctoral dissertation were:

1. Measurement of nitrogen metabolism products, as potent vasoactive mediators: including nitric oxide (NO) and ammonia (NH₃) in serum of healthy controls and patients with liver cirrhosis.
2. Comparison of NO and NH₃ with clinical data of patients with liver cirrhosis.
3. Comparison of serum values of NO and NH₃ with flow data measured in visceral blood vessels of the liver, spleen, kidney and intestine in patients with liver cirrhosis compared with healthy controls (ultrasonographic measurement include also diameters, blood flow velocity and volume flow measurement).

The participants of this prospective study consisted of 70 patients previously diagnosed with cirrhosis of the liver, with and without ascites, which are treated in the Emergency Center of the Clinical Center of Serbia, in the Clinic of Gastroenterology and Hepatology, Clinical Center of Serbia and outpatient clinic in Hepatology policlinic of Clinic for Gastroenterology and Hepatology, Clinical Center of Serbia. Vasodilatory phenomenon was examined on the basis of measurements of lumen and flow in the splanchnic arteries (a.hepatica, a.lienalis, a.renalis, a.mesenterica superior) method of ultrasonography and color Doppler technique. All patients were performed non-invasive tests that included: measuring the levels of NO and NH₃ concentrations in patients with liver cirrhosis.

The conclusions of this doctoral dissertation was:

1. The value of NO increased with the increase of liver cirrhosis (Child-Pugh score), and the presence of ascites.

2. Serum NH₃ is significantly increased in patients with liver cirrhosis, with large variations. NH₃ is growing with the values Child-Pugh score, and is significantly positively correlated with the values of the MELD score, which indicates that the dysfunction of the liver and kidneys.

3. There are specific hemodynamics in renal arteries in comparison to other tested arteries, but also in relation to the left to right renal artery, as well as specific correlation with NO and NH₃.

4. Hemodynamics in patients with liver cirrhosis is complex and shows features in the arterial and in venous blood flow.

5. Specificity of hemodynamics in the spleen in patients with cirrhosis of the liver exists in arterial and venous blood flow.

6. In the superior mesenteric artery blood flows have shown that there is a vasoconstriction.

7. High resistive indices in the renal artery, hepatic, spleen artery and the superior mesenteric artery are important indicators of changes in splanchnic hemodynamics in portal hypertension in patients with cirrhosis. They are in specific correlations with serum NO and NH₃, which points to different vasoactive effects of these mediators in different parts of the circulatory splanchnic system.

Keywords: liver cirrhosis, nitric-oxide, ammonia, arterial splanchnic circulation

SADRŽAJ

UVOD	1
Definicija i klasifikacija ciroze jetre	1
Krvni sudovi jetre	4
Portna hipertenzija	4
Kolaterale u portnoj hipertenziji	6
Intrahepatički vaskularni otpor	8
Hiperdinamski protok u cirozi jetre	8
Periferna arterijska vazodilatacija	8
Uloga vaskularnog azot-monoksida (NO) u cirozi jetre	8
Regulacija intrahepatičke endotelne sintetaze (ENOS) u cirozi jetre	9
Uloga NO/NOS u regulisanju splahnhičnog protoka krvi	9
Vaskularni endotel u cirozi jetre	10
Azot monoksid (NO) KAO medijator hemodinamskih abnormalnosti i retencije soli i vode u cirozi jetre	10
Amonijak (NH ₃)	11
Uloga bubrega u homeostazi amonijaka	11
HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA	12
CILJEVI ISTRAŽIVANJA	12
MATERIJAL I METODOLOGIJA RADA	13
REZULTATI	17
DISKUSIJA	101
ZAKLJUČCI	111
LITERATURA	114

UVOD

Brojna naučna i klinička istraživanja doprinela su boljem razumevanju složenosti prirode i toka hiperdinamske cirkulacije i periferne vazodilatacije kod bolesnika sa cirozom jetre. U poslednjih 50 godina napravljen je značajan napredak u razumevanju mehanizma hiperdinamskog cirkulatornog sindroma, koristeći eksperimentalne modele kao bazu.

Osnovna hemodinamska abnormalnost kod bolesnika sa cirozom jetre je prisustvo portne hipertenzije koja vodi porastu intrahepatičkog vaskularnog otpora i razvoju naglašene periferne i splanhične vazodilatacije, a ona je izvor mnogih kliničkih problema udruženih sa hroničnim oštećenjem jetre, kao što su retencija vode i soli, ascites i bubrežno oštećenje. Koristeći eksperimentalne modele, većina studija pokazala je da ciroza indukuje *in vivo* smanjen odgovor na nekoliko različitih tipova vazokonstriktora, i da je ova vaskularna promena takođe prisutna i *ex vivo*.

Najznačajniji neinvazivni modalitet u dijagnostici ciroze jetre predstavlja Doppler ultrazvuk koji se koristi za procenu različitih hemodinamskih parametara splanhične cirkulacije kod pacijenata sa portnom hipertenzijom, i koji može reflektovati rane hemodinamske promene kod ovih bolesnika.

Hiperdinamski protok je najverovatnije inicirana arterijskom vazodilatacijom koja vodi razvoju centralne hipovolemije, retenciji soli i porastu intravaskularnog volumena. Arterijska vazodilatacija je regulisana kompleksnom interreakcijom različitih vazodilatatornih molekula i faktora koji podstiču proizvodnju tih istih vazodilatatora.

DEFINICIJA I KLASIFIKACIJA CIROZE JETRE

Ciroza jetre se definiše kao hronični difuzni proces koji karakterišu fibroza i konverzija normalne jetrene arhitekture u regenerativne noduse kojima nedostaje lobularna organizacija², uz destrukciju vaskularne mreže, što dovodi do portne hipertenzije.

U razvijenim zemljama ciroza jetre je četvrti najčešći uzrok prevremene smrti kod odraslih. Bolesnici u C stadijumu ciroze po Child-Pugh skorom imaju dvogodišnju stopu preživljavanja od 20%, a bolesnici sa dekompenzovanom cirozom jetre imaju šestogodišnju stopu preživljavanja 12%. Pri svakoj epizodi krvarenja stopa mortaliteta je oko 35%, a recidiv krvarenja se u roku od godinu dana javlja u više od 50% bolesnika koji su već krvarili.

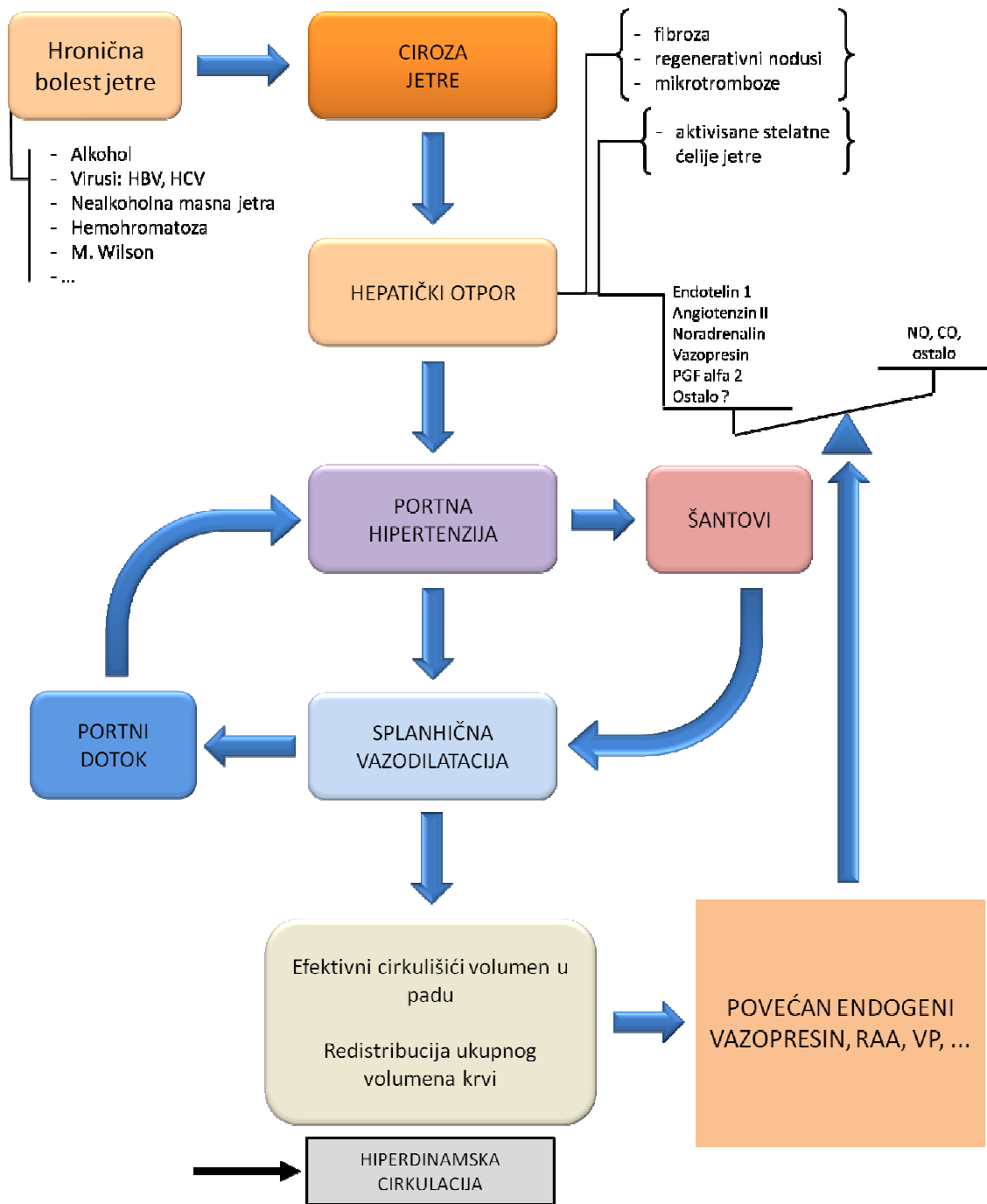
Etiološki činioci ciroze jetre su: alkohol, hepatotropni virusi (B, C, D), metaboličke bolesti (genetska hemohromatoza, Wilsonova bolest, deficit α -1 antitripsina, cistična fibroza, galaktozemije, glikogenoze, nasledne tirozinemije), autoimune bolesti (autoimuni hepatitis, primarna bilijarna ciroza jetre, primarni sklerozirajući holangitis – autoimuni holangitis, autoimuni overlap sindromi), ekstrahepatička bilijarna opstrukcija, dečje bilijarne bolesti, lekovi (amjodaron, metotreksat), ostalo (nealkoholni steatohepatitis, sarkoidoza, hipervitainoza A, jejunoilealni by pass, ekstremna gojaznost), kriptogena ciroza.

Morfološki oblici ciroze jetre su: mikronodulusni, makronodulusni i mešoviti.

Patofiziologija: Osnovne patofiziološke posledice anatomskih promena u jetri su portna hipertenzija i hepatocelularna insuficijencija. Osnovne hemodinamske abnormalnosti su povećan intrahepatički vaskularni otpor, periferna i splanhnična vazodilatacija, koje dovode do retencije vode i soli, ascitesa i bubrežnog oštećenja (shema 1).

Hiperdinamska cirkulacija i splanhnična vazodilatacija dovode do porasta intravaskularnog volumena. Arterijska vazodilatacija je regulisana kompleksnom interreakcijom različitih faktora. Splanhnični protok krvi je povećan, a periferni protok smanjen.

Fibroza u jetri značajno povećava hepatički otpor i smanjuje portni protok ka jetri, pa portna krv odlazi u sistemsku cirkulaciju preko porto-sistemskih kolaterala. Kapilarizacija sinusoida u cirotičnoj jetri (fenestrirani endotel transformiše se u kontinuirani) smanjuje permeabilnost i transfer kiseonika, albumina, makromolekula i raznih metabolita.



Schema 1 – Patofiziologija portne hipertenzije

KRVNI SUDOVI JETRE

Arterije

Hepatička arterija snabdeva jetru oksigenisanom krvlju, hormonima i drugim metabolitima. Oko 30% krvi u jetru stiže preko hepatičke arterije, a 70% preko portne vene. Arteria hepatica je grana celijačnog trunkusa, čije grane u jetri prate grane portne vene. Grane hepatičke arterije su grane koje ulaze u sinusoidne prostore, peribilijarni vaskularni pleksus (PBP), terminalne grane hepatičke arterije koje se otvaraju u periportne prostore (Space of Mall), gde su u bliskom kontaktu sa terminalnim granama portne vene.

Portna vena

Portna vena se formira spajanjem gornje mezenterične vene i slezinske vene, ulazi u jetru kroz portu hepatis i deli se u dve grane, po jednu za svaki režanj jetre. Vena porte je bez valvula. Segmentno se deli u jetri, prateći grane hepatičke arterije. Zapreminski protok u portnoj veni iznosi oko 1500 ml/min, a portni pritisak 7 mmHg. Jetru snabdeva sa 70% krvi.

PORTNA HIPERTENZIJA

Portna hipertenzija (PH) je hemodinamski poremećaj u cirozi jetre u kome postoji porast portnog pritiska iznad 10 mmHg sa promenama u splanhničnoj i sistemsnoj cirkulaciji, pre svega zbog porasta intrahepatičkog vaskularnog otpora.

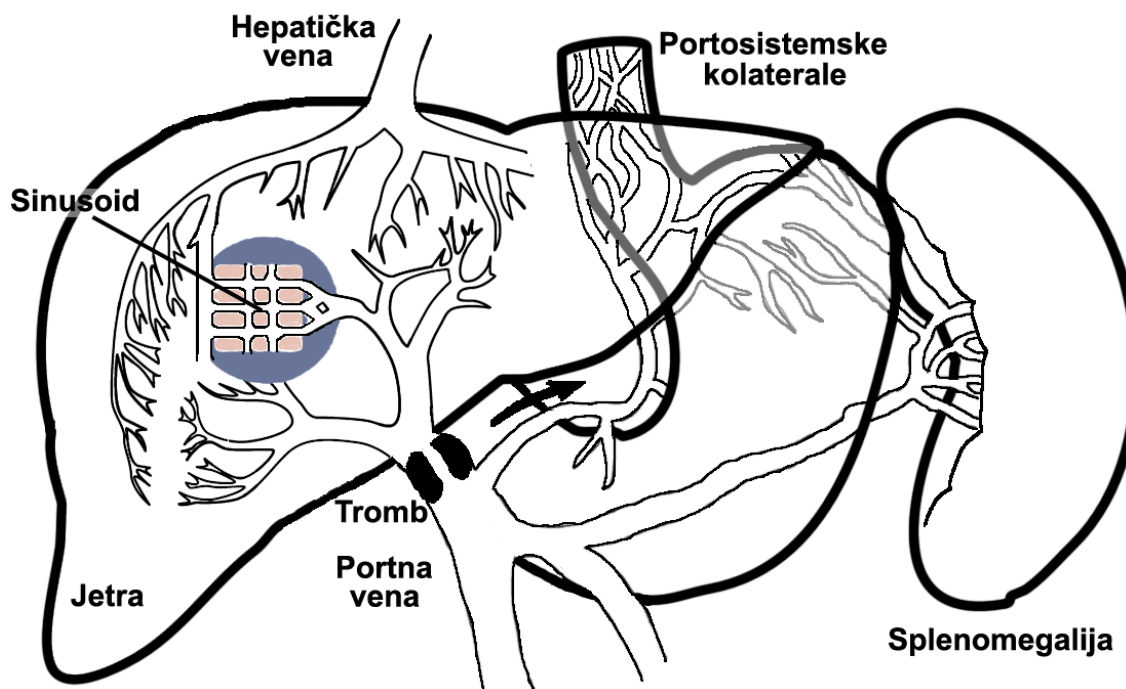
Klasifikacija portne hipertenzije

1. **Prehepatička PH**, slika 1: tromboza portne vene, tromboza lijenalne vene, splanhnička arterio-venska fistula i dr., praćene splenomegalijom

2. **Intrahepatička PH**, slika 2:

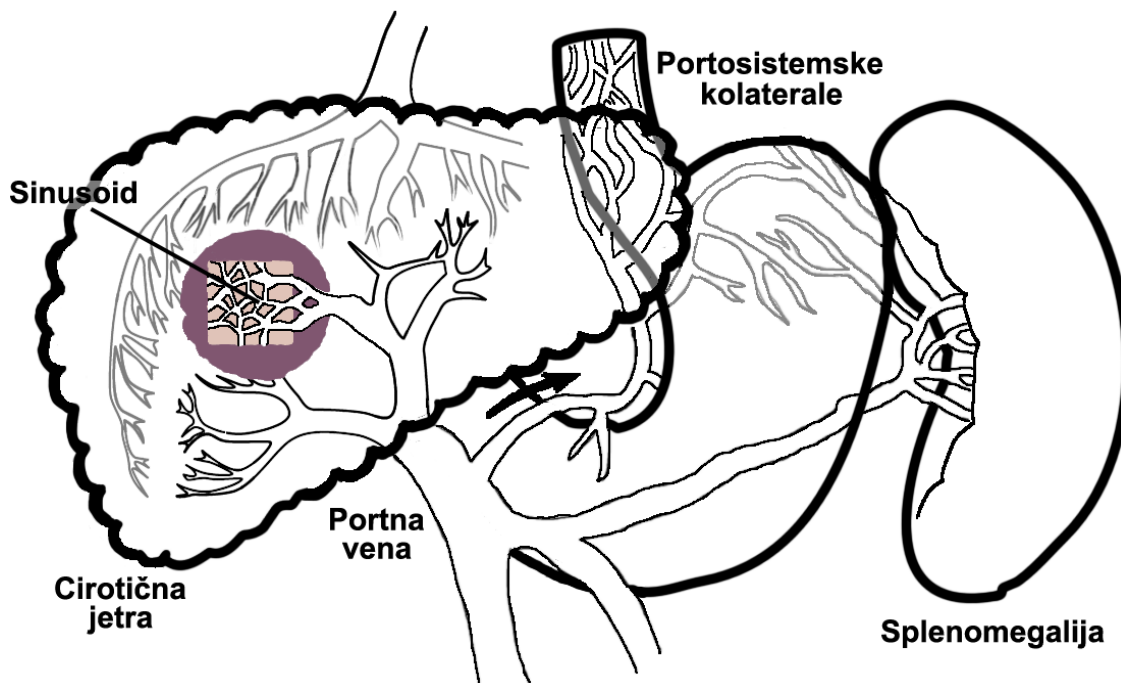
- a) presinusoidna (infiltracija portne zone, toksični agensi, hepatoportne skleroza),
- b) sinusoidna (alkoholna ciroza jetre, različite nesinusoidne ciroze),
- c) postsinusoidna (necirogeni nodusi, venookluzivna bolest);

3. **Posthepatička PH**, slika 3: opstrukcija hepatičkih vena, opstrukcija donje šuplje vene, oboljenja srca.



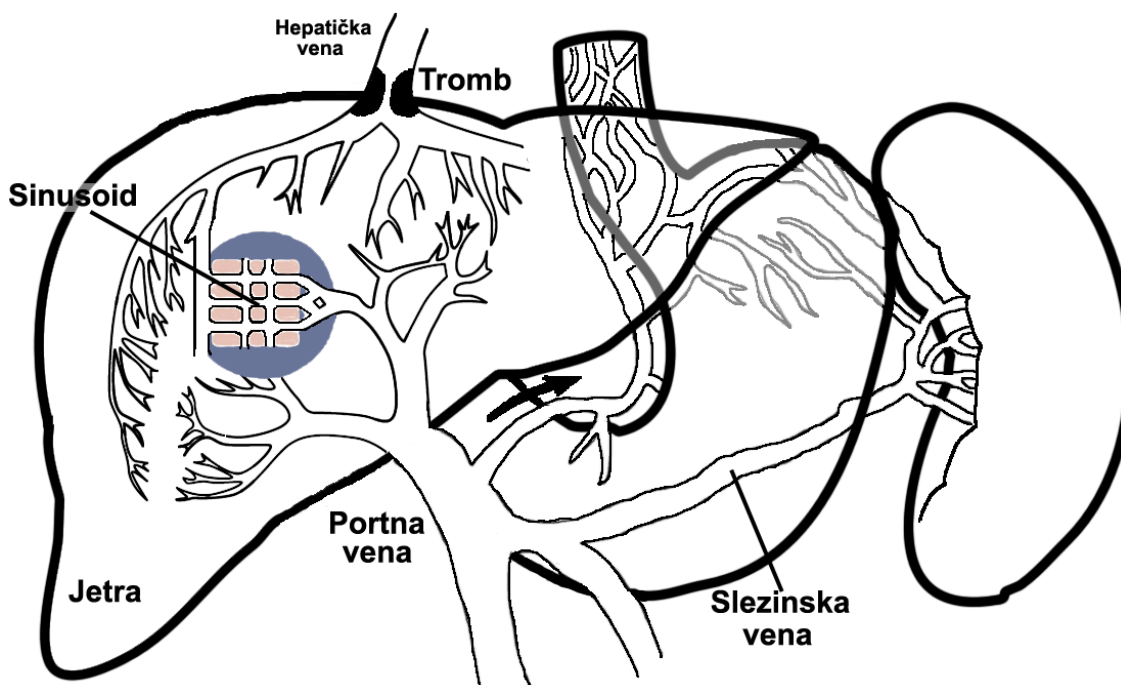
Slika 1 . Pre-hepatička portna hipertenzija

(Udžbenik Interne medicine, uz dozvolu autora Prof. M.Perišić, u štampi)



Slika 2 - Intrahepatička portna hipertenzija

(Udžbenik Interne medicine, uz dozvolu autora Prof. M.Perišić, u štampi)



Slika 3 - Post-hepatička portna hipertenzija

(Udžbenik Interne medicine, uz dozvolu autora Prof. M.Perišić, u štampi)

KOLATERALE U PORTNOJ HIPERTENZIJI

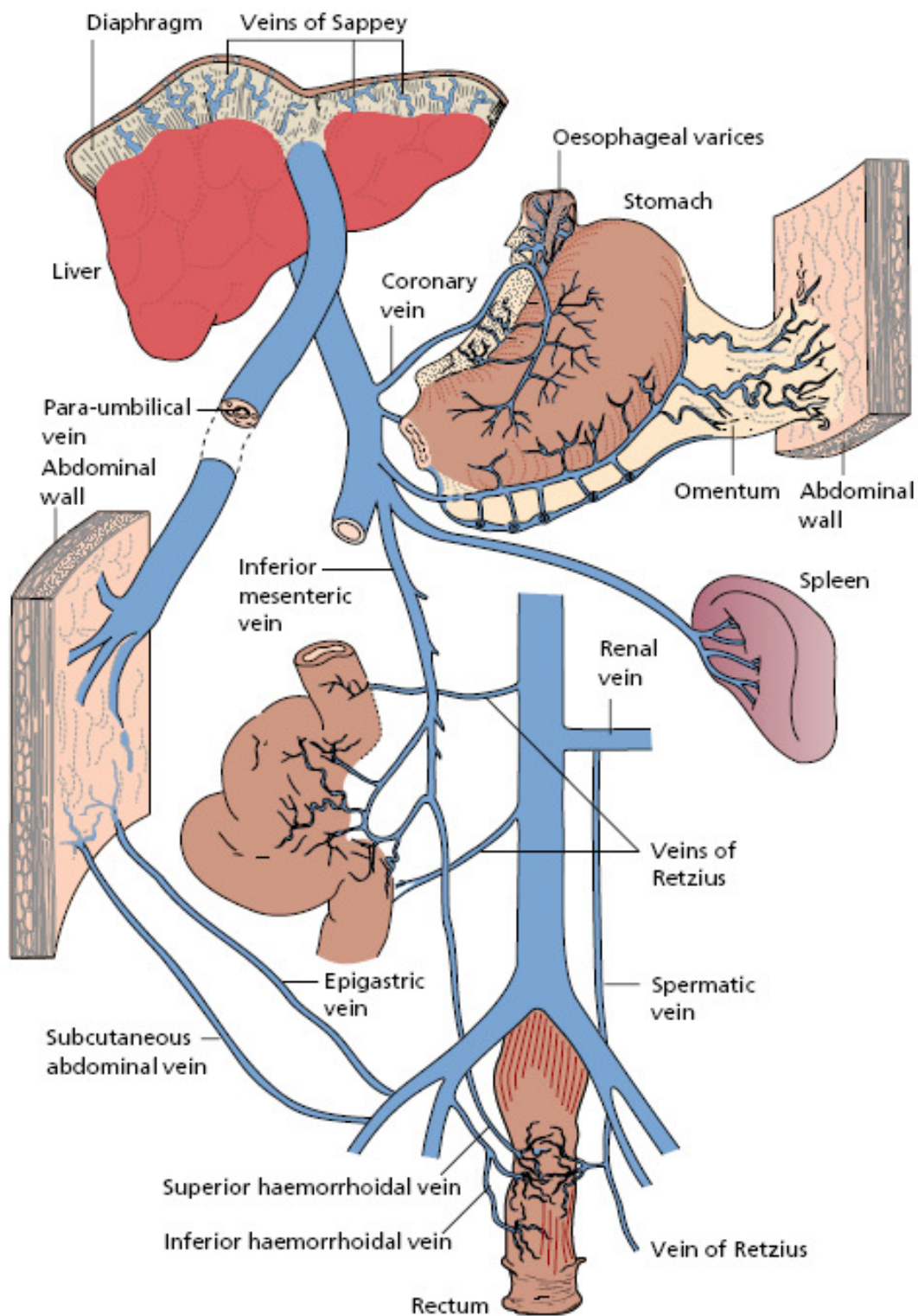
Portna hipertenzija u cirozi jetre je udružena sa ekstenzivnim porto-sistemskim kolateralama, kao i sistemskim manifestacijama, kao što su: hepatopulmonalni sindrom, hepatorenalni sindrom, hepatocerebralni sindrom, porto-pulmonalna hipertenzija, kardiorrenalni sindrom. Progresivno kolateralno šantovanje vodi redukciji portnog protoka u jetri praveći fenomen „krađe“ koja je izraženija u odmakloj cirozi gde protok u portnoj veni može biti reverzan. Vaskularno remodelovanje se javlja u porto-sistemskom basenu i omogućava derivaciju krvi preko kolaterala, slika 4.

Postoje tri glavne grupe kolaterala:

I grupa – na mestu gde se graniče protektivni i apsorbivni epitel: na kardiji želuca i u anusu;

II grupa – u falciformnom ligamentu kroz paraumbilikalne vene;

III grupa – na mestu gde su abdominalni organi u kontaktu sa retroperitonealnim tkivom ili su adherentni sa zidom abdomena. Ove kolaterale idu od jetre ka dijafragmi i u splenorenalni ligament i omentum.



Slika 4 – Porto-sistemske kolaterale u cirozi jetre (izvor: Burroughs 2011)
 (Izvor sajt: http://www.gastrohep.com/ebooks/9781405134897_4_009.pdf)

INTRAHEPATIČKI VASKULARNI OTPOR

Intrahepatički vaskularni otpor je povećan u portnoj hipertenziji pod uticajem brojnih vazoaktivnih supstanci, kao što su azot-monoksid NO kao vazodilatator, endotelin ET kao vazokonstriktor i druge. One deluju na ćelije jetre koje imaju kontraktilne sposobnosti:

- vaskularne glatke mišićne ćelije, koje okružuju grane portne vene
- hepatičke stelatne ćelije smeštene u sinusoidima jetre.

HIPERDINAMSKI PROTOK U CIROZI JETRE

Hiperdinamski splanhnični i sistemski protok krvi je tipičan za bolesnike sa cirozom jetre.

Hiperdinamski protok je najverovatnije iniciran arterijskom vazodilatacijom koja vodi ka retenciji soli i porastu intravaskularnog volumena. Kombinacija arterijske vazodilatacije i povećanog intravaskularnog volumena je neophodna za potpuno ispoljavanje hiperdinamskog cirkulatornog stanja.

PERIFERNA ARTERIJSKA VAZODILATACIJA

Splanhnična vazodilatacija je verovatno najznačajniji fenomen u razvoju hiperdinamske cirkulacije. Ogromno povećanje volumena krvi u portnom vaskularnom koritu uzrokuje porast portnog pritiska.

Ciroza jetre je udružena sa perifernom vazodilatacijom koja je posledica efekata sistemskih vazodilatatornih supstanci, zbog toga je ciroza jetre sistemska bolest i često je komplikovana multiorganskom disfunkcijom (MOFS). Sa vaskularno-biološkog aspekta, arterijska vazodilatacija u arterijskoj sistemskoj i splanhničnoj cirkulaciji je jedinstven fenomen

ULOGA VASKULARNOG AZOT-MONOKSIDA (NO) U CIROZI JETRE

Azot monoksid (nitro-oksidi, NO) je molekul koji slobodno difunduje kroz ćelijske membrane i može imati autokrine i parakrine efekte. To je kratkoživeći molekul sa poluživotom od 3-5 sekundi koga absorbuju proteini koji sadrže hem iz okolne cirkulacije, a koga produkuje enzim nitro-oksidi sintetaza (NOS) u reakciji koja konvertuje aminokiselinu L-arginin i kiseonik u citrulin i NO. Postoje tri izoforme ovog enzima: neuronska NOS (nNOS), indukujuća NOS (iNOS) i endotelna NOS (eNOS). U stanju mirovanja, eNOS je

dominantna izoforma koja se ekspresuje u endotelnim ćelijama gde kontinuirano proizvodi NO, čak i u malim količinama, kao odgovor na fizičke faktore (stres) ili hemijske medijatore i uključena je u održavanje sinusoidnog tonusa i protoka.

NO proizveden u sinusoidnim endotelnim ćelijama jetre deluje na okolne stelatne ćelije, delimično preko aktivacije solubilne guanil ciklaze (sGC) dovodeći do relaksacije stelatnih ćelija, što doprinosi hepatičkoj vaskularnoj dilataciji. Molekul NO ima veliki difuzijski potencijal i zato slobodno prolazi kroz ćelijske membrane. Vazodilatacija nastala dejstvom NO zahteva sintezu sekundarnog mesendžera, cikličnog GMP (cGMP), koji deluje preko protein kinaza.

REGULACIJA INTRAHEPATIČKE ENDOTELNE SINTETAZE (ENOS) U CIROZI JETRE

Mnoge vazoaktivne supstance učestvuju u nastanku portne hipertenzije. Među njima, azot-monoksid (NO) je ključni medijator koji, paradoksalno, reguliše sinusoidnu (intrahepatičku) i sistemsku/splanhničnu cirkulaciju.

Još 1991.god. Vallance i Moncada su sugerisali da porast vaskularne produkcije azot monoksida (NO) kao potentnog vazodilatatora može objasniti arterijsku vazodilataciju i hiperdinamsku cirkulaciju uočenu u cirozi. Od tada, mnoge studije su pokazale povećanu sintezu NO u endotelu arterija i u eksperimentalnoj i u humanoj cirozi jetre, koja dovodi do sistemske hiperdinamske cirkulacije. Uloga NO u modulaciji intrahepatičkog vaskularnog otpora je dobro dokumentovana u literaturi (Liang i sar 2013).

Intrahepatički shear-stres endotela arterija je ključni medijator sinusoidne endotelne disfunkcije i oštećenja eNOS/NO ekspresije. Gracia i sar. uočili su da je povećan intrahepatički shear-stres udružen sa redukovanom sintezom NO.

ULOGA NO/NOS U REGULISANJU SPLANHNIČNOG PROTOKA KRVI

Povećano oslobađanje NO od strane endotela arteriae mesentericae superior (AMS) javlja se pre razvoja hiperdinamske splanhnične cirkulacije. Povećan splanhnični iNOS pojavljuje se i perzistira u rezidualnim makrofagima AMS. Druge studije su takođe pokazale da postoji povećano oslobađanje NO iz endotela mezenterične arterije i da se to javlja čak i pre kompletnog uspostavljanja splanhnične hiperdinamske cirkulacije.

Rezultati mnogih studija sumirani zajedno, sugerišu da postoji pojačana regulacija eNOS ekspresije tokom splahnhične hiperemije.

Takođe, postoji nekoliko studija koje su dokazale značaj iNOS u hiperdinamskoj cirkulaciji u cirozi. Endotoksini, citokini i bakterijske infekcije stimulišu stvaranje iNOS i povećanu produkciju NO.

Ovi podaci jasno ukazuju da NO igra značajnu ulogu u razvoju arterijske vazodilatacije.

NO nije samo moćan vazodilatatorni molekul, već učestvuje u različitim procesima koji doprinose vaskularnoj homeostazi, agregacija trombocita i tromboza, adhezija monocita i makrofaga i inflamacija.

VASKULARNI ENDOTEL U CIROZI JETRE

Uloga sinusoidnih endotelnih ćelija u hepatičkoj mikrocirkulaciji

Sinusoidne endotelne ćelije igraju značajnu ulogu u regulaciji intrahepatičkog vaskularnog tonusa. Vazoaktivne supstance koje se oslobađaju iz njih difunduju u hepatičke stelatne ćelije i uzrokuju njihovu relaksaciju ili kontrakciju, čime regulišu protok krvi u sinusoidnoj mikrocirkulaciji. Supstance kao što su endotelin-1 (ET-1), angiotenzin II, norepinefrin, prostaglandin F₂, tromboksan A₂ (TXA₂) i trombin, mogu da budu okidači za kontrakciju stelatnih ćelija. Nasuprot tome, vazoaktivne supstance kao što su NO, acetyl-holin, vazointestinalni peptid, ugljen-monoksid, prostaglandin E₂ (PGE₂) i adrenomedulin, relaksiraju stelatne ćelije.

Hepatičko vaskularno korito u cirozi pokazuje endotelnu disfunkciju, što dovodi do defekta u sintezi NO i smanjenja vazodilatatornog odgovora na NO.

AZOT MONOKSID (NO) KAO MEDIJATOR HEMODINAMSKIH ABNORMALNOSTI I RETENCIJE SOLI I VODE U CIROZI JETRE

Ciroza jetre je udružena sa značajnim poremećajima u sistemske cirkulaciji i renalnoj funkciji, koja se pogoršava tokom vremena i ako napreduje može uzrokovati renalnu ishemiju sa fatalnim ishodom bolesnika. Vazokonstrikcija arteriola bubrega uočena je kod pacijenata sa cirozom koji nisu imali funkcionalno bubrežno oštećenje i kod onih sa ascitesom.

NO ima značajne efekte na renalne krvne sudove. Inhibicija NOS dovodi do porasta renalnog vaskularnog otpora, dok stimulacija eNOS, posle aplikacije L-arginina, uzrokuje

smanjenje tog istog otpora. eNOS i iNOS mogu biti u bliskoj vezi u patofiziologiji ciroze jetre i bubrežnog oštećenja zbog činjenice da se iNOS ekspresuje kao značajan deo bubrežnog tkiva.

U hepatorenalnom sindromu (HRS), postoji reverzibilno funkcionalno oštećenje bubrega koje se javlja kod bolesnika sa odmaklom cirozom jetre i predstavlja jednu od najozbiljnijih i često fatalnih komplikacija ciroze.

U patofiziologiji HRS uključeni su vazoaktivni agensi, među kojima je NO veoma bitan. Bolesnici sa cirozom i ascitesom imaju veće koncentracije NO u plazmi nego zdrave individue ili oni sa kompenzovanom cirozom.

AMONIJAK (NH₃)

Amonijak je produkt katabolizma proteina u crevima i normalno se detoksikuje u zdravoj jetri. U cirozi jetre njegova koncentracija u serumu se povećava. U metabolizmu amonijaka učestvuju i bubrezi koji stvaraju NH₃, a u cirozi jetre se adaptiraju na visoke vrednosti NH₃, povećavajući njegovu ekskreciju (Olde i sar 2002). NH₃ je potencijalni vazoaktivni medijator (vazodilatator) u portnoj hipertenziji. Za razliku od brojne literature o uticaju NO, efekat NH₃ na splanhnični krvotok je relativno malo ispitivan (Popescu i sar 2012, Glišić i sar 2014).

ULOGA BUBREGA U HOMEOSTAZI AMONIJAKA

Bubrezi igraju glavnu ulogu u hiperamonemiji koja postoji kod pacijenata sa cirozom jetre. Sistemski amonijak oslobođen iz bubrega prelazi iz nešantiranog splanhničnog regiona. Ključni organi koji eliminišu amonijak u ovoj situaciji su jetra i mišići.

70% ukupnog amonijaka proizvedenog u bubrežima ekskretuje se urinom, a 30% se oslobađa u renalnu venu, što rezultuje negativnom vensko-arterijskom koncentracijom amonijaka, čineći bubreg organom za otklanjanje ukupnog amonijaka tokom hiperamonemije. Studija Dominka i sar pokazala je da bubrezi igraju veoma značajnu ulogu u trenutnoj adaptaciji na porto-sistemske šantovanje kod pacijenata sa cirozom, redukujući efluks amonijaka u cirkulaciju.

HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

Postavljene hipoteze u ovoj studiji bile su:

A. Azotmonoksid (NO) je produkt endotela i veoma potentan vazodilatator. Njegova produkcija je promenjena u cirozi jetre

B. Amonijak (NH₃) je povećan u krvi u cirozi jetre. Vazodilatatorni efekat NH₃ na splahnhične arterije je nedovoljno ispitan

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ove studije bili su ispitivanje splahnhične cirkulacije kod bolesnika sa cirozom jetre u različitim stadijumima bolesti (Child Pugh), sa različitim MELD skorovima, sa i bez dekompenzacije ciroze, sa i bez konzumacije alkohola, u poređenju sa zdravim kontrolama.

U tom cilju, planirano je:

1. Merenje nivoa azotnih produkata metabolizma, kao potentnih vazo-aktivnih medijatora:

- serumskog azot-monoksida (NO)
- serumskog amonijaka (NH₃)

2. Poređenje vrednosti serumskog NO i NH₃ sa podacima izmerenih protoka krvi u visceralnim krvnim sudovima jetre, slezine, bubrega i creva kod bolesnika sa cirozom jetre, u poređenju sa zdravim kontrolama:

- ultrasonografsko merenje dijametara arterija i vena
- merenje sistolnih i dijastolnih brzina protoka krvi u arterijama i fazičnih protoka u venama
- merenje zapreminskih protoka u portoj veni i hepatickoj arteriji
- izračunavanje Doppler perfuzionog indeksa jetre (DPI)
- statistička obrada podataka
- dokazivanje korelacije između izmerenih parametara

Na osnovu iznetih ciljeva ispitivali smo hipotezu o vazoaktivnom efektima NO i NH₃ na splahnhičnu cirkulaciju.

MATERIJAL I METODOLOGIJA RADA

Učesnike ove prospektivne studije činilo je 70 pacijenata sa prethodno dijagnostikovanom cirozom jetre, sa i bez ascitesa, koji su lečeni u Urgentnom centru KCS i ambulantno u Hepatološkoj ambulanti Klinike za gastroenterologiju i hepatologiju KCS, u periodu od juna 2010. – septembra 2011.godine. Svi učesnici ove studije su dali svoju saglasnost za primenu dijagnostičkih procedura, a ispitivanje je odobreno od strane Etičkog odbora KCS.

U studiji su bile ispitane i zdrave kontrole, oba pola. Ispitivanjem su bili obuhvaćeni bolesnici kod kojih je već prethodno klinički, histopatološki i laboratorijski postavljena dijagnoza ciroze jetre. Kriterijumi za isključivanje iz studije bili su postojanje: hepatocelularnog karcinoma, kardiorespiratorne bolesti, stenoza renalne arterije, akutno i hronično bubrežno oštećenje, skorašnji alkoholni abuzus, korišćenje vazoaktivnih lekova, diuretika i antiinflamatornih lekova, tromboza vene portae i starosna dob <18 godina. Metode ispitivanja bile su neškodljive za ispitanike. U vreme izvođenja dijagnostičkih procedura bolesnici nisu primali nikakvu vazoaktivnu terapiju.

Mentalni status bolesnika bio je ocenjivan na prijemu bolesnika u bolnicu korišćenjem modifikacije West Haven kriterijuma. Svi bolesnici sa izraženom hepatičkom encefalopatijom (HE) primali su laktulozu (10-30 ml, tri puta dnevno). Bolesnici sa blagom encefalopatijom testirani su psihometrijskim testom povezivanja brojeva od 1-25 pri čemu je limitirano vreme u toku kojeg su morali završiti test bilo 60 sec. Proteklo vreme preko predviđenog smatrano je kao početna encefalopatija.

Etiologija ciroze bila je alkoholna, virusna HBV, virusna HCV, kriptogena, metabolička (Wilsonova bolest). Dijagnostikovanje HBV i HCV bazirala se na HbsAg, HbcAg i HCVAg testovima koristeći ELISA tehnike DiaSorin kitova.

Težina oštećenja jetre procenjivana je pomoću Child-Pugh scoring sistema koji se računa sabiranjem skorova pet faktora (HE [1 - bez HE, 2 – minimalna, 3 – izražena], ascites [1 – nema, 2 – lako kontrolisan, 3 – teško kontrolisan], protrombinsko vreme ili INR [INR 1 - < 1,7; 2 – 1,7 – 2,3; 3 - > 2,3], koncentracija albumina [1 - > 35g/dl, 2 – 30-35g/dl, 3 - < 30g/dl] i nivo bilirubina u serumu [1 - < 34 μ mol/l, 2 – 34-51 μ mol/l, 3 - > 51 μ mol/l] i rangira se od 5 do 15. Child-Pugh klasa je A (skor 5 ili 6), B (7-9) ili C (10 i > 10). Na dekompenzaciju ukazuje ciroza sa Child-Pugh skorom od 7 i > 7.

Takođe, korišćen je i MELD skor (Model za završni stepen bolesti jetre Mayo klinike), koji je poslednjih godina ustanovljen je kao novi model za procenu rezervne funkcije jetre i pokazao je mnoge prednosti u kliničkoj upotrebi, posebno kod transplantacije jetre. Međutim, model ne sadrži sve prognostičke faktore. Jednačina za izračunavanje MELD skora:

$$9.6 \times \log_e [\text{kreatinin (mg/dL)}] + 3.8 \times \log_e [\text{bilirubin (mg/dL)}] + 11.2 \times \log_e (\text{INR}) + 6.43$$

Za detekciju variksa jednjaka, svi bolesnici su bili podvrgnuti ezofagogastro-duodenoskopiji.

Gradiranje ascitesa bilo je: odsustvo/prisustvo: blag – izražen.

Vazodilatatorni fenomen se ispitivao na osnovu merenja lumena i protoka u splanhničnim arterijama (a.hepatica, a.lienalis, a.renalis, a.mesenterica superior) metodom ultrasonografije i kolor Doppler tehnikom.

Fizički principi Doppler tehnike

Ultrazvučna sonda emituje ultrazvučne talase u vidu snopa koji se odbija od čestica koje se kreću, odnosno eritrocita u krvnom sudu i vraćaju u sondu, pri čemu dolazi do promene frekvence ultrazvučnog talasa (Dopler-ov efekat). U kompjuteru se Doppler signal transformiše u spektar koji se analizira (sistolna, dijastolna, srednja brzina protoka, volumenski protok, smer kretanja krvi, RI – rezistivni indeks i PI – pulzatilni indeks).

Ultrazvučno, hepatička arterija se najbolje vidi kroz desni inerkostalni prostor i u njoj su vršena merenja, pošto bolje odražava promene u protoku nego ekstrahepatičko stablo.

Kod svih pacijenata su bila urađena neinvazivna ispitivanja koja su obuhvatala:

1. Određivanje NO u serumu. Princip eseja (DetectX®Nitric Oxide) kolorimetrijski detekcioni kit je dizajniran da meri nitrat i nitrit prisutan u različitim uzorcima. Ukupni NO se merio nakon što se uzorak seruma inkubirao sa nitrat-reduktazom i NADH. Reduktaza u kombinaciji sa NADH redukuje nitrat u nitrit. Posle 20 minuta inkubacije na sobnoj temperaturi obojeni reagensi A i B se dodaju i inkubiraju na sobnoj temperaturi 5 minuta. Obojeni proizvod se očitava i računa oduzimanjem izmerene koncentracije nitrita od koncentracije ukupnog azot monoksida iz uzorka. Vrednosti NO u plazmi se izražavaju u $\mu\text{mol/L}$.

2. Određivanje nivoa NH₃ u serumu kod ispitanika. Nakon 10h gladovanja, od svakog bolesnika uzeta su dva uzorka venske krvi u heparinizirane epruvete, jedan je stavljen odmah

na led i analiziran u toku 30 minuta za određivanje vrednosti ukupnog amonijaka pomoću metode koja koristi adaptaciju glutamat dehidrogenaze (GLDH), enzimске metode von Anken i Schipkorst-a. Korišćen je AMON metod na Dimension® kliničkom hemijskom sistemu (Dimension RxLmax, Dimension R X_{PAND}) za *in vitro* kvantitativno određivanje amonijaka u humanoj plazmi. Referentne vrednosti su: 11-32 µmol/L. Iz drugog uzorka je odvojen serum i zamrznut do momenta merenja NO.

3. Određivanje proinflammatoryh serumskih parametara (SE, LDH, CRP, β₂-mikroglobulin), kao i vrednosti nivoa albumina, ukupnog bilirubina, ureje, kreatinina, INR-a, vrednosti enzima jetre: alkalna fosfataza i γ-glutamil transferaza (GGT).

4. Metoda ultrasonografije i kolor Doppler tehnika je obavljena u ambulanti za abdominalnu ultrasonografiju Klinike za gastroenterologiju i hepatologiju KCS. Ultrasonografija jetre i slezine i određivanje dijametara portne vene, hepatičke arterije, slezinske arterije i slezinske vene kolor Dopplerom su obavljani na aparatu Toshiba Xario SSA 660A (konveksna sonda PVT 375BT 3.5 MHz). Ispitivanje je izvođeno u jutarnjim časovima, 6-8h nakon poslednjeg obroka.

Ultrasonografska merenja su obuhvatila:

- Morfologiju jetre i slezine (struktura, promeri) – uzdužni promer desnog režnja jetre > 15cm je smatran hepatomegalijom, uzdužni dijametar slezine > 12cm je smatran splenomegalijom.

- Portna vena je ispitivana kolor kodiranjem lumena, merenjem poprečnog dijametra i protoka (maksimalna brzina, srednja brzina i zapreminski protok). Promeri portne vene > 13mm smatrani su patološkim.

- Ako se uzme prihvaćen stav da su normalne brzine u venama portnog sistema do 25cm/sec, nalazi preko toga smatrani su hiperkinetskim. Sva merenja su rađena uz korekciju ugla između uzdužne osovine krvnog suda i pravca prostiranja ultrazvučnog talasa od 60°.

- Slezinska vena je ispitivana u hilusu slezine. Promeri slezinske vene > 10mm smatrani su patološkim (ukazuju na portnu hipertenziju).

- Hepatička arterija je ispitivana u hepatoduodenalnom ligamentu, odnosno u hilusu jetre. Na uzdužnom preseku određivan je poprečni promer hepatičke arterije, a promer ≤ 5mm smatran je normalnim.

- Slezinska arterija ispitivana je u hilusu slezine. Promer slezinske arterije smatran je normalnim ≤ 4mm.

– Renalne arterije ispitivane su u hilusu bubrega. Promer ove arterije je 5-7 mm kod zdravih osoba.

– A.mesenterica superior (AMS) je ispitivana na uzdužnom preseku u gornjem delu abdominalne aorte, kao njena grana, normalni dijametar je 4-6 mm.

– Doppler merenje sistolnih (V_{max}) i dijastolnih brzina (V_{min}) u arterijama jetre, slezine, bubrega i creva (visceralnim arterijama) – sistolna brzina < 50 cm/sec je smatrana normalnom.

– Izračunavanje RI (rezistivnog indeksa): $RI = (V_{max} - V_{min}) / V_{max}$. RI hepaticke i slezinske arterije < 0.70 smatran je normalnim.

– Izračunavanje zapreminskog protoka: $FV (Q) = area \times V_{mean} \times 60$ (ml/min). Area je površina krvnog suda na mestu merenja (cm^2) iz formule $area = \pi (r/2)^2$, r = prečnik krvnog suda. Srednja brzina protoka se dobija iz jednačine: $V_{mean} = 0.57 \times V_{max}$ mašine.

– Dopler perfuzioni indeks (DPI): $DPI = FV_{ha}/FV_{ha} + FV_{pv}$, gde je FV_{ha} – zapreminski protok hepaticke arterije, a FV_{pv} – zapreminski protok portne vene $DPI > 30$ smatra se povećanim, a nizak DPI ukazuje na hipoksiju.

Statističke metode za ispitivanje povezanosti parametara:

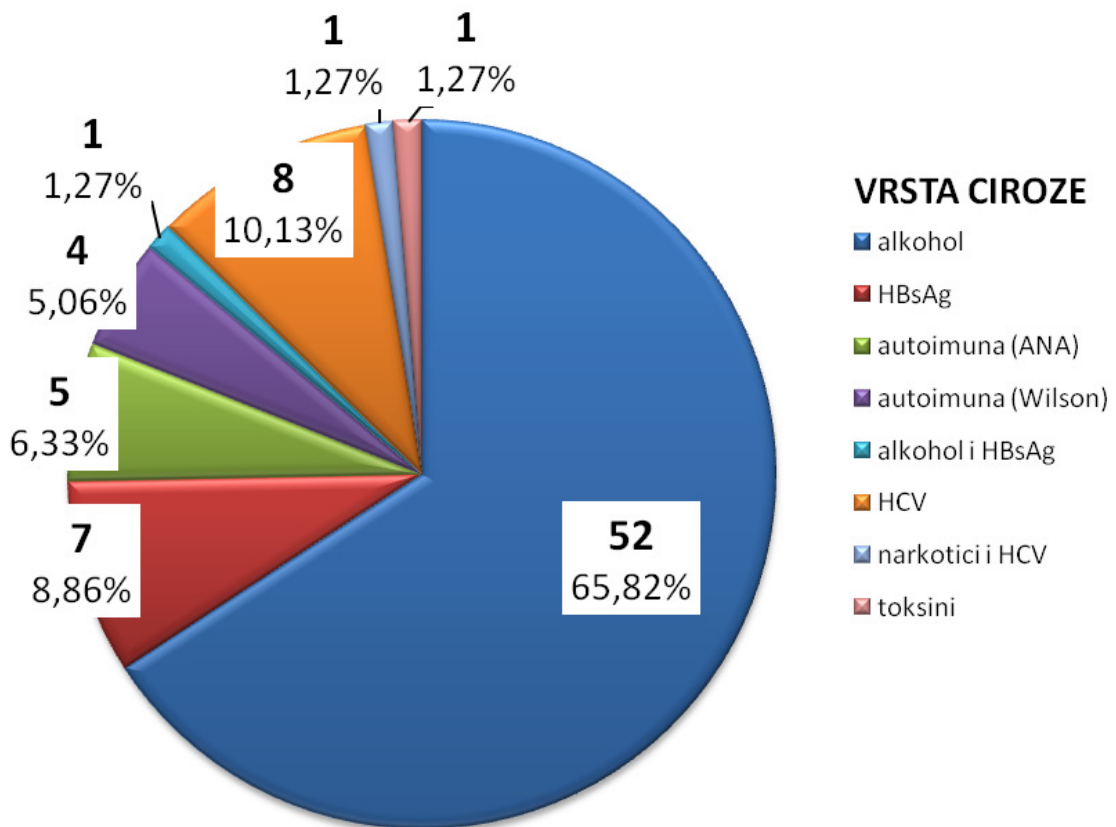
– Metode za procenu značajnosti razlike: χ^2 kvadrat test, Mann Whitney U test, analiza varijanse (ANOVA), test sume rangova (Kruskal – Wallis), Studentov t-test: p vrednost < 0.05 je smatrana statistički značajnom, a $p < 0.01$ visoko statistički značajnom.

– Metode za procenu značajnosti povezanosti: Pearson-ova parametarska linearna, Spearman-ova korelacija progresije.

REZULTATI

Podgrupe pacijenata prema etiologiji

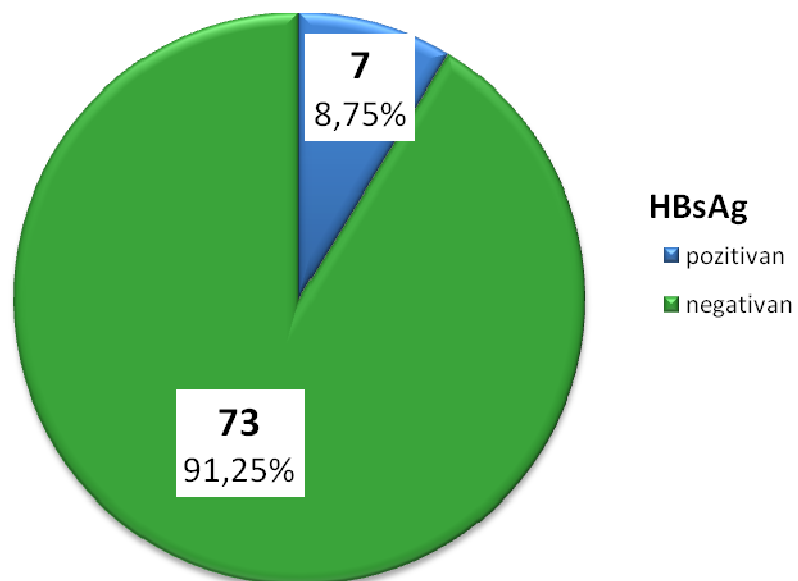
Najčešći uzrok ciroze jetre bio je alkohol (65.82%), zatim virusi hepatitisa: HCV (10.13%), HBV (8.85%), autoimune bolesti jetre (6.33%), dok su drugi faktori bili u znatno manje zastupljeni, grafikon 1.



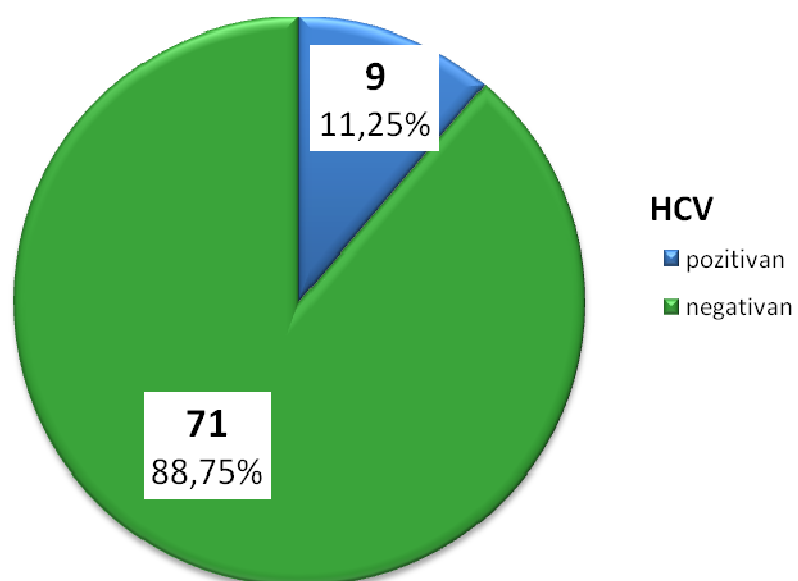
Grafikon 1 - Etiologija ciroze jetre kod svih pacijenata

Podgrupe bolesnika u odnosu na virusnu etiologiju

Virus B hepatitisa nađen je kod 7/80 bolesnika (8.75%), grafikon 2, a virus C hepatitisa kod 9/80 bolesnika (11.25%), grafikon 3.



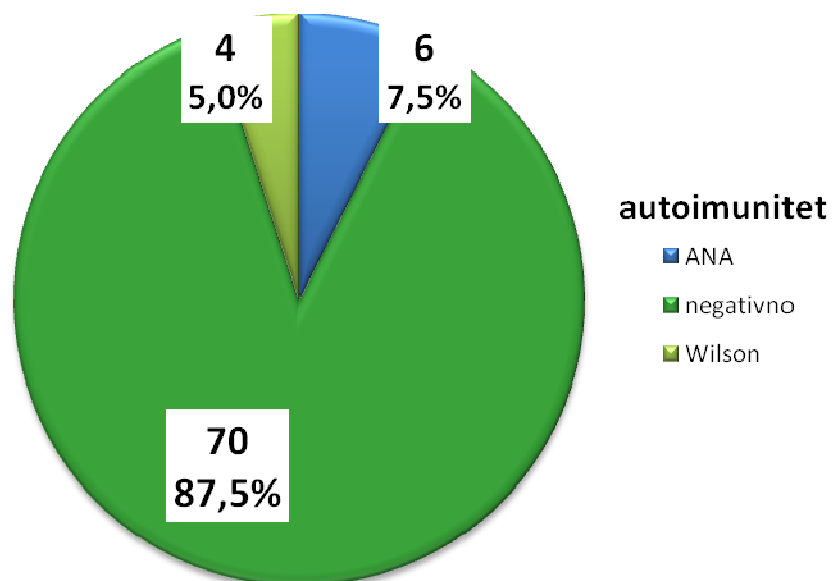
Grafikon 2 - Bolesnici sa HBV cirozom jetre



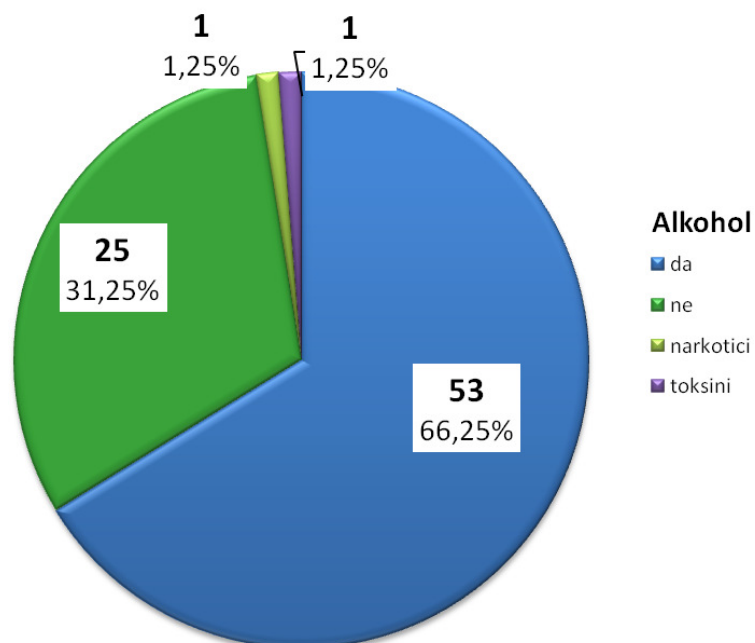
Grafikon 3 - Bolesnici sa HCV cirozom jetre

Podgrupe bolesnika u odnosu na drugu etiologiju

Autoantitela je imalo 6/80 (7.5%) bolesnika, a Morbus Wilson 4/80 (5.0%) bolesnika, grafikon 4. Toksičnu alkoholnu leziju jetre su imala 53 (66.25%) bolesnika, jedan bolesnik (1.25%) je koristio narkotike, a jedan (1.25%) imao toksičnu hroničnu bolest jetre. Kod 25/80 (31.25%) bolesnika nije utvrđen toksični agens, grafikon 5.



Grafikon 4 - Bolesnici sa autoimunom cirozom jetre



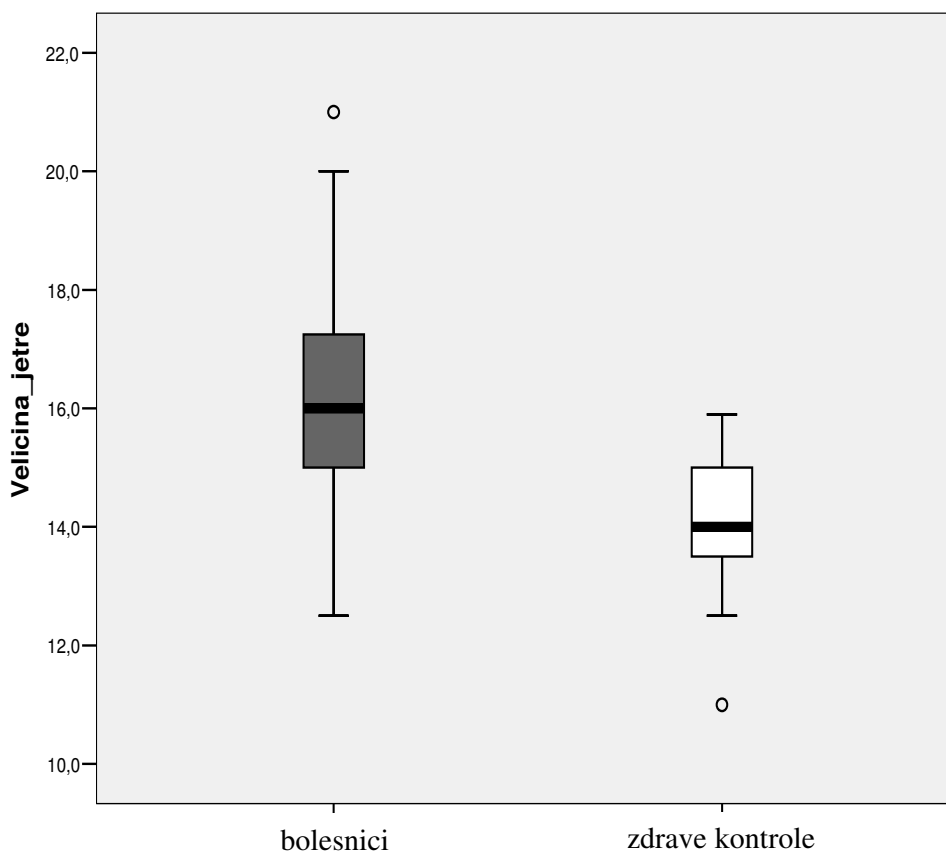
Grafikon 5 - Bolesnici sa alkoholnom i toksičnom cirozom jetre

Organi na ultrasonografiji

Veličina jetre

Prosečna veličina desnog lobusa jetre kod bolesnika je 16.19 ± 1.77 cm, a kod zdravih kontrola je 14.01 ± 1.09 cm. Vrednosti kod bolesnika su bile veće i varirale su od 12.5 do 21 cm, sa ekstremima. Rezultati su u grafikonu 6.

Veličina jetre se ispituje parametarski, kako smo prethodno testirali značajnost raspodele i uvideli da je po tipu normalne, pa smo za testiranje značajnosti razlike primenili t-test za 2 nezavisna uzorka i dobili $t = 5.254$; $p < 0.01$. Postoji visoko statistički značajna razlika u veličini jetre kod bolesnih i zdravih (Ciroza srednja vrednost= 16.19 ± 1.77 Zdravi srednja vrednost= 14.02 ± 1.09).



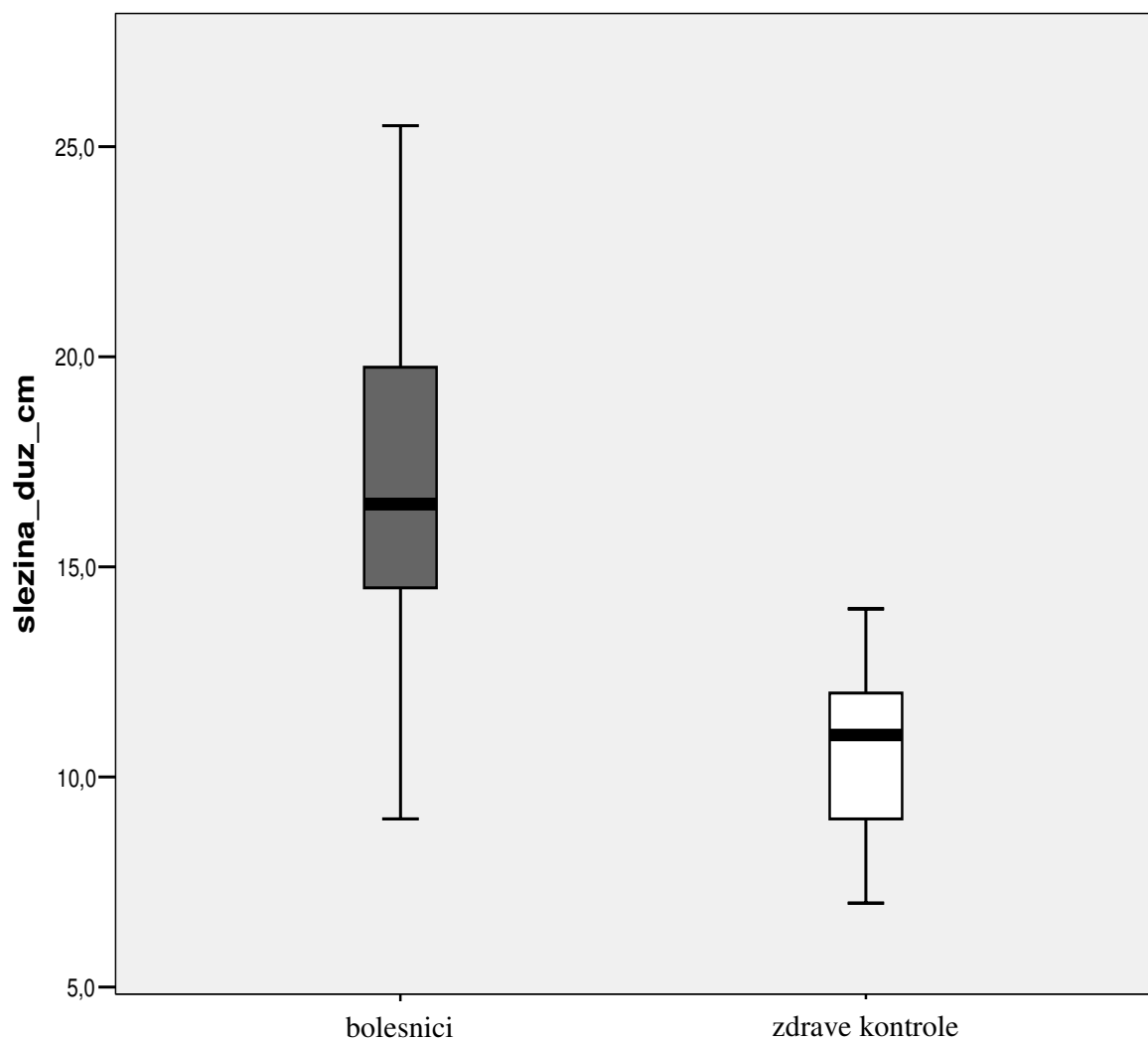
Grafikon 6 – Veličina jetre kod bolesnika i zdravih kontrola

Dužina slezine

Prosečna dužina slezine kod bolesnika je 16.9 ± 3.6 cm, a kod zdravih kontrola 10.7 ± 2.2 cm. Vrednosti kod bolesnika su bile veće i varirale od 9 do 25.5 cm, sa ekstremima. Rezultati su prikazani u grafikonu 7.

Dužina slezine se ispituje neparametarski testom sume rangova $Z = -6.065$; $p < 0.01$ jer su podaci u oba skupa izrazito heterogeni i sa velikim ekstremnim vrednostima.

Postoji statistički visoko značajna razlika u dužini slezine (Ciroza medijana=16.5, Zdravi medijana=11, Zdravi srednja vrednost= 10.7 ± 2.2).



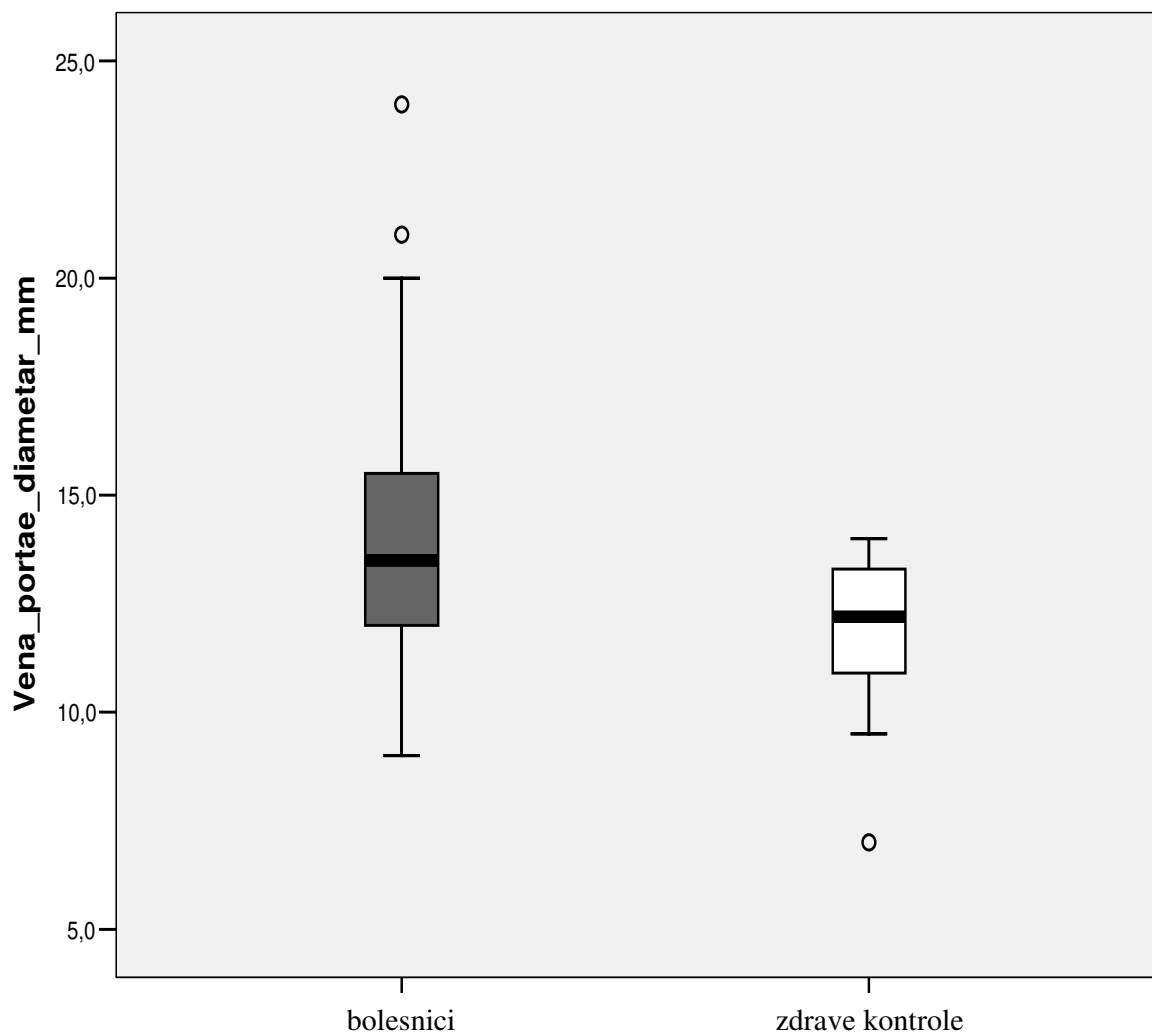
Grafikon 7 - Dužina slezine kod bolesnika i zdravih kontrola

Dijametri portne vene i hepaticke arterije

Portna vena (VP)

Prosečni dijametar kod bolesnika bio je 13.97 ± 2.86 mm, a kod zdravih kontrola 11.87 ± 1.75 mm. Vrednosti kod bolesnika su bile veće i varirale su od 9 do 24 mm, sa ekstremima. Rezultati su u grafikonu 8.

Razlika u dijametru vene portae se ispituje parametarski, metodom t –testa. $T= 3.127$; $p = 0.002 < 0.001$ Postoji statistički visoko značajna razlika u dijametru VP ($P=0.002 < 0.05$; Ciroza srednja vrednost= 13.98 ± 2.87 i Zdravi srednja vrednost= 11.88 ± 1.76).

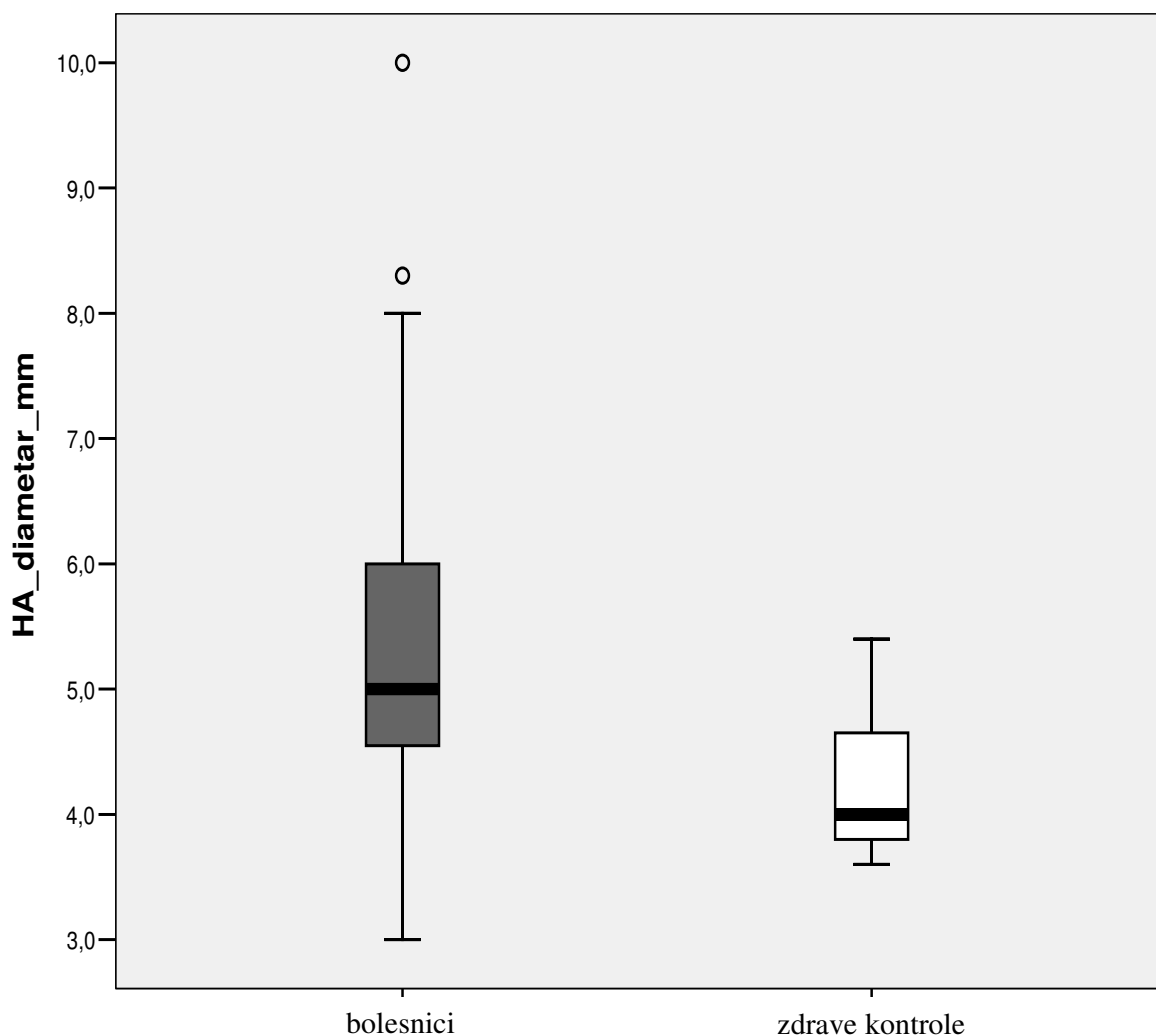


Grafikon 8 - Dijametar portne vene kod bolesnika i zdravih kontrola

Hepatička arterija (HA)

Prosečni dijametar kod bolesnika bio je 5.47 ± 1.36 mm, a kod zdravih kontrola 4.24 ± 0.57 mm. Vrednosti kod bolesnika su bile veće i varirale su od 3 do 10 mm, sa ekstremima. Rezultati su prikazani u grafikonu 9.

Razlika u dijametrima hepatičke arterije (HA) se ispituje neparametarski primenom testa sume rangova $Z = -2.925$; $p = 0.003 < 0.01$. Postoji visoko statistički značajna razlika u dijametru HA (Ciroza medijana=5, Cirroza srednja vrednost= 5.48 ± 1.36 i Zdravi medijana=4, Zdravi srednja vrednost= 4.24 ± 0.57)

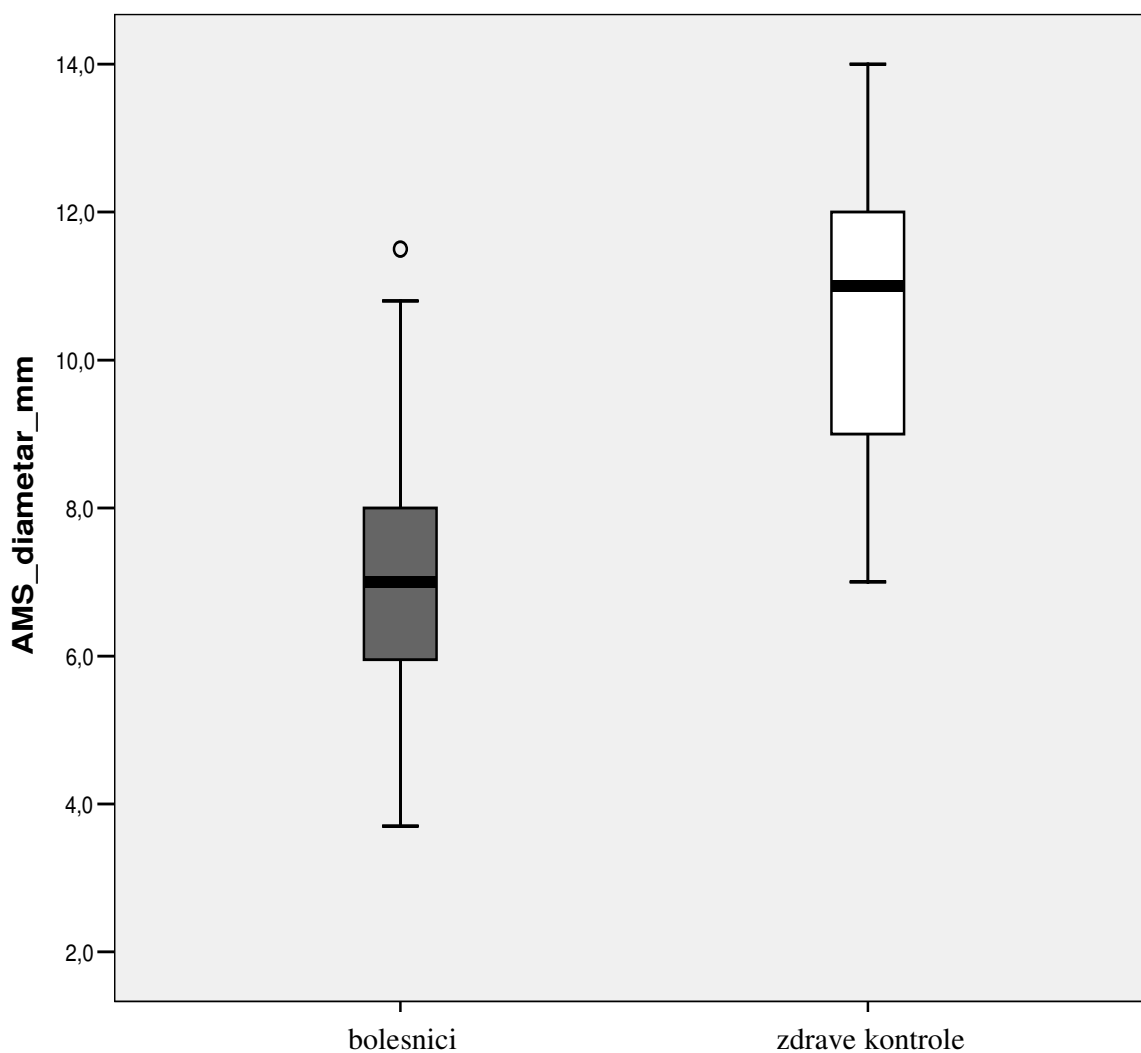


Grafikon 9 - Dijametar hepatičke arterije kod bolesnika i zdravih kontrola

Arteria mesenterica superior (AMS)

Prosečni dijametar kod bolesnika bio je 7.03 ± 1.71 mm, kod zdravih kontrola 10.74 ± 2.15 mm. Vrednosti kod bolesnika su bile manje i varirale su od 3.7 do 11.5 mm, sa ekstremima. Rezultati su prikazani grafikonom 10.

Dijametar AMS se ispituje neparametarski metodom testa sume rangova $Z = -5.315$; $p < 0.01$. Postoji visoko statistički značajna razlika u dijametru AMS (Ciroza medijana=7, Zdravi medijana=11, Zdravi srednja vrednost= 7.03 ± 1.71 i Zdravi medijana=11, Zdravi srednja vrednost= 10.74 ± 2.15).

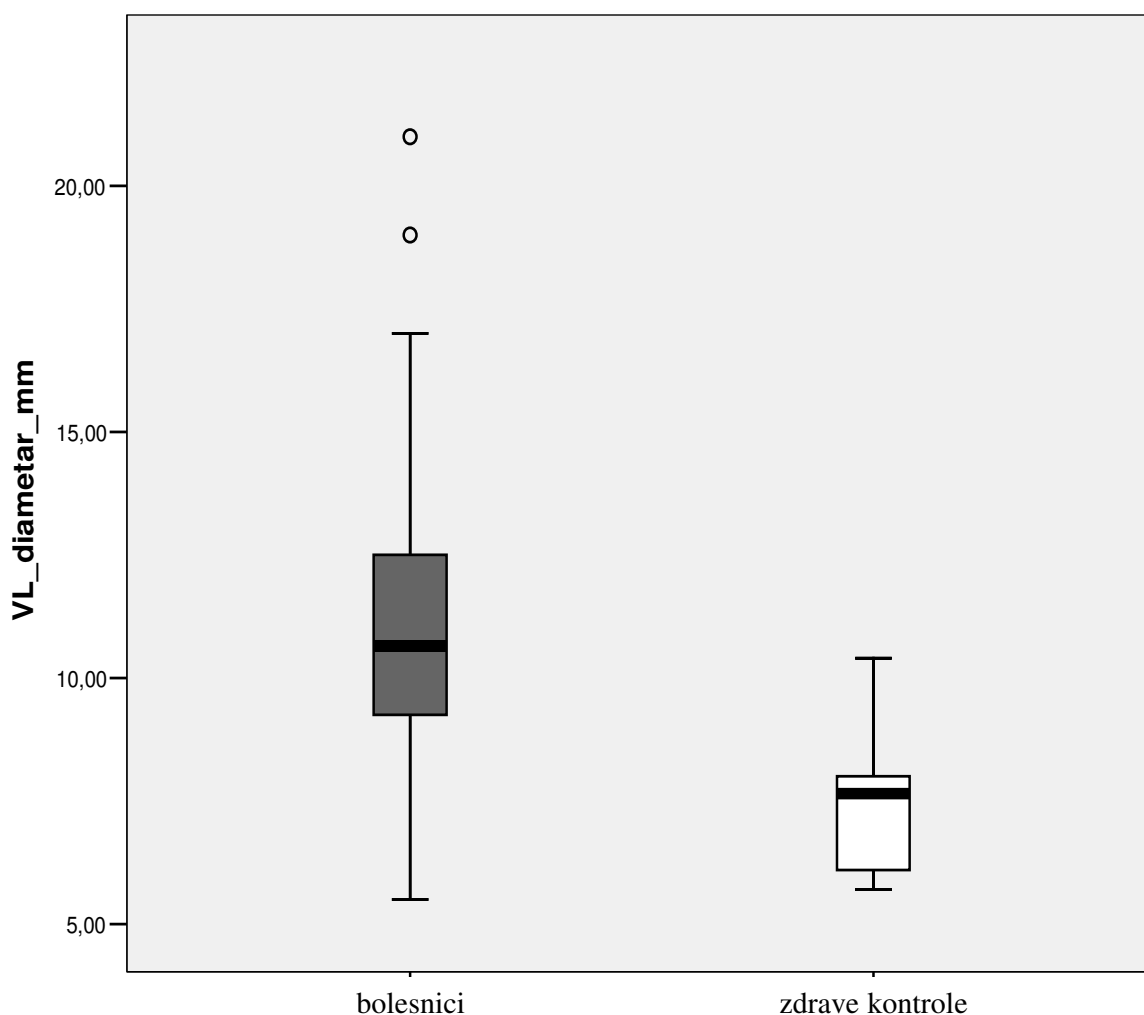


Grafikon 10 - Dijametar arteriae mesentericae superior (AMS) kod bolesnika i zdravih kontrola

Vena lienalis (VL)

Prosečni dijametar kod bolesnika bio je 11.05 ± 2.75 mm, a kod zdravih kontrola 7.35 ± 1.24 mm. Vrednosti kod bolesnika su bile veće i varirale su od 5.5 do 21 mm, sa ekstremima. Rezultati su prikazani u grafikonu 11.

Razlika u dijametrima VL se ispituje neparametarski i $Z = -5.718$; $p < 0.01$. Postoji statistički visoko značajna razlika u dijametru VL (Ciroza medijana = 10.65, Zdrava srednja vrednost = 7.35 ± 1.24).

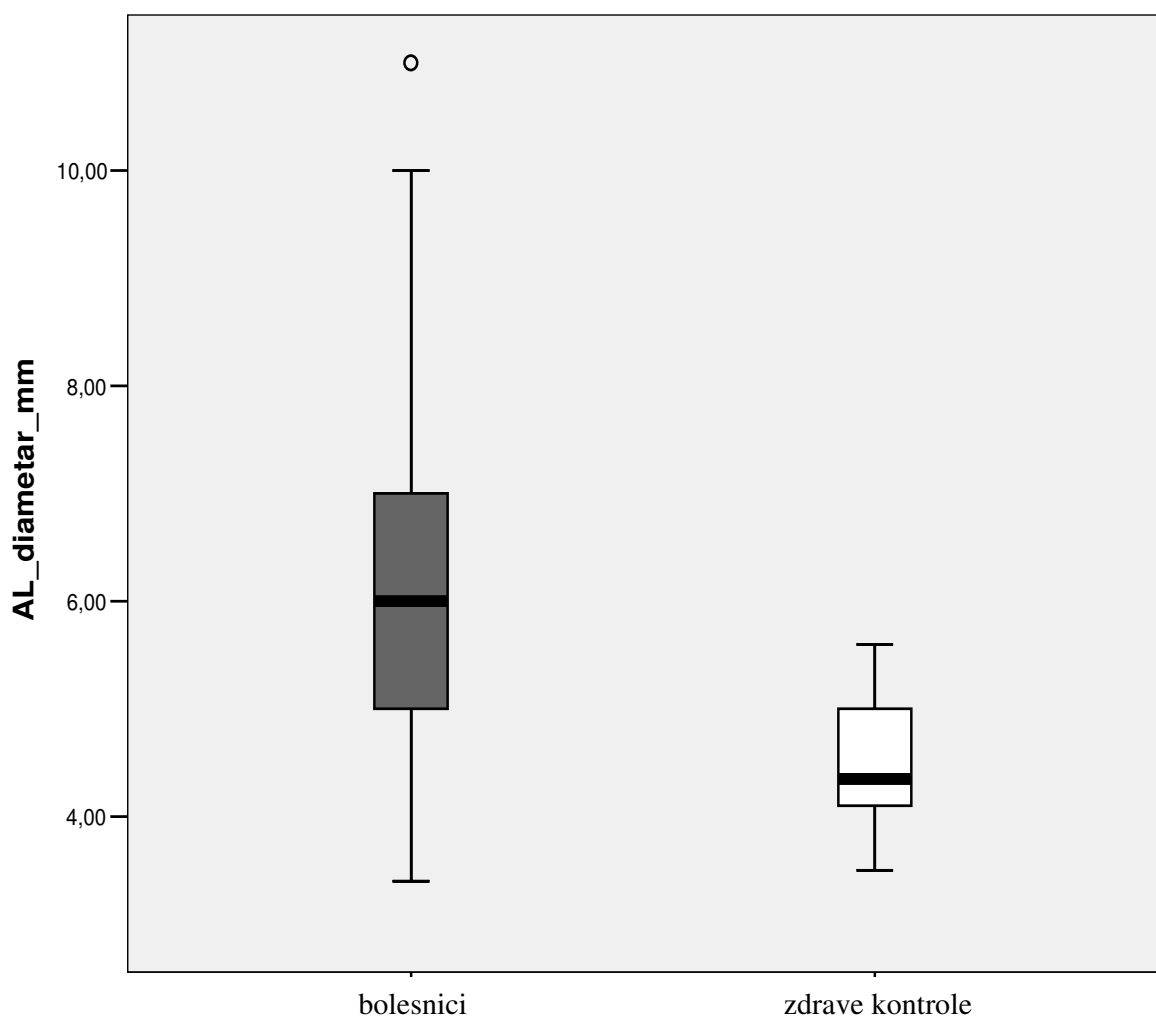


Grafikon 11 - Dijametar vene lienalis kod bolesnika i zdravih kontrola

Arteria lienalis (AL)

Prosečni dijametar kod bolesnika bio je 6.18 ± 1.64 mm, a kod zdravih kontrola 4.49 ± 0.59 mm. Vrednosti kod bolesnika su bile veće i varirale od 3.4 do 11 mm, sa ekstremima. Rezultati su prikazani u grafikonu 12.

AL dijametar se ispituje parametarski, t-testom $t = 4.544$; $p < 0.01$. Postoji visoko statistički značajna razlika u dijametru AL (Ciroza srednja vrednost = 6.18 ± 1.64 i Zdravi srednja vrednost = 4.49 ± 0.59).

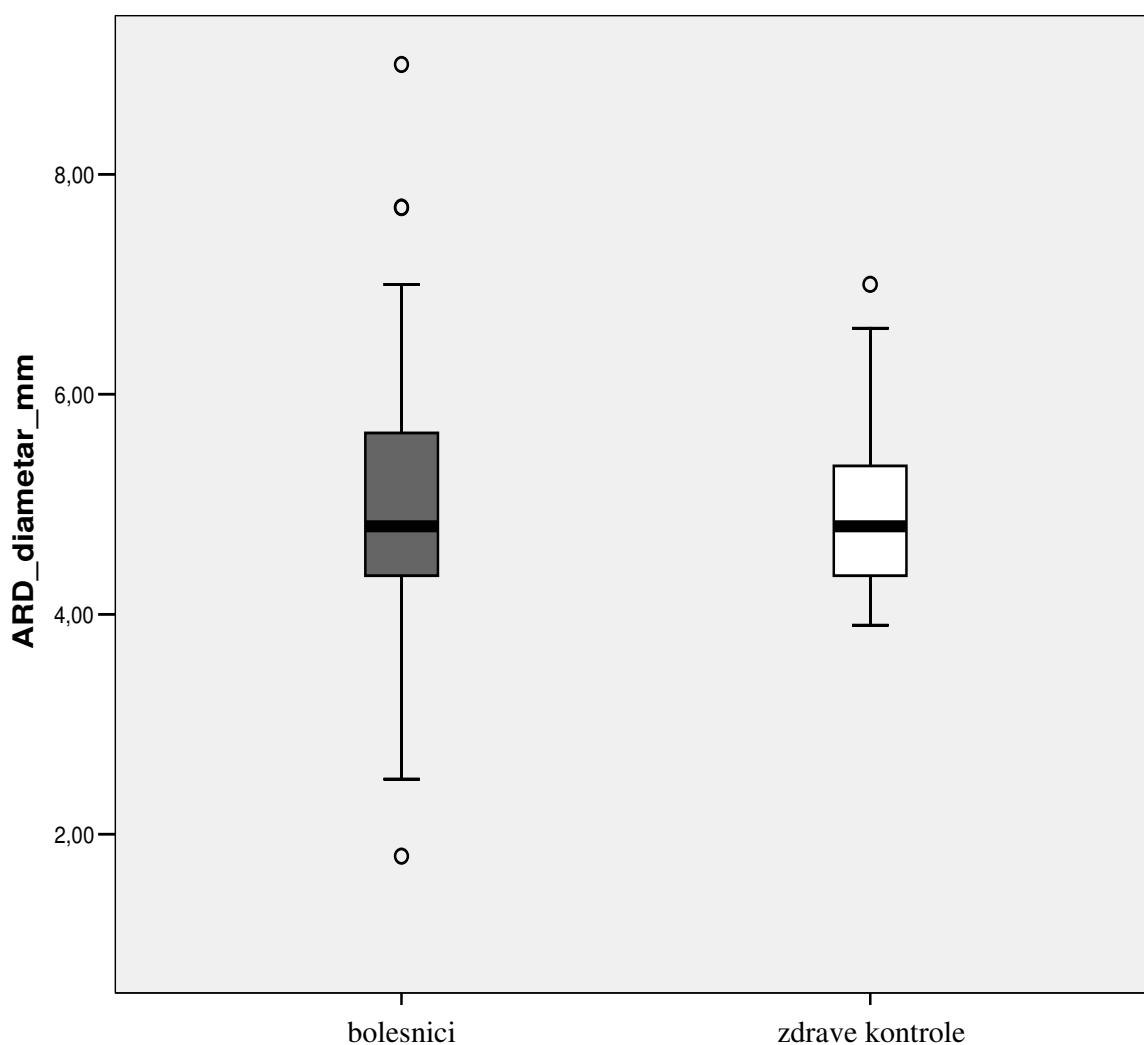


Grafikon 12 - Dijametar arteriae lienalis (AL) kod bolesnika i zdravih kontrola

Arteria renalis dextra (ARD)

Prosečni dijametar kod bolesnika bio je 4.98 ± 1.20 mm, a kod zdravih kontrola 4.91 ± 0.84 mm. Vrednosti kod bolesnika su bile gotovo iste i varirale su od 1.8 do 9 mm, sa ekstremima. Rezultati su prikazani u grafikonu 13.

ARD se ispituje neparametarski, $t=2.220$ $P=0.789 > 0.05$. Ne postoji statistički značajna razlika u dijametru ARD (Ciroza medijana=4.8, Ciroza srednje vrednost= 4.98 ± 1.20 i Zdravi medijana=4.8, Zdravi srednje vrednost= 4.92 ± 0.84).

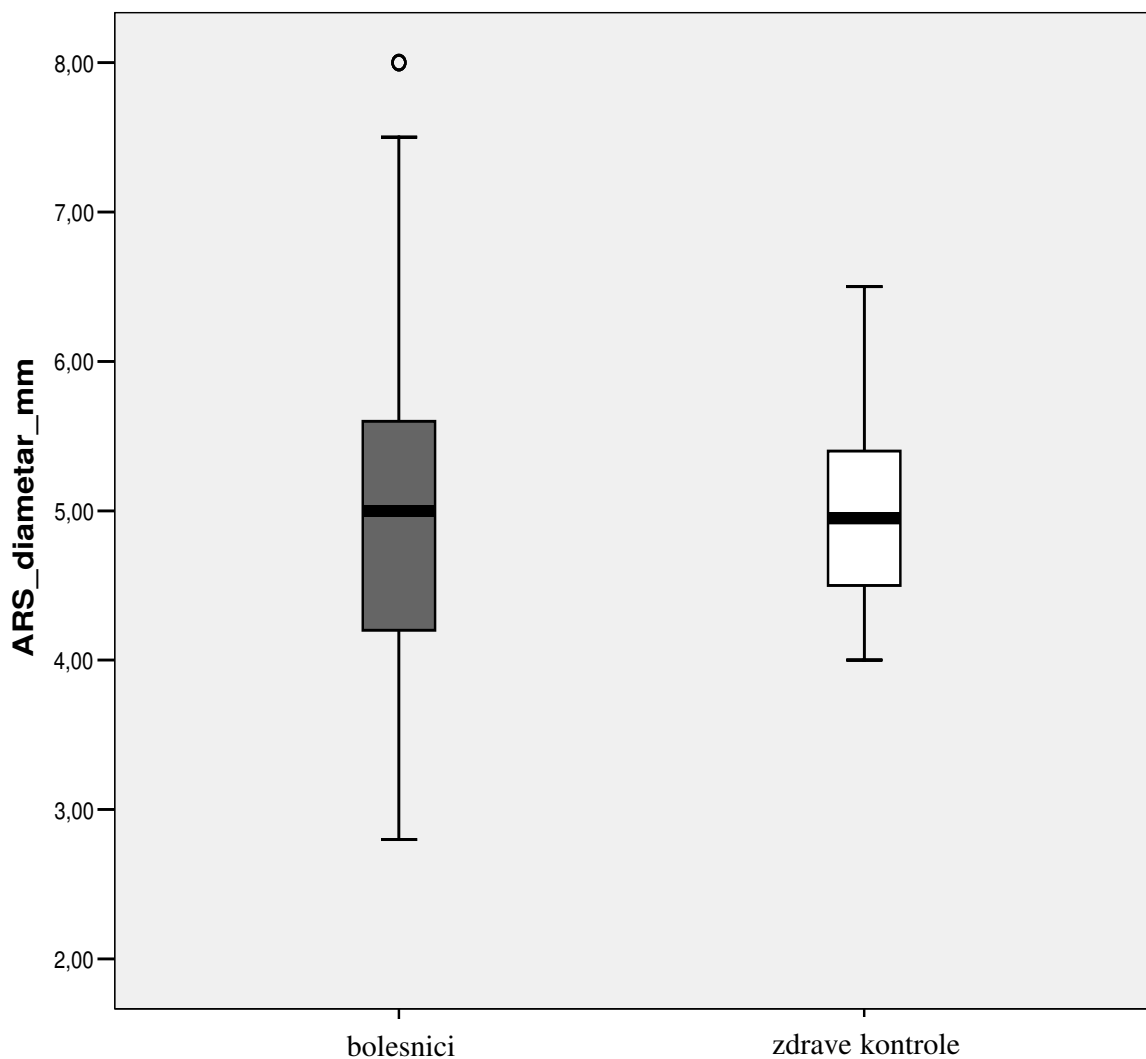


Grafikon 13 - Dijametar arteriae renalis dex (ARD) kod bolesnika i zdravih kontrola

Arteria renalis sinistra (ARS)

Prosečni dijametar kod bolesnika bio je 5.10 ± 1.14 mm, a kod zdravih kontrola 4.96 ± 0.65 mm. Vrednosti kod bolesnika su bile slične i varirale od 2.8 do 8 mm, sa ekstremima. Rezultati su prikazani u grafikonu 14.

ARS se ispituje neparametarski, $Z = -0.099$; $P = 0.921 > 0.05$. Ne postoji statistički značajna razlika u dijametru ARS (Ciroza medijana=5, Zdravi medijana=4.95, Zdravi srednja vrednost= 4.96 ± 0.65).



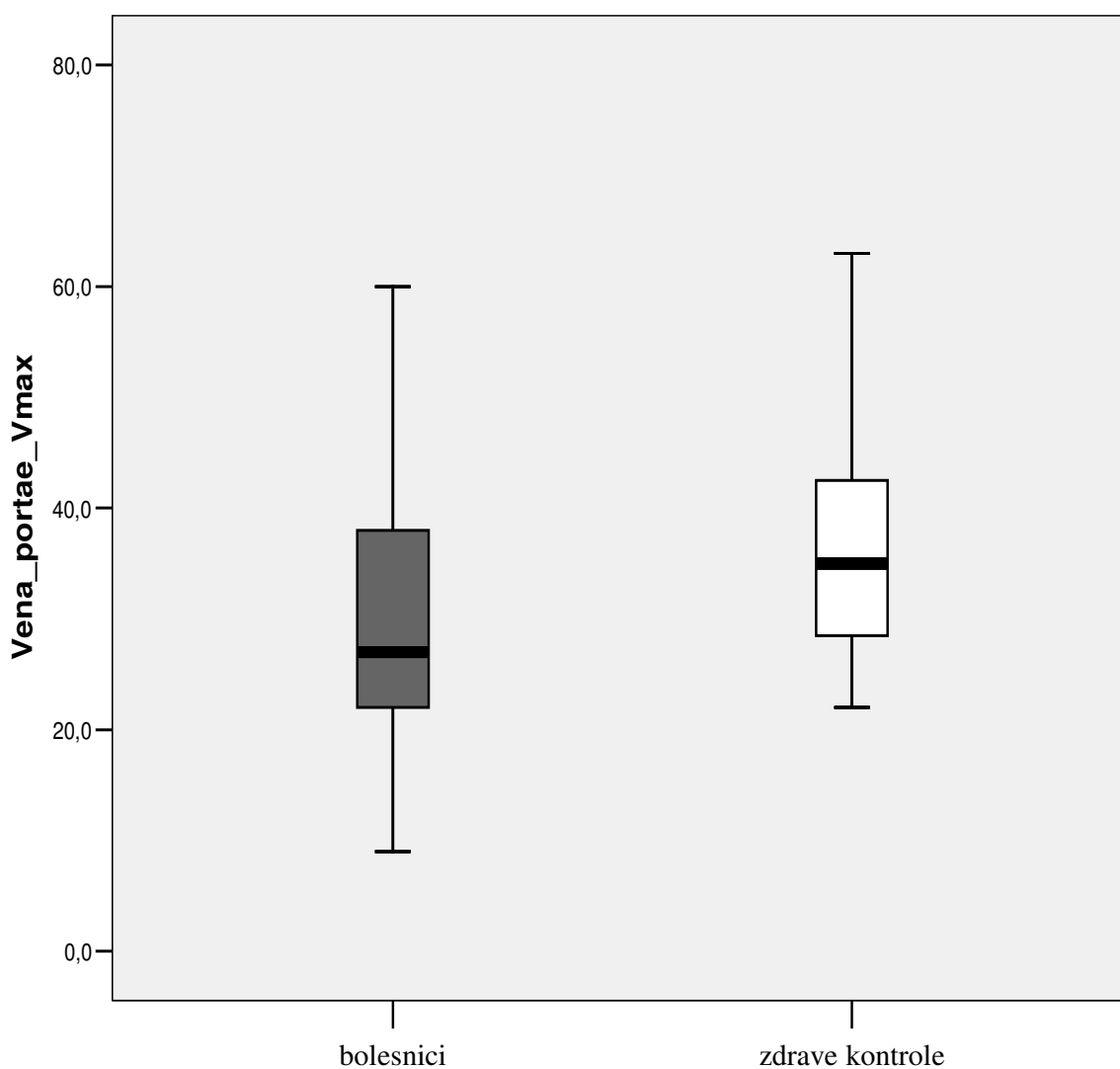
Grafikon 14 - Dijametar arteriae renalis sinistrae (ARS) kod bolesnika i zdravih kontrola

Brzine protoka krvi

Vena portae (VP)

Prosečna maksimalna brzina protoka krvi (Vmax) u portnoj veni kod bolesnika bila je 29.91 ± 11.43 cm/sec, a kod zdravih kontrola 36.70 ± 11.57 cm/sec. Vrednosti kod bolesnika su bile niže i varirale su od 9 do 60 cm/sec, sa ekstremima. Rezultati su prikazani u grafikonu 15.

Vena porte Vmax se ispituje neparametarski, $Z= 2.333$; $P=0.020 < 0.05$. Postoji statistički značajna razlika u VP Vmax (Ciroza medijana=27, Ciroza srednja vrednost= 29.91 ± 11.43 i Zdravi medijana=35, Zdravi srednja vrednost= 36.70 ± 11.57).



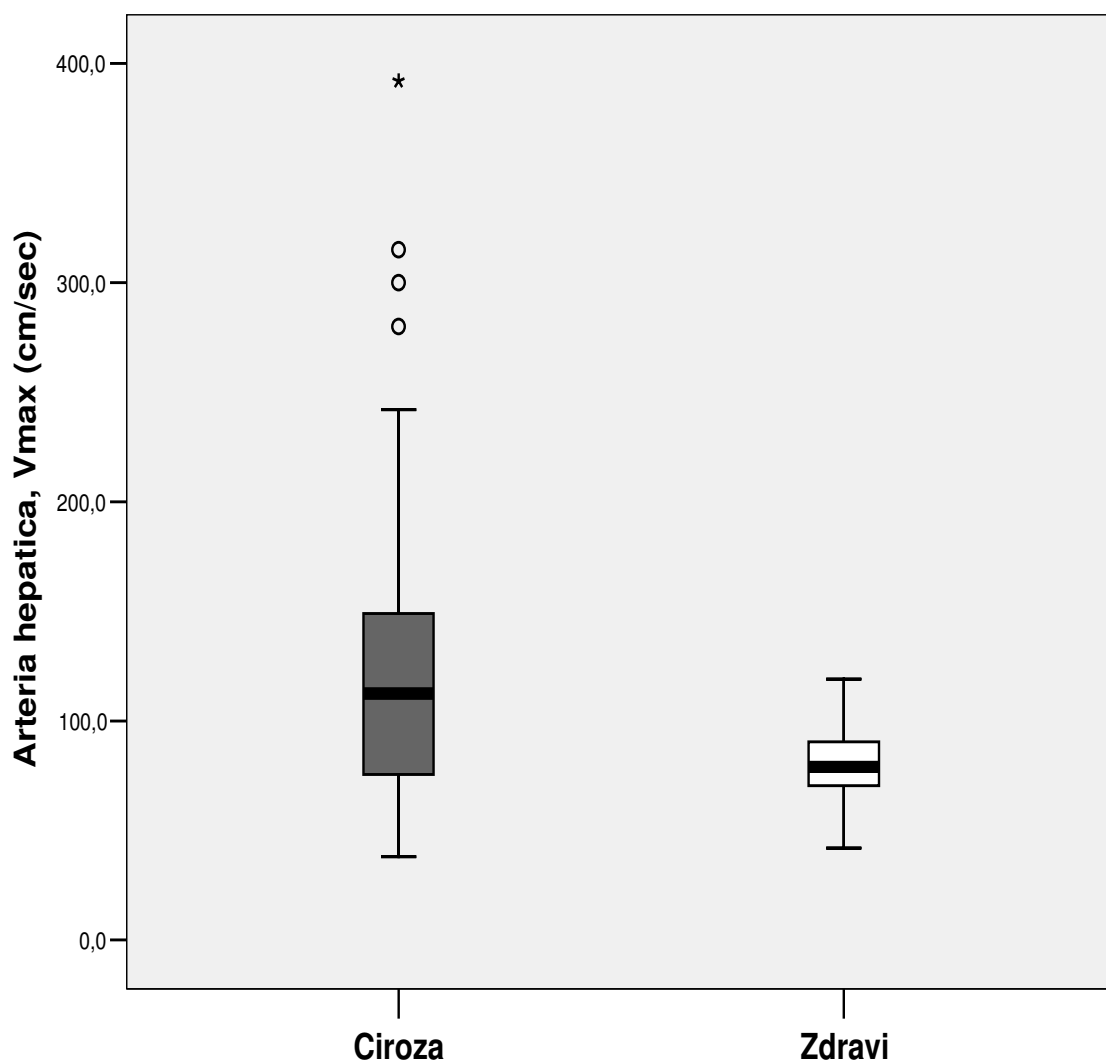
Grafikon 15 - Brzina protoka krvi (Vmax) u portnoj veni kod bolesnika i zdravih kontrola

Arteria hepatica (HA)

Sistolna brzina

Prosečna sistolna brzina (V_{max}) protoka krvi kod bolesnika bila je 125.73 ± 67.72 cm/sec, a kod zdravih kontrola 79.35 ± 20.27 cm/sec. Vrednosti kod bolesnika su bile više i varirale su od 38 do 392 cm/sec, sa ekstremima. Rezultati su prikazani u grafikonu 16.

Sistolna brzina (V_{max}) protoka u hepatičkoj arteriji se ispituje neparametarski $Z = -3.223$; $P = 0.001 < 0.01$. Postoji visoko statistički značajna razlika u HA V_{max} (Ciroza medijana=112.50, Zdravi medijana=79.00, Zdravi srednja vrednost= 79.35 ± 20.27).



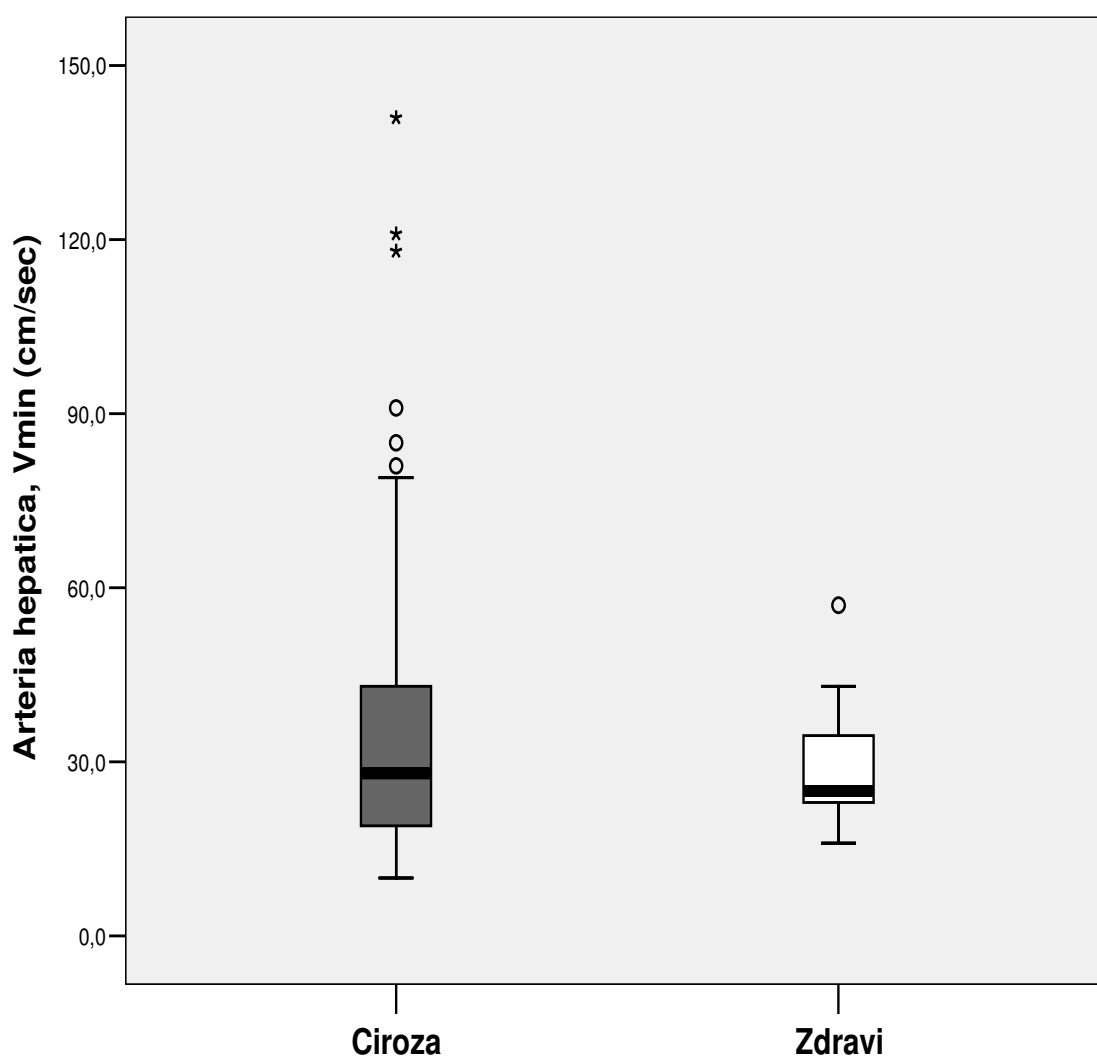
Grafikon 16 - Sistolna brzina protoka (V_{max}) u hepatičkoj arteriji kod bolesnika i zdravih kontrola

Arteria hepatica (HA)

Dijastolna brzina

Prosečna dijastolna brzina (Vmin) protoka krvi u hepatičkoj arteriji kod bolesnika bila je 35.49 ± 25.57 cm/sec, a kod zdravih kontrola 28.95 ± 10.41 cm/sec, Vrednosti kod bolesnika su bile više i varirale su od 10 do 141 cm/sec, sa ekstremima. Rezultati su prikazani grafikonom 17.

Razlika u dijastolna brzina Vmin u hepatičkoj arteriji se analizira neparametarski $Z = -0.297$; $p = 0.766 > 0.05$. Ne postoji statistički značajna razlika u dijastolnoj brzini HA Vmin, (Ciroza medijana=28, Cirroza srednja vrednost= 35.50 ± 25.57 , Zdravi medijana=25, Zdravi srednja vrednost= 28.95 ± 10.41).



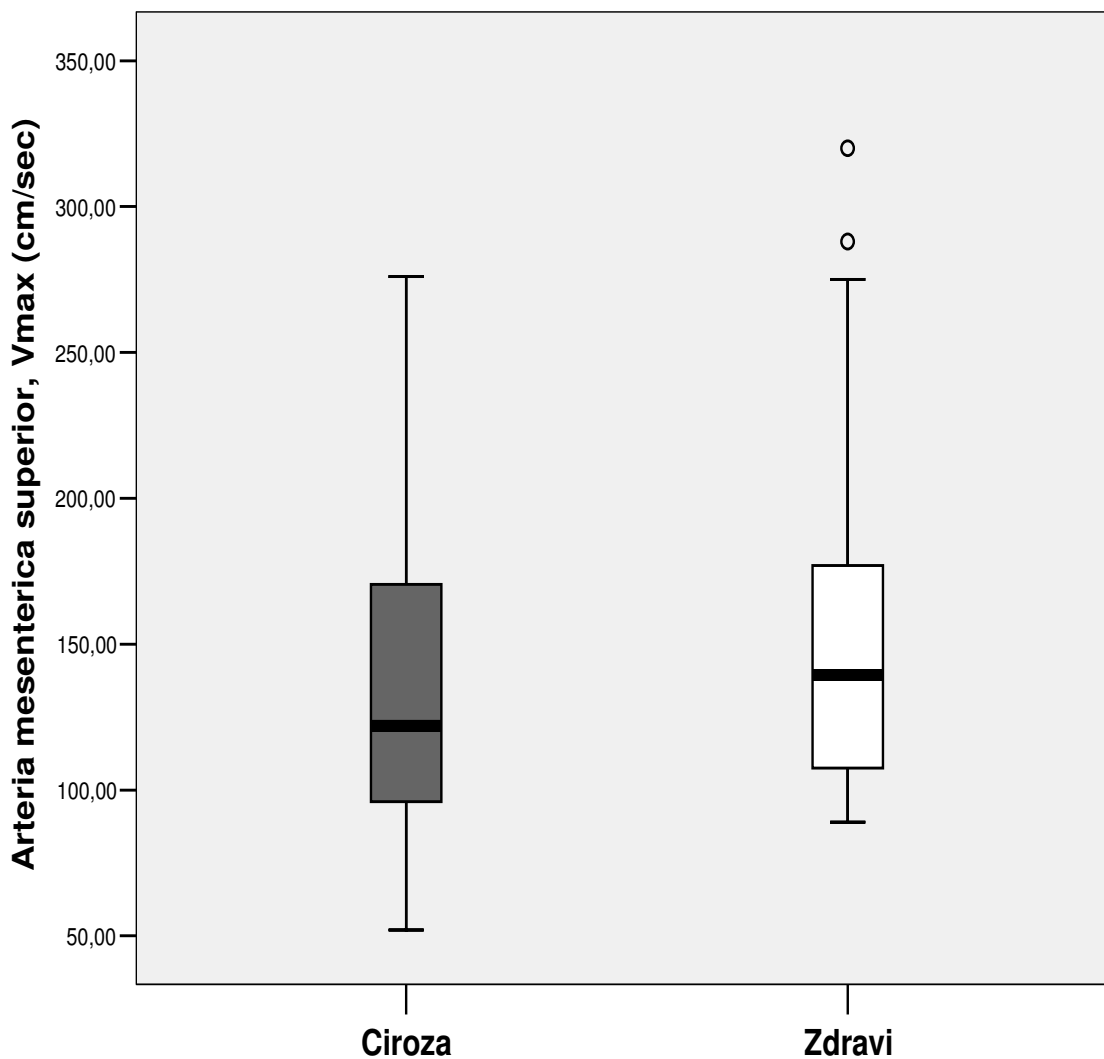
Grafikon 17 - Dijastolna brzina (Vmin) protoka u hepatičkoj arteriji kod bolesnika i zdravih kontrola

Arteria mesenterica superior (AMS)

Sistolna brzina

Prosečna brzina Vmax protoka kod bolesnika bila je 132.55 ± 48.59 cm/sec, a kod zdravih kontrola 157.45 ± 69.01 cm/sec. Vrednosti kod bolesnika su bile niže i varirale od 52 do 276 cm/sec, sa ekstremima. Rezultati su prikazani u grafikonu 18.

Sistolna brzina AMS Vmax se analizira neparametarski, $Z = -1.239$; $P = 0.215 > 0.05$. Ne postoji statistički značajna razlika u medijani i srednjoj vrednosti AMS Vmax kod bolesnika i zdravih kontrola (Ciroza medijana=122.00, Srednja vrednost = 132.55 ± 48.59 Zdravi medijana=139.50 Zdravi srednja vrednost = 154.45 ± 69.01).



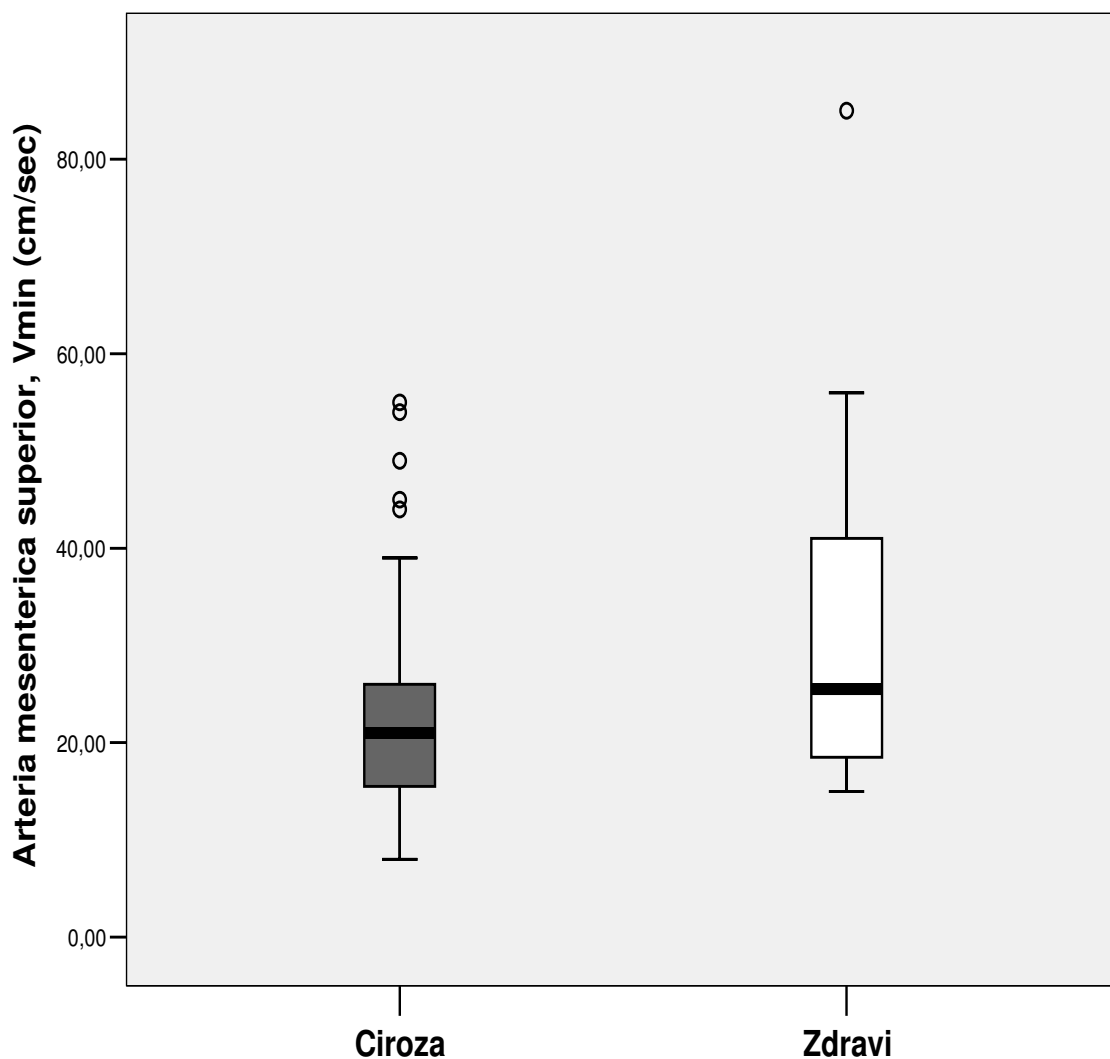
Grafikon 18 - Systolna brzina (Vmax) u AMS kod bolesnika i zdravih kontrola

Arteria mesenterica superior (AMS)

Dijastolna brzina

Prosečna brzina Vmin protoka kod bolesnika bila je 22.35 ± 10.51 cm/sec, a kod zdravih kontrola 31.50 ± 17.53 cm/sec. Vrednosti kod bolesnika su bile niže i varirale su od 8 do 55 cm/sec, sa ekstremima. Rezultati su prikazani u grafikonu 19.

Dijastolna brzina u AMS (Vmin) se analizira neparametarski, $Z= 2.334$; $P=0.020 < 0.05$. Postoji statistički značajna razlika u medijani i srednjoj vrednosti AMS Vmin kod bolesnika i zdravih kontrola (Ciroza medijana=21.00, Srednja vrednost=22.35±10.51 i Zdravi medijana=25.50, Srednja vrednost=31.50±17.53).

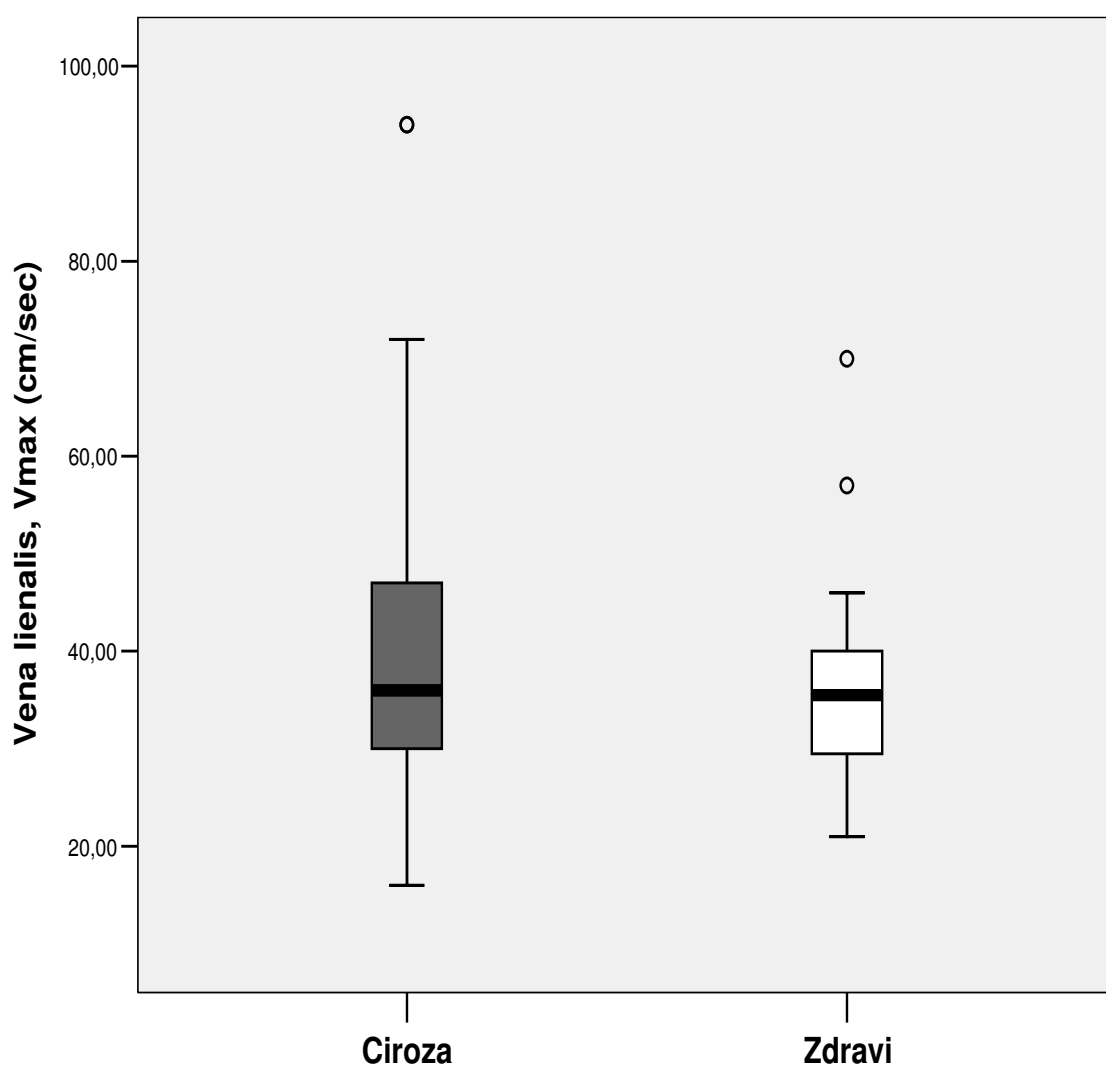


Grafikon 19 - Dijastolna brzina (Vmin) u AMS kod bolesnika i zdravih kontrola

Vena lienalis (VL)

Prosečna maksimalna brzina krvi (Vmax) u slezinskoj veni kod bolesnika bila je 39.00 ± 15.21 cm/sec, a kod zdravih kontrola 37.00 ± 11.51 cm/sec. Vrednosti kod bolesnika su bile nešto veće i varirale su od 16 do 94 cm/sec, sa ekstremima. Rezultati su prikazani u grafikonu 20.

Maksimalna brzina krvi u VL (Vmax) se analizira neparametarski $Z = -0.384$; $P = 0.701 > 0,05$. Ne postoji statistički značajna razlika u VL Vmax (Ciroza medijana=36.00, Zdravi srednja vrednost= 39.00 ± 15.21 i Zdravi medijana=35.50, Zdravi srednja vrednost= 37.00 ± 11.51).



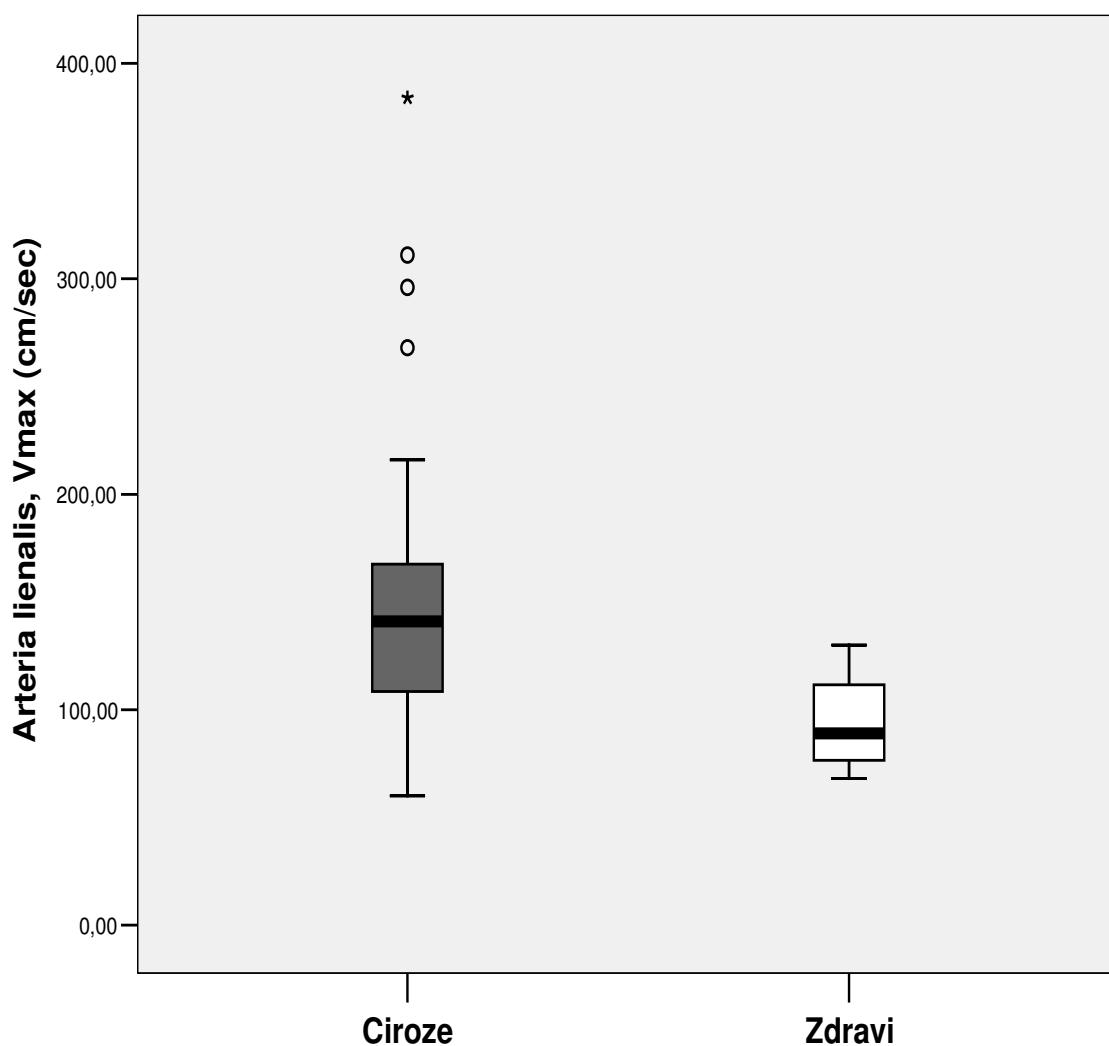
Grafikon 20 - Maksimalna brzina krvi (Vmax) u slezinskoj veni (VL) kod bolesnika i zdravih kontrola

Arteria lienalis (AL)

Sistolna brzina

Prosečna sistolna brzina krvi (Vmax) u AL kod bolesnika bila je 144.52 ± 54.89 cm/sec, a kod zdravih kontrola 94.55 ± 20.64 cm/sec. Vrednosti kod bolesnika su bile veće i varirale su od 60 do 384 cm/sec, sa ekstremima. Rezultati su prikazani u grafikonu 21.

Sistolna brzina u AL (Vmax) se analizira neparametarski $Z = -4.471$; $P = 0.000 < 0.01$. Postoji statistički visoko značajna razlika u AL Vmax (Ciroza medijana = 141.00, Zdravi medijana = 89.00, Zdravi srednja vrednost = 94.55 ± 20.64).



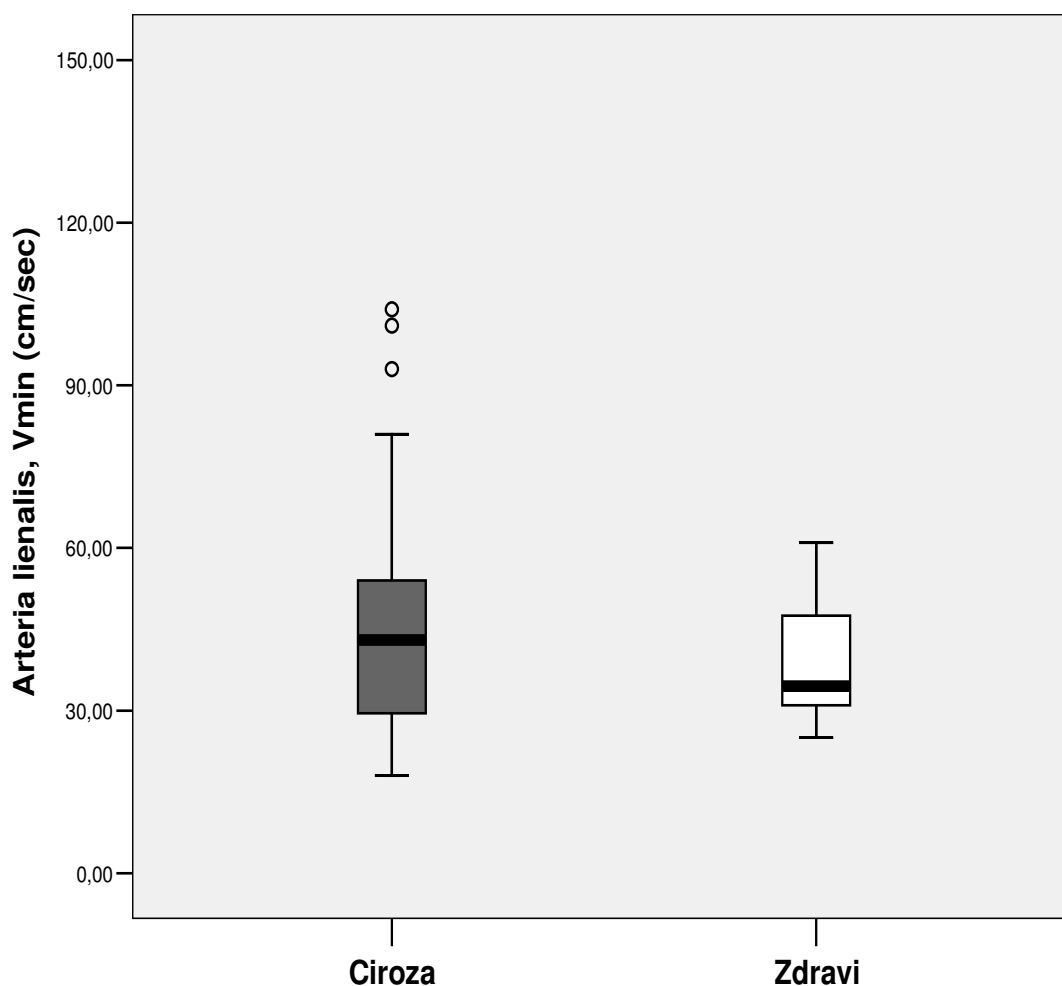
Grafikon 21 - Sistolna brzina krvi u AL kod bolesnika i zdravih kontrola

Arteria lienalis (AL)

Dijastolna brzina

Prosečna dijastolna brzina krvi (Vmin) u AL kod bolesnika bila je 44.85 ± 19.03 cm/sec, a kod zdravih kontrola 38.15 ± 9.51 cm/sec. Vrednosti kod bolesnika su bile veće i varirale su od 18 do 104 cm/sec, sa ekstremima. Rezultati su prikazani u grafikonu 22.

Dijastolna brzina krvi u AL (Vmin) se analizira neparametarski $Z = -1.085$; $P = 0.278 > 0.05$. Ne postoji statistički značajna razlika u AL Vmin (Ciroza medijana=43.00, Zdravi srednja vrednost= 44.15 ± 19.03 i Zdravi medijana=34.50, Zdravi srednja vrednost= 38.15 ± 9.50).



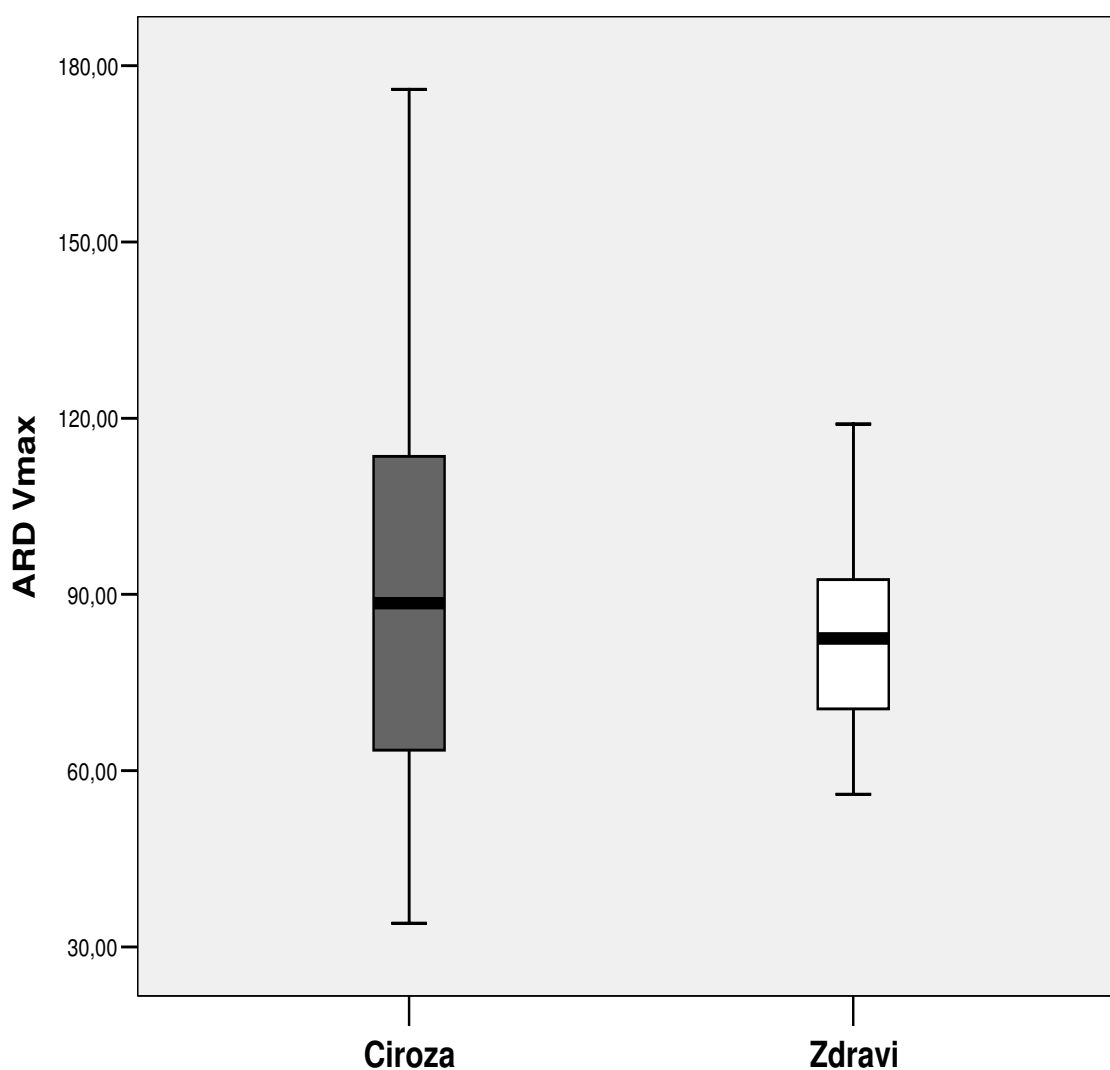
Grafikon 22 - Dijastolna brzina krvi (Vmin) u AL kod bolesnika i zdravih kontrola

Arteria renalis dextra (ARD)

Sistolna brzina

Prosečna sistolna brzina krvi (Vmax) kod bolesnika bila je 88.89 ± 31.60 cm/sec, a kod zdravih kontrola 83.30 ± 16.66 cm/sec. Vrednosti kod bolesnika su bile veće i varirale su od 34 do 176 cm/sec, sa ekstremima. Rezultati su prikazani u grafikonu 23.

Sistolna brzina krvi u ARD (Vmax) se analizira parametarski između dve grupe $t=0.762$; $P=0.448 > 0.05$. Ne postoji statistički značajna razlika u ARD Vmax (Ciroza srednja vrednost= 88.89 ± 31.60 Zdravi srednja vrednost= 83.30 ± 16.66).



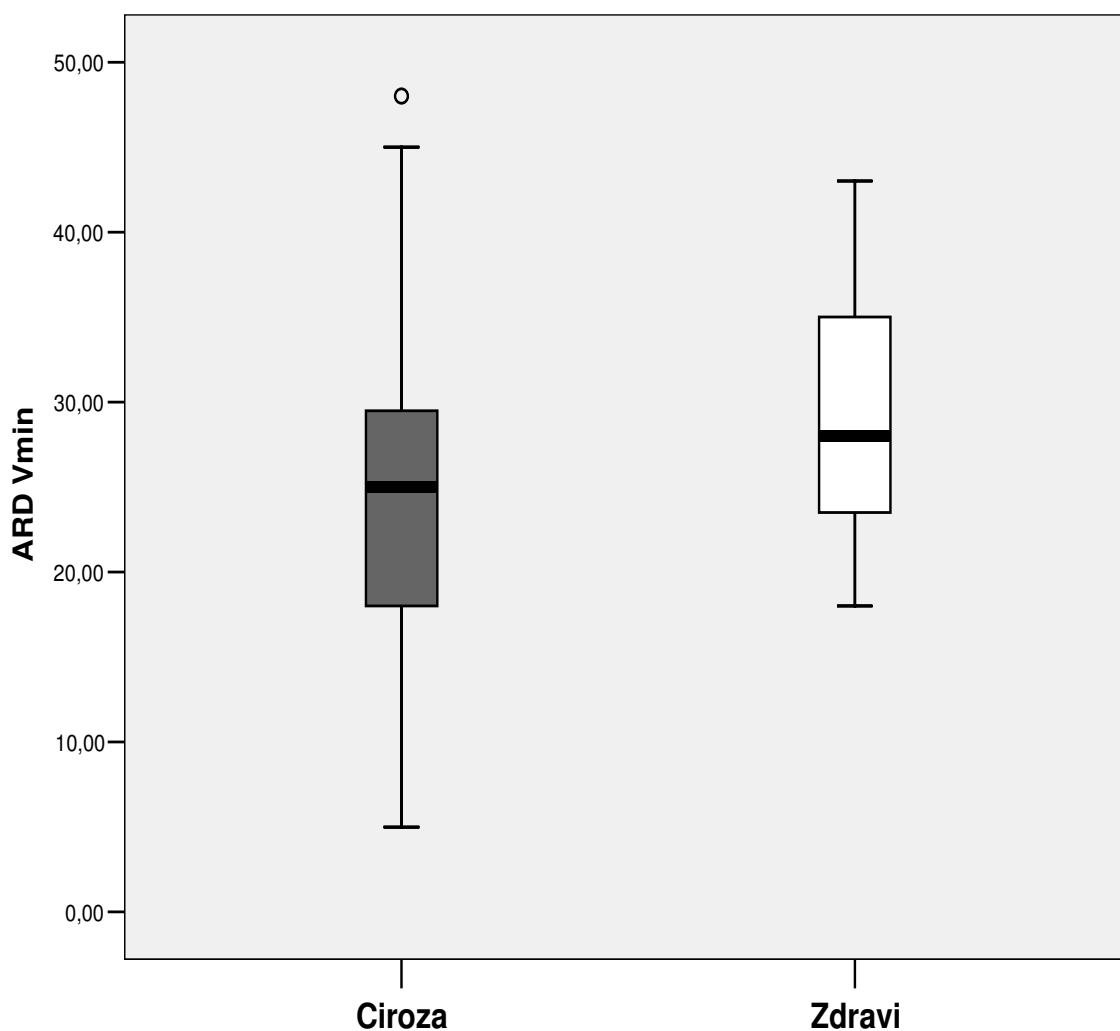
Grafikon 23 - Sistolna brzina krvi (Vmax) u ARD kod bolesnika i zdravih kontrola

Arteria renalis dextra (ARD)

Dijastolna brzina

Prosečna dijastolna brzina krvi (Vmin) kod bolesnika bila je 24.34 ± 8.95 cm/sec, a kod zdravih kontrola 29.35 ± 6.97 cm/sec. Vrednosti kod bolesnika su bile niže i varirale su od 5 do 48 cm/sec, sa ekstremima. Rezultati su prikazani u grafikonu 24.

Dijastolna brzina krvi u ARD (Vmin) se analizira parametarski t-testom $t = -2.321$; $P = 0.022 < 0.05$. Postoji statistički značajna razlika u ARD Vmin (Ciroza srednja vrednost = 24.34 ± 8.95 i Zdravi srednja vrednost = 29.35 ± 6.97).



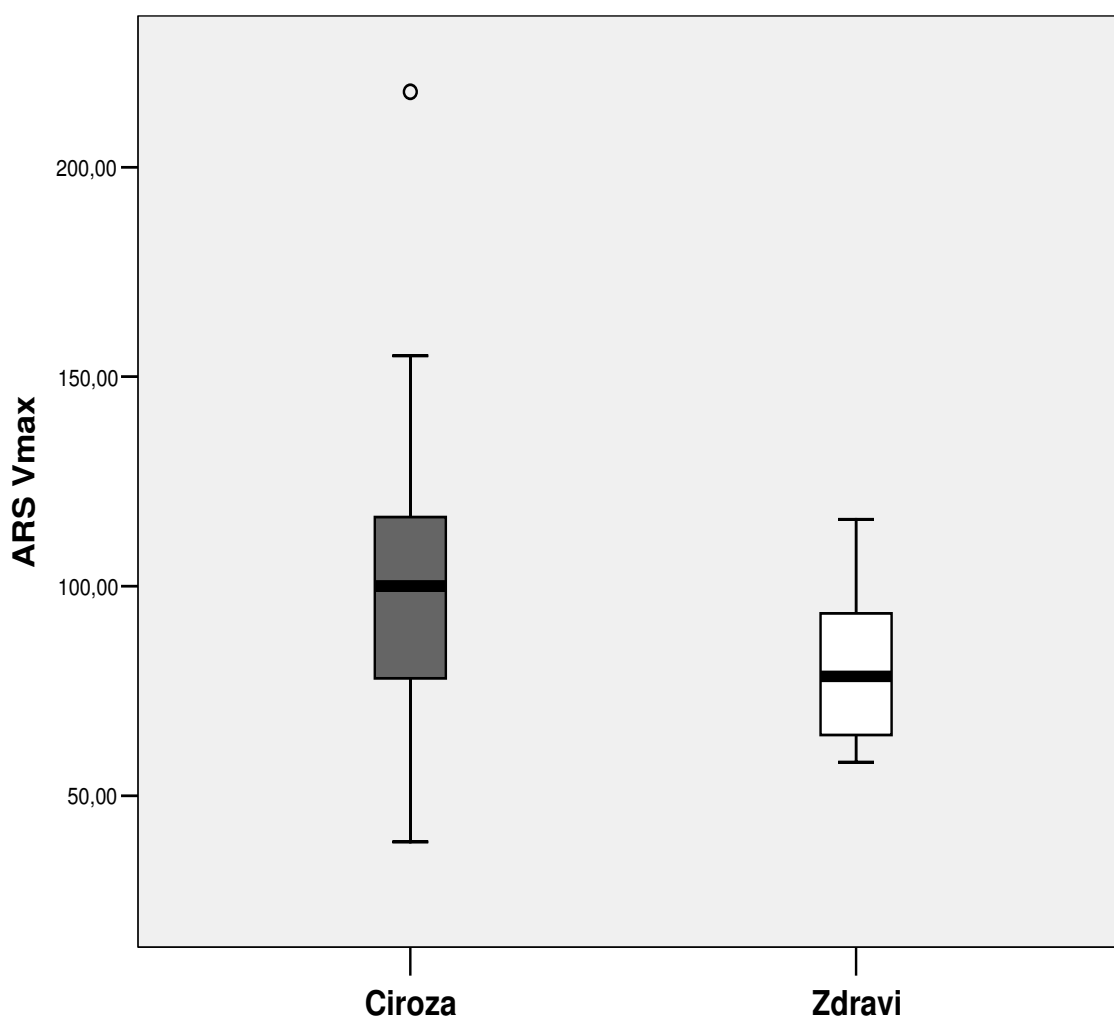
Grafikon 24 - Dijastolna brzina krvi u ARD kod bolesnika i zdravih kontrola

Arteria renalis sinistra (ARS)

Sistolna brzina

Prosečna sistolna brzina krvi (Vmax) u ARS kod bolesnika bila je 99.39 ± 30.47 cm/sec, a kod zdravih kontrola 80.05 ± 17.06 cm/sec. Vrednosti kod bolesnika su bile veće i varirale su od 39 do 218 cm/sec, ekstremima. Rezultati su prikazani u grafikonu 25.

Sistolna brzina krvi u ARS (Vmax) se analizira parametarski metodom t testa $t = 2.722$; $P = 0.008 < 0.01$. Postoji statistički visoko značajna razlika u ARS Vmax (Ciroza srednja vrednost = 99.39 ± 30.47 i Zdravi srednja vrednost = 80.05 ± 17.06).



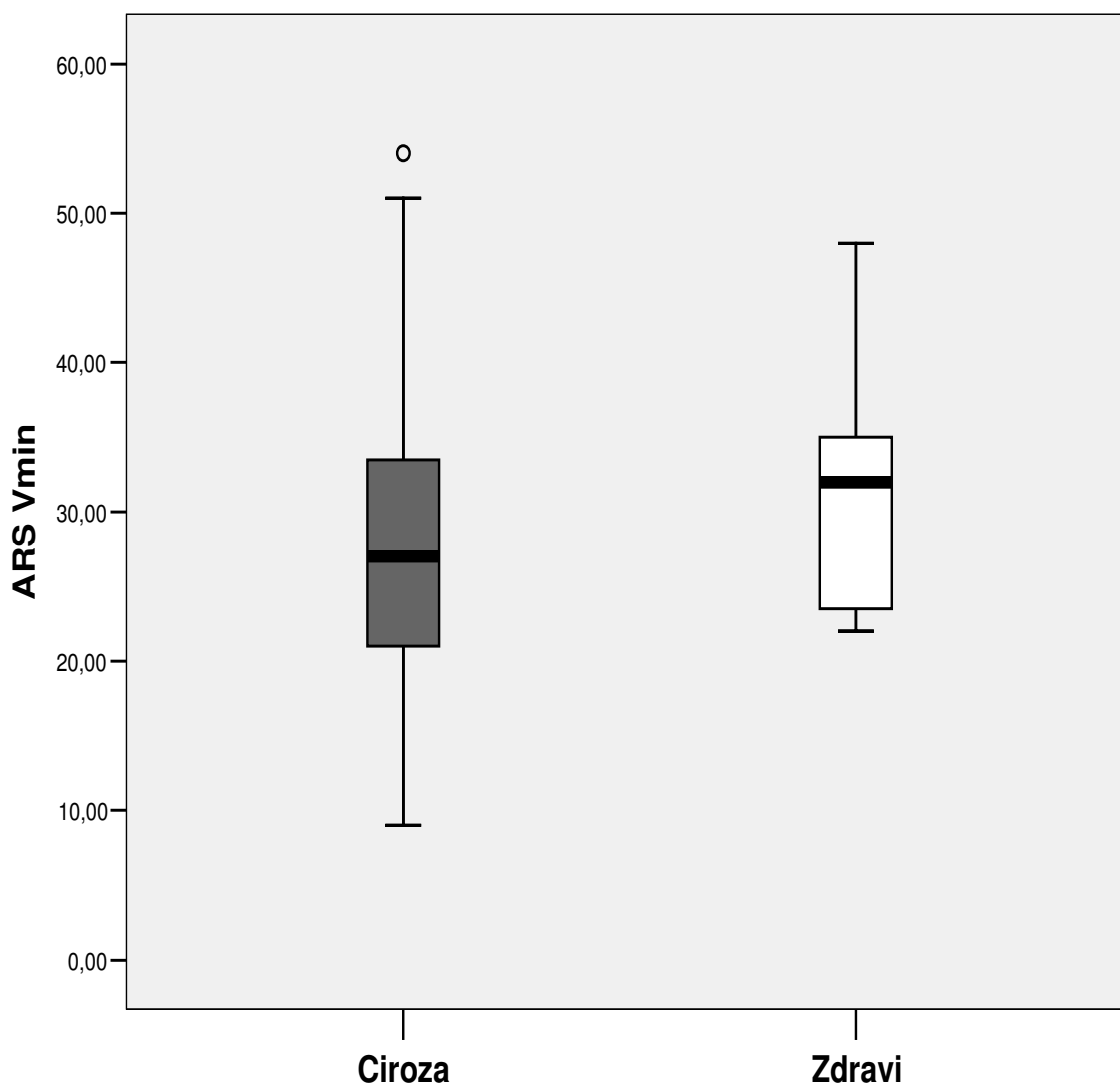
Grafikon 25 - Sistolna brzina krvi u ARS kod bolesnika i zdravih kontrola

Arteria renalis sinistra (ARS)

Dijastolna brzina

Prosečna dijastolna brzina krvi (Vmin) u ARS kod bolesnika bila je 27.45 ± 9.22 cm/sec, a kod zdravih kontrola 31.20 ± 7.85 cm/sec. Vrednosti kod bolesnika su bile manje i varirale su od 9 do 54 cm/sec, sa ekstremima. Rezultati su prikazani grafikonom 26.

Ne postoji statistički značajna razlika u ARS Vmin (Ciroza srednja vrednost= 27.46 ± 9.22 $P=0.100 > 0.05$, Zdravi srednja vrednost= 31.20 ± 7.85).



Grafikon 26 - Dijastolna brzina krvi u ARS kod bolesnika i zdravih kontrola

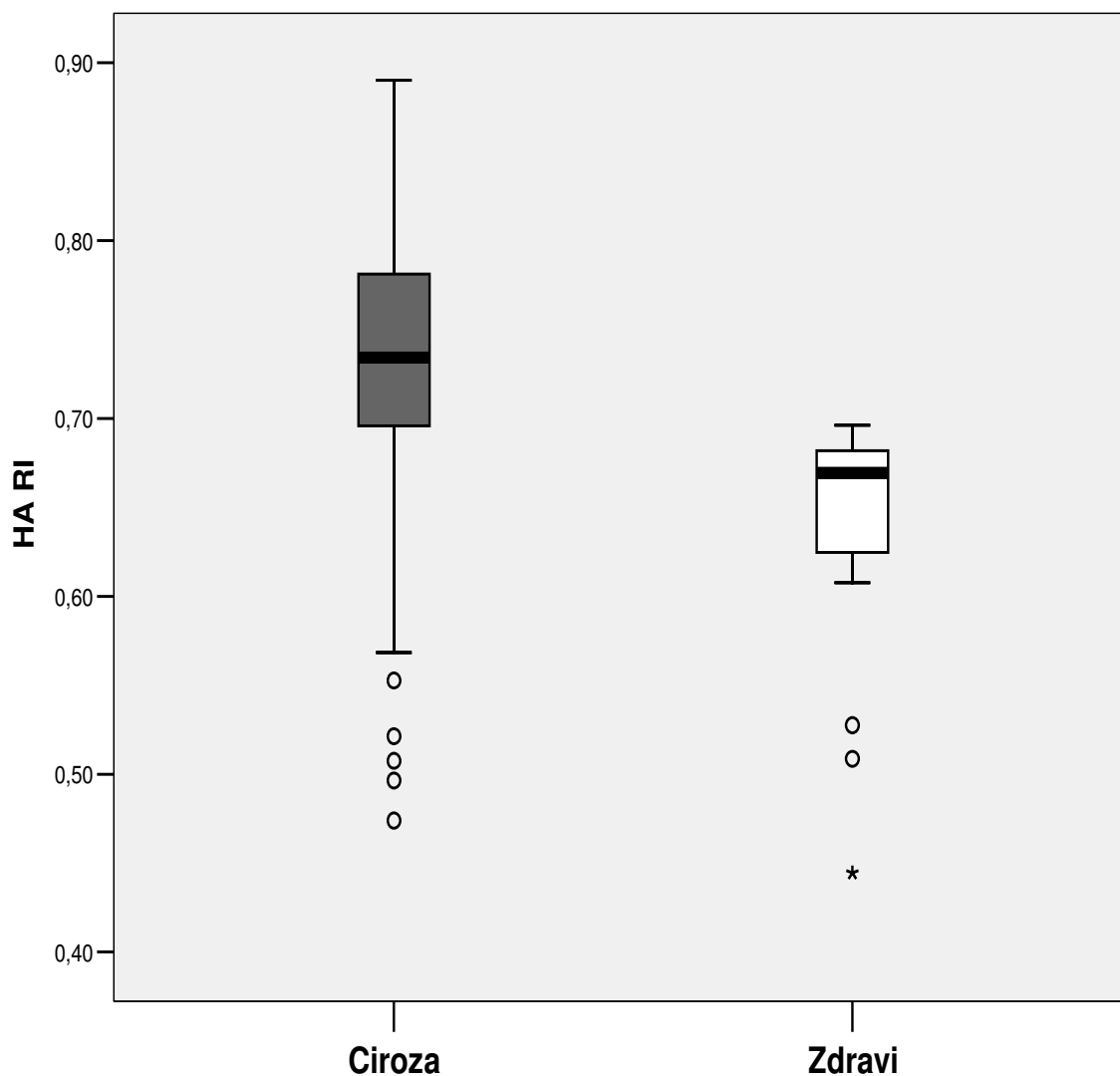
Arterijski indeksi (RI)

Arteria hepatica (HA)

Rezistivni indeks

Prosečan RI hepatičke arterije (HA RI) kod bolesnika iznosi 0.72 ± 0.09 , a kod zdravih kontrola 0.64 ± 0.07 . Vrednosti kod bolesnika su bile veće i varirale su od 0.47 do 0.89, sa ekstremima. Rezultati su prikazani u grafikonu 27.

HA RI se analizira neparametarski vrednost $Z = -4.550$ $P = 0.000 < 0.001$. Postoji statistički značajna razlika u medijani i srednjoj vrednosti RI kod pacijenata sa cirozom i zdravih kontrola (Ciroza medijana=0.7, Ciроза srednja vrednost= 0.72 ± 0.09 , Zdravi medijana=0.67, Zdravi srednja vrednost= 0.64 ± 0.07)



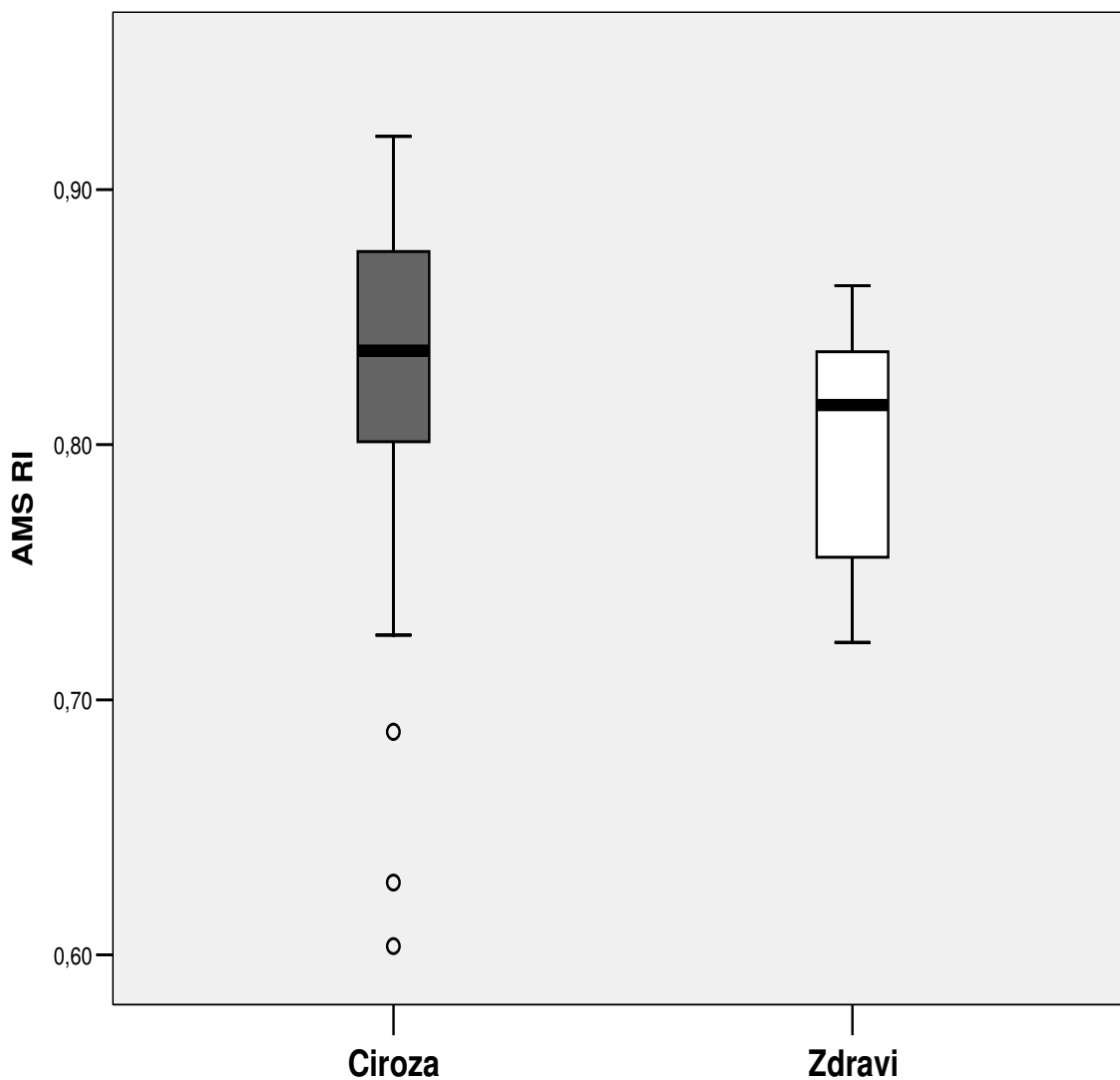
Grafikon 27 - Rezistivni indeks hepatičke arterije (HA) kod bolesnika i zdravih kontrola

Arteria mesenterica superior (AMS)

Rezistivni indeks

Prosečan rezistivni indeks AMS kod bolesnika iznosi 0.83 ± 0.06 , a kod zdravih kontrola 0.80 ± 0.05 . Vrednosti kod bolesnika su bile nešto veće i varirale su od 0.60 do 0.92, sa ekstremima. Rezultati su prikazani grafikonom 28.

Vrednosti RI AMS se analiziraju neparametarski zbog raspodele koja odstupa od normalne $Z = -2.148$; $P = 0.032 < 0.05$. Postoji statistički značajna razlika u medijani i srednjoj vrednosti RI kod pacijenata sa cirozom i zdravih kontrola (Ciroza medijana=0.84, Zdravi medijana=0.82, Zdravi srednja vrednost= 0.83 ± 0.06 i Zdravi medijana=0.82, Zdravi srednja vrednost= 0.80 ± 0.08).



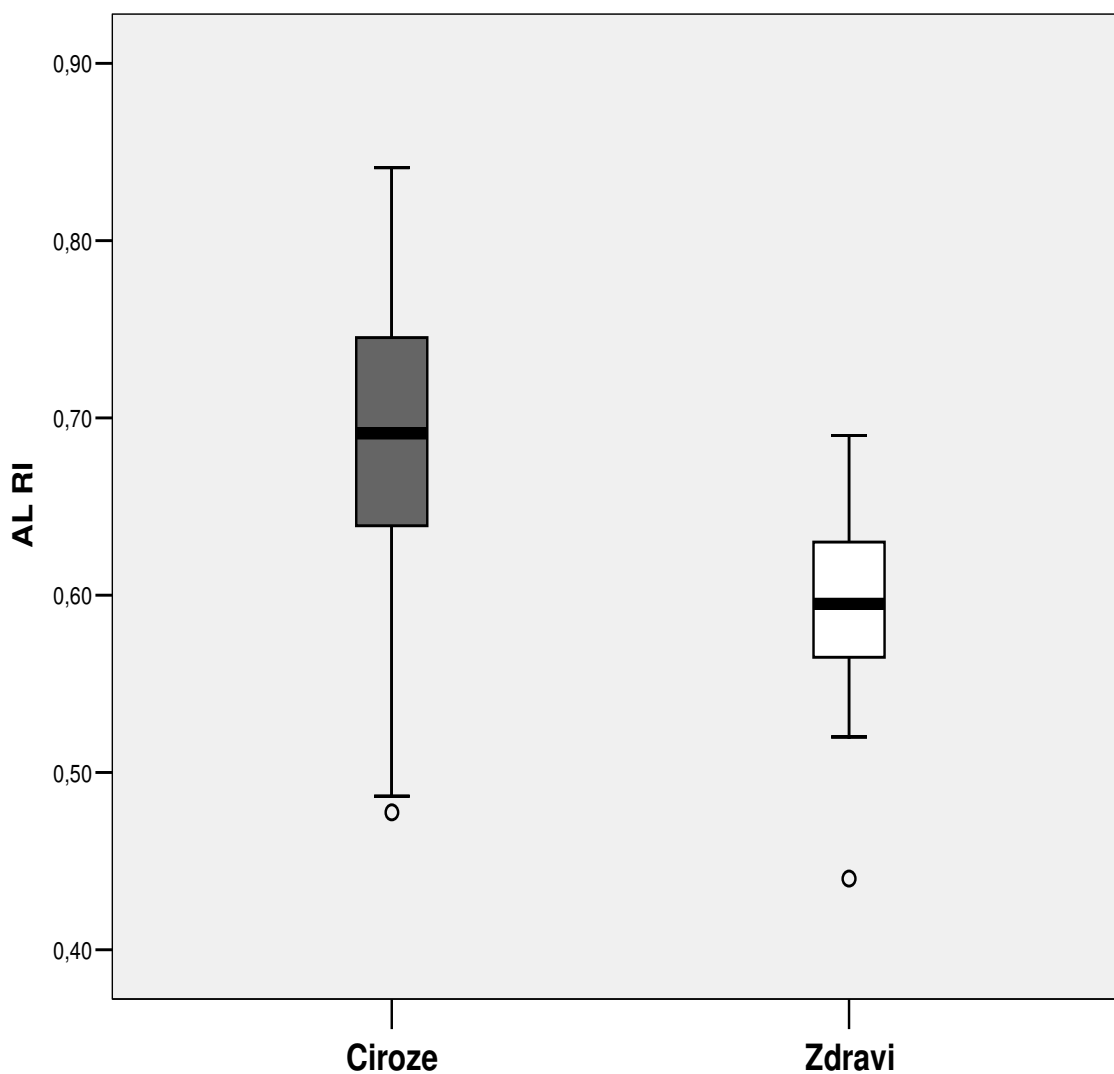
Grafikon 28 - Rezistivni indeks arteriae mesentericae superior (AMS) kod bolesnika i zdravih kontrola

Arteria lienalis (AL)

Rezistivni indeks

Prosečan rezistivni indeks AL kod bolesnika iznosi 0.68 ± 0.09 , a kod zdravih kontrola 0.59 ± 0.06 . Vrednosti kod bolesnika su bile veće i varirale su od 0.48 do 0.84. Rezultati su prikazani u grafikonu 29.

Vrednosti za AL RI se analiziraju parametarski t testom $t = 4.306$ $P = 0.000 < 0.01$. Postoji statistički visoko značajna razlika u medijani i srednjoj vrednosti AL RI kod bolesnika sa cirozom i zdravih kontrola (Ciroza srednja vrednost = 0.68 ± 0.09 i Zdravi srednja vrednost = 0.60 ± 0.06).



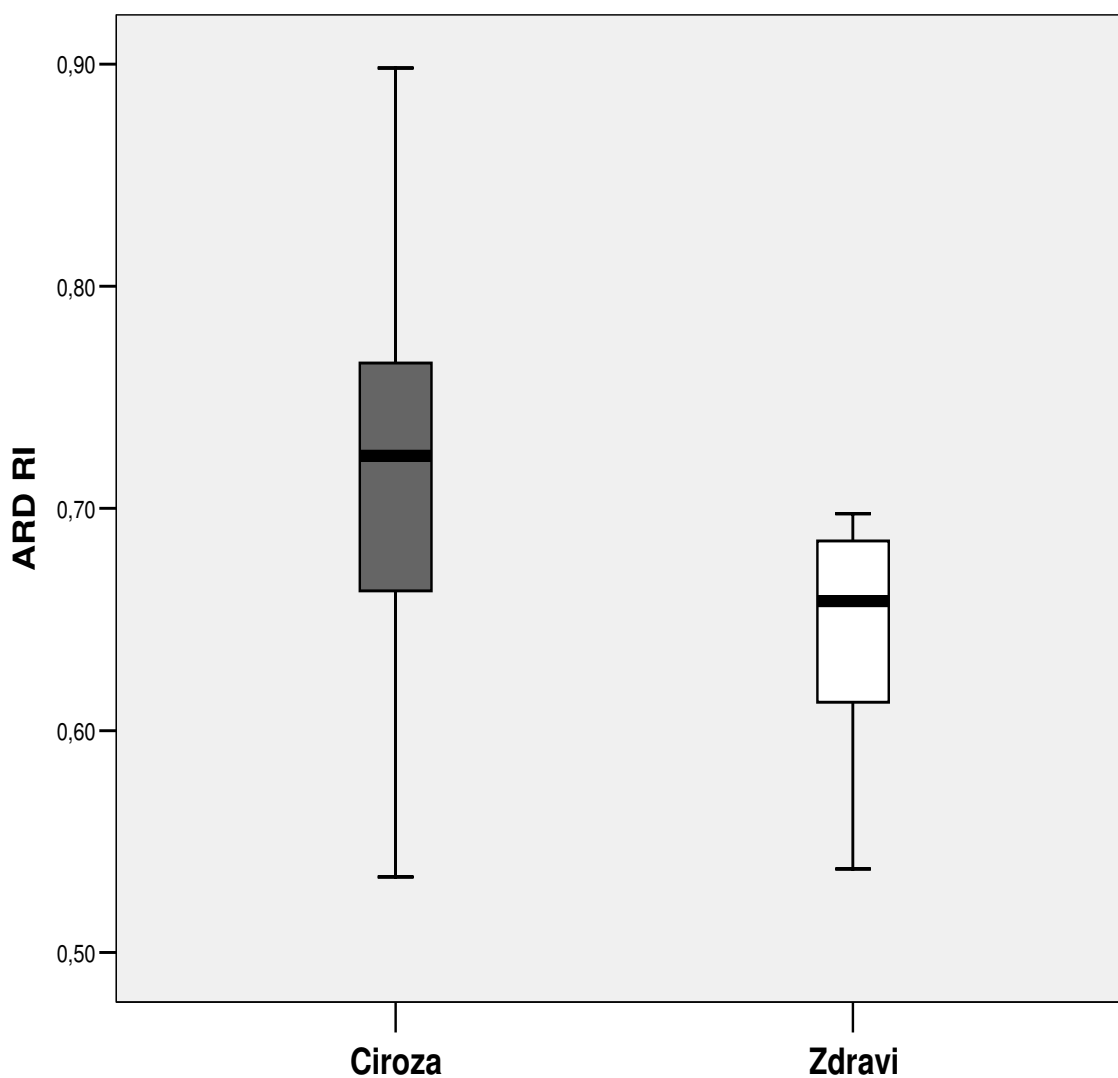
Grafikon 29 - Rezistivni indeks arteriae lienalis (AL) kod bolesnika i zdravih kontrola

Arteria renalis dextra (ARD)

Rezistivni indeks

Prosečan rezistivni indeks ARD kod bolesnika iznosi 0.72 ± 0.08 , a kod zdravih kontrola 0.65 ± 0.04 . Vrednosti kod bolesnika su bile veće i varirale su od 0.53 do 0.90. Rezultati su prikazani u grafikonu 30.

ARD RI se analizira neparametarski, $Z = -4.024$ $P = 0.000 < 0.01$. Postoji visoko statistički značajna razlika u medijani i srednjoj vrednosti RI kod bolesnika sa cirozom i zdravih kontrola (Ciroza medijana=0.72, Cirroza srednja vrednost= 0.72 ± 0.08 , Zdravi medijana=0.66, Zdravi srednja vrednost= 0.65 ± 0.04)



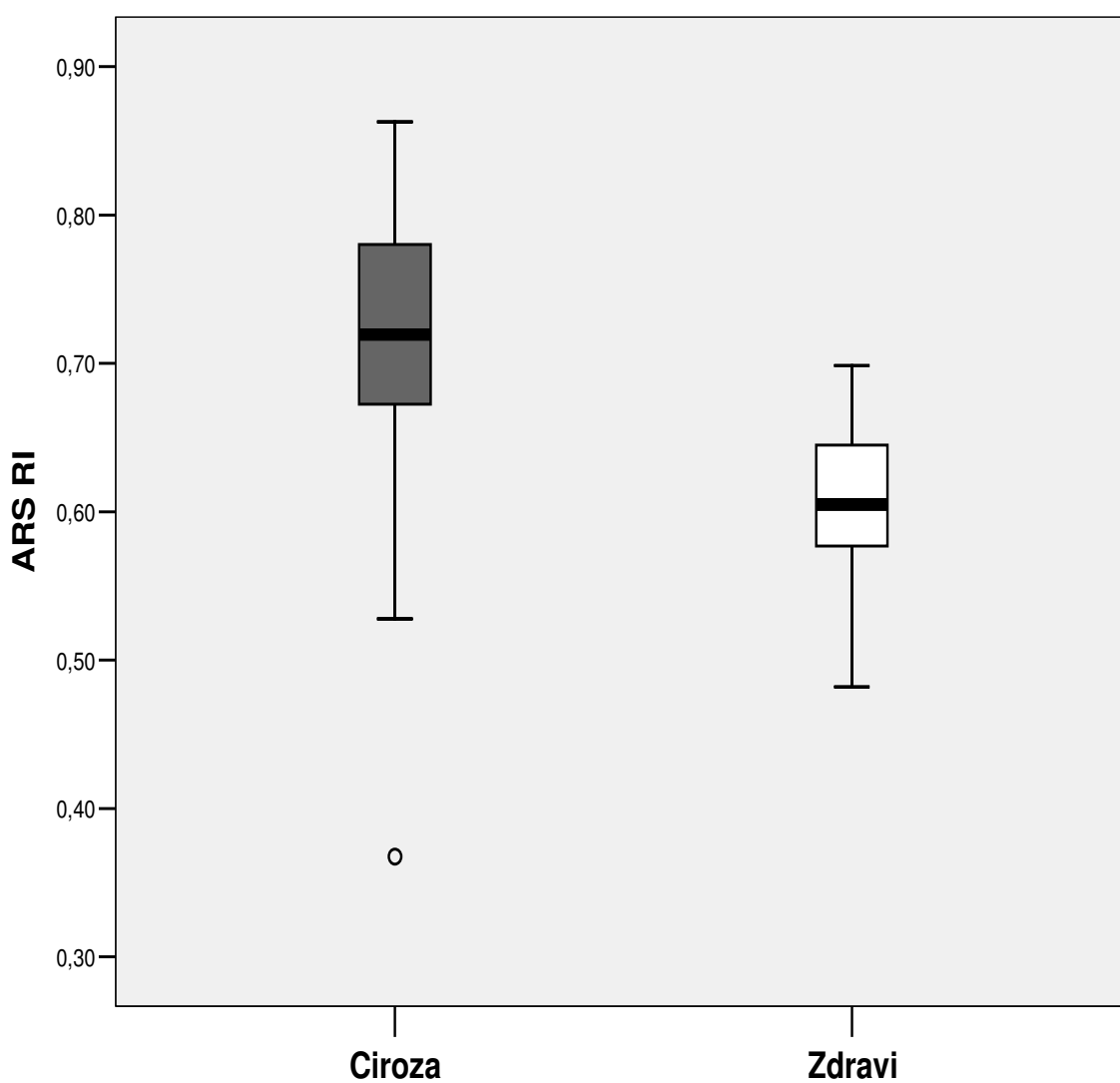
Grafikon 30 - Rezistivni indeks arteriae renalis dex (ARD) kod bolesnika i zdravih kontrola

Arteria renalis sinistra (ARS)

Rezistivni indeks

Prosečan rezistivni indeks ARS kod bolesnika iznosi 0.71 ± 0.09 , a kod zdravih kontrola 0.61 ± 0.05 . Vrednosti kod bolesnika su bile veće i varirale su od 0.37 do 0.86, sa ekstremima. Rezultati su prikazani u grafikonu 31.

ARS RI se analizira parametarski $t = 4.846$ $P = 0.000 < 0.01$. Postoji statistički visoko značajna razlika u medijani i srednjoj vrednosti RI kod bolesnika sa cirozom i zdravih kontrola (Ciroza srednja vrednost = 0.71 ± 0.091 i Zdravi srednja vrednost = 0.61 ± 0.05).

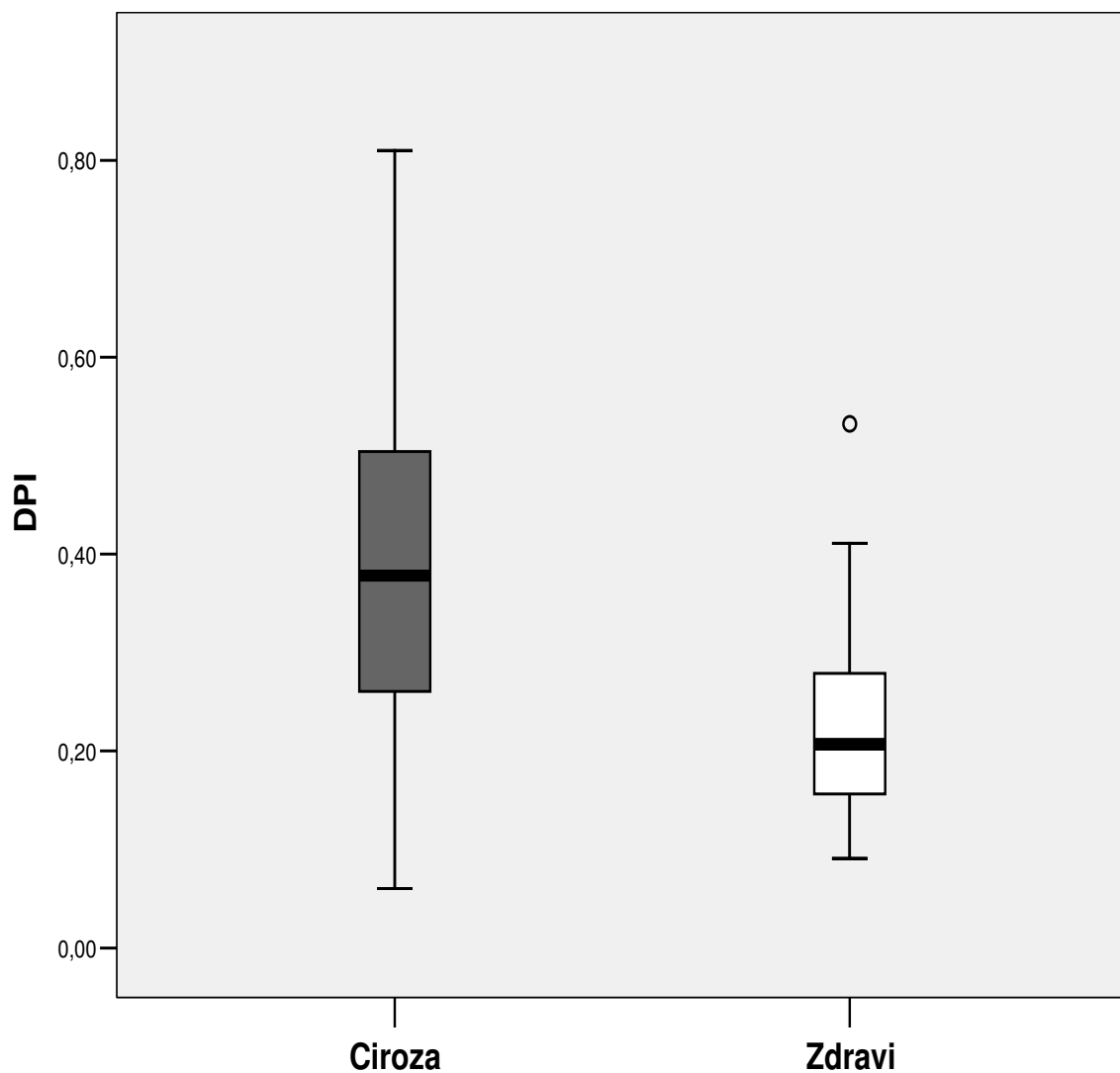


Grafikon 31 - Rezistivni indeks arteriae renalis sin (ARS) kod bolesnika i zdravih kontrola

Doppler perfuzioni indeks jetre (DPI)

Prosečan DPI jetre kod bolesnika iznosi 0.39 ± 0.18 , a kod zdravih kontrola 0.23 ± 0.11 . Obzirom da su normalne vrednosti DPI 0.15-0.30, prosečan DPI je povećan kod bolesnika sa cirozom. Vrednosti kod bolesnika su bile veće i varirale su od 0.06 do 0.81 (od hipo do hiperperfuzije jetre). Rezultati su prikazani u grafikonu 32.

DPI jetre se analizira neparametarski $Z = -3.713$ $P = 0.000 < 0.01$. Postoji visoko statistički značajna razlika u DPI (Ciroza medijana=0.38, Zdravi medijana=0.21). (Ciroza srednja vrednost= 0.39 ± 0.18 , Zdravi srednja vrednost= 0.23 ± 0.11).



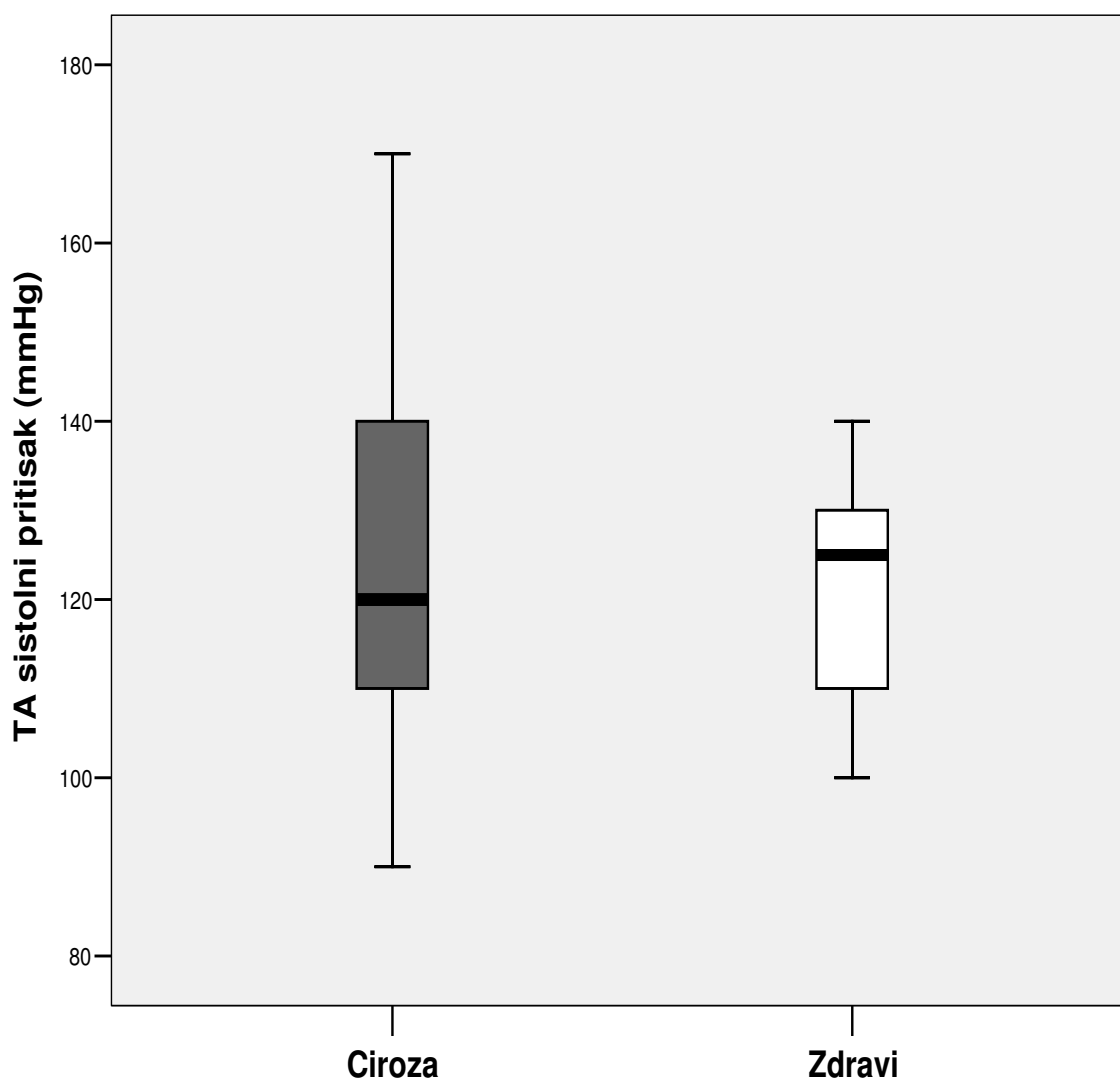
Grafikon 32 - Doppler perfuzioni indeks DPI jetre kod bolesnika i zdravih kontrola

Krvni pritisak (TA)

Sistolni pritisak

Prosečni sistolni krvni pritisak kod bolesnika je bio 124.63 ± 17.133 mmHg, a kod zdravih kontrola 122.00 ± 13.22 . Vrednosti kod bolesnika su bile slične i varirale su od 90-170 mmHg. Rezultati su prikazani u grafikonu 33.

Sistolna TA se analizira neparametarski $Z = -0.210$; $P = 0.834 > 0.05$. Ne postoji statistički značajna razlika u medijani i srednjoj vrednosti sistolnog pritiska kod bolesnika sa cirozom i zdravih kontrola (Ciroza medijana=120.00, Zdravi medijana=125.00, Zdravi srednja vrednost= 124.63 ± 17.13 , Zdravi srednja vrednost= 122.00 ± 13.22).



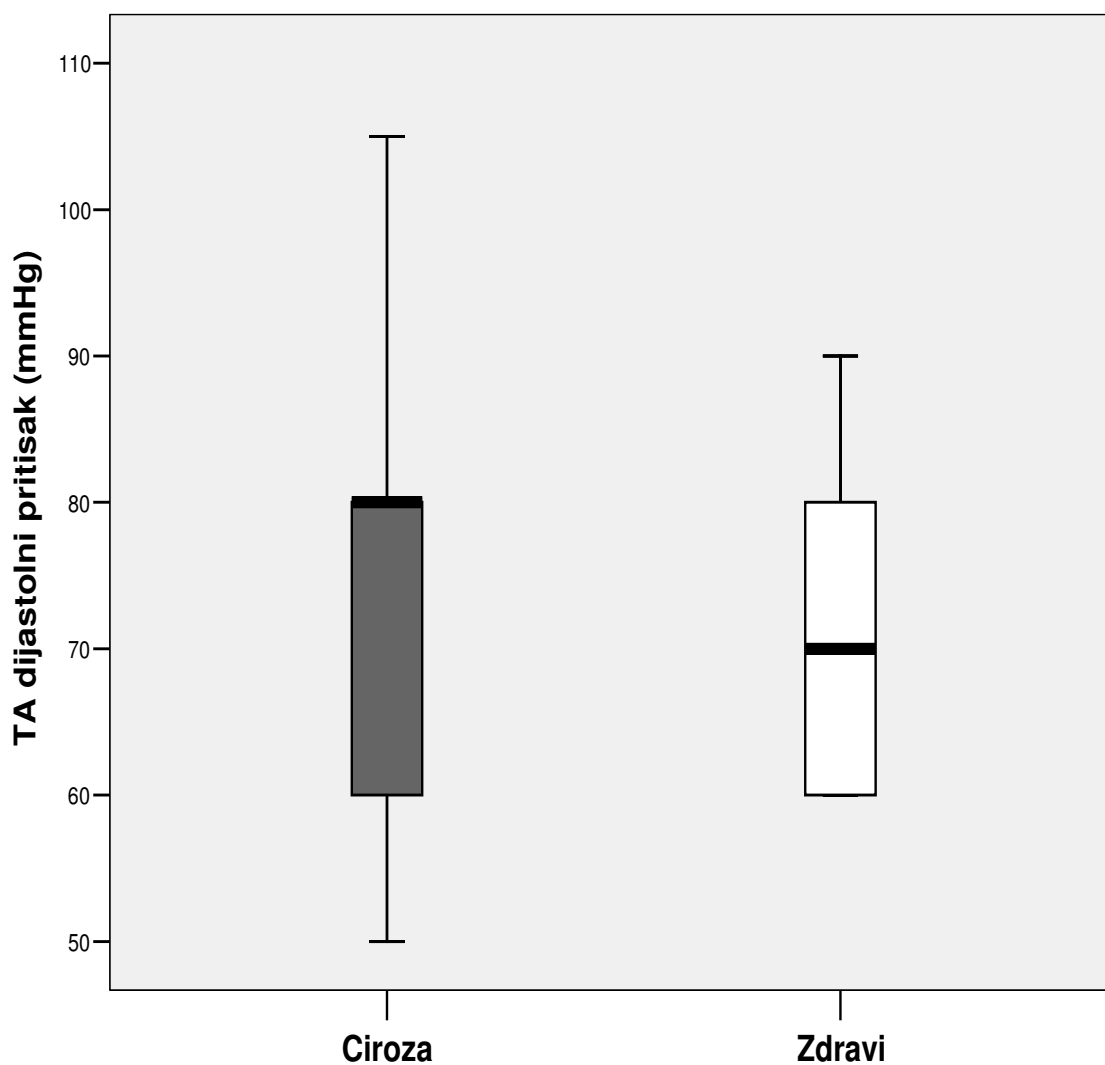
Grafikon 33 - Vrednosti sistolnog krvnog pritiska kod bolesnika i zdravih kontrola

Krvni pritisak (TA)

Dijastolni pritisak

Prosečni dijastolni krvni pritisak kod bolesnika je bio 75.19 ± 12.41 mmHg, a kod zdravih kontrola 71.50 ± 9.33 . Vrednosti kod bolesnika su bile slične i varirale su od 50-105 mmHg. Rezultati su prikazani u grafikonu 34.

Vrednosti za dijastolnu TA se analizira neparametarski, $Z = -1.251$; $P = 0.211 > 0.05$. Ne postoji statistički značajna razlika u medijani i srednjoj vrednosti dijastalnog pritiska kod bolesnika sa cirozom i zdravih kontrola (Ciroza medijana=80.00, Zdravi srednja vrednost= 75.19 ± 12.41 i Zdravi medijana=70.00, Zdravi srednja vrednost= 71.50 ± 9.33).



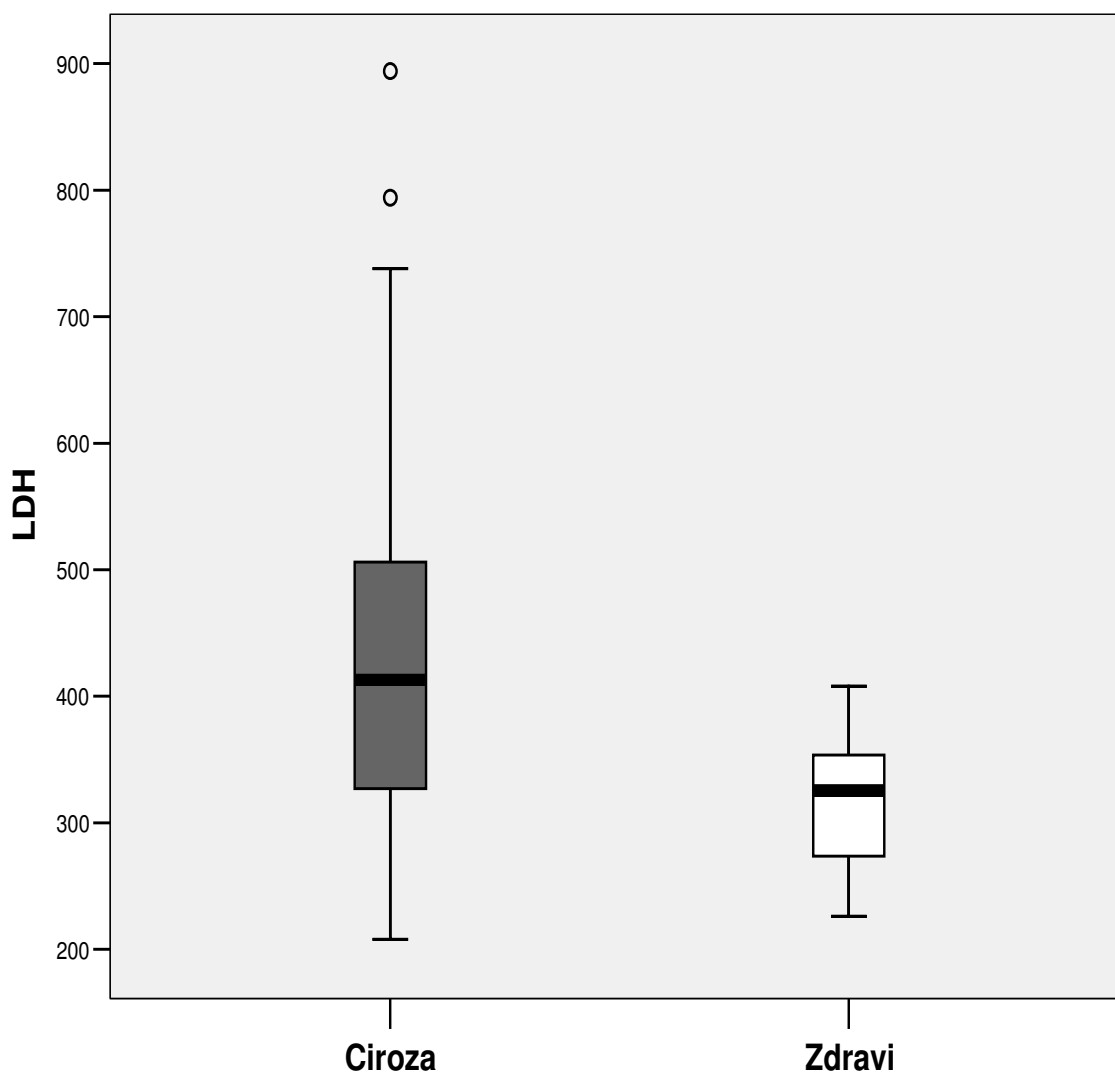
Grafikon 34 - Vrednosti dijastalnog krvnog pritiska kod bolesnika i zdravih kontrola

Vrednosti enzima

LDH

Vrednost laktat-dehidrogenaze (LDH) kod bolesnika je bila 442.29 ± 155.20 U/L, a kod zdravih kontrola 317.50 ± 52.86 U/L. Vrednosti kod bolesnika su bile veće i varirale su od 208 do 894 U/L, sa ekstremima. Rezultati su prikazani u grafikonu 35.

Vrednosti LDH se analiziraju neparametarski, $Z = -3.581$; $P = 0.000 < 0.01$. Postoji statistički visoko značajna razlika u medijani i srednjoj vrednosti LDH kod bolesnika sa cirozom i zdravih kontrola (Ciroza medijana=413.00, srednja vrednost= 442.29 ± 155.20 ; Zdravi medijana=325.50, srednja vrednost= 317.50 ± 52.86).



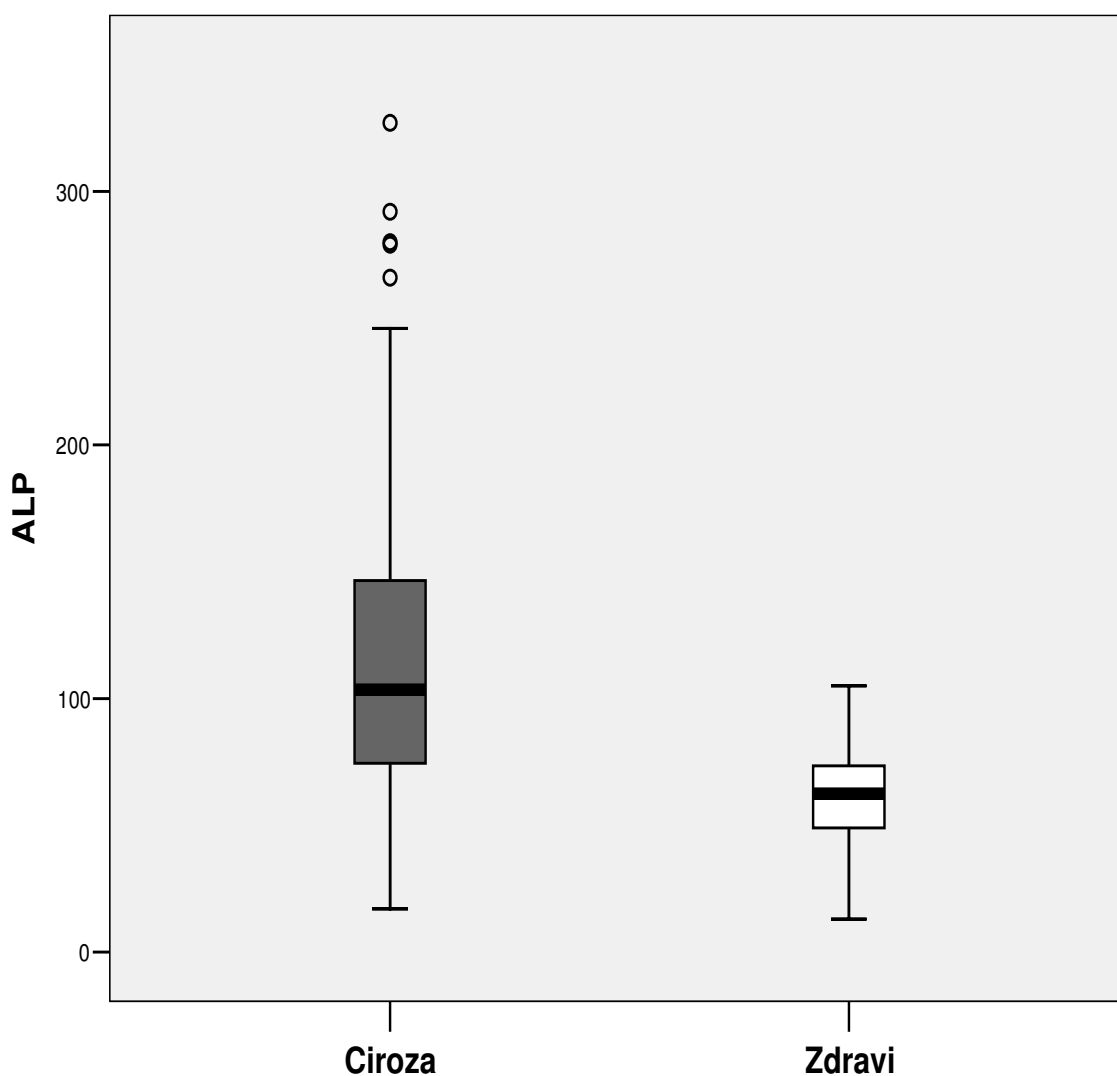
Grafikon 35 - Vrednost LDH kod bolesnika i zdravih kontrola

Alkalna fosfataza (ALP)

Vrednost alkalne fosfataze (ALP) kod bolesnika je bila 122.65 ± 68.02 U/L, a kod zdravih kontrola 62.75 ± 21.52 U/L. Vrednosti kod bolesnika su veće sa varijacijama od 17-327 U/L i ekstremima. Rezultati su prikazani u grafikonu 36.

Vrednosti ALP se analiziraju neparametarski $Z = -4.512$; $P = 0.000 < 0.01$.

Postoji statistički visoko značajna razlika u medijani i srednjoj vrednosti ALP kod bolesnika sa cirozom i zdravih kontrola (Ciroza medijana=103.50, Zdravi medijana=62.50; Zdravi srednja vrednost= 62.75 ± 21.52 , Zdravi medijana=62.50, Zdravi srednja vrednost= 122.65 ± 68.02).



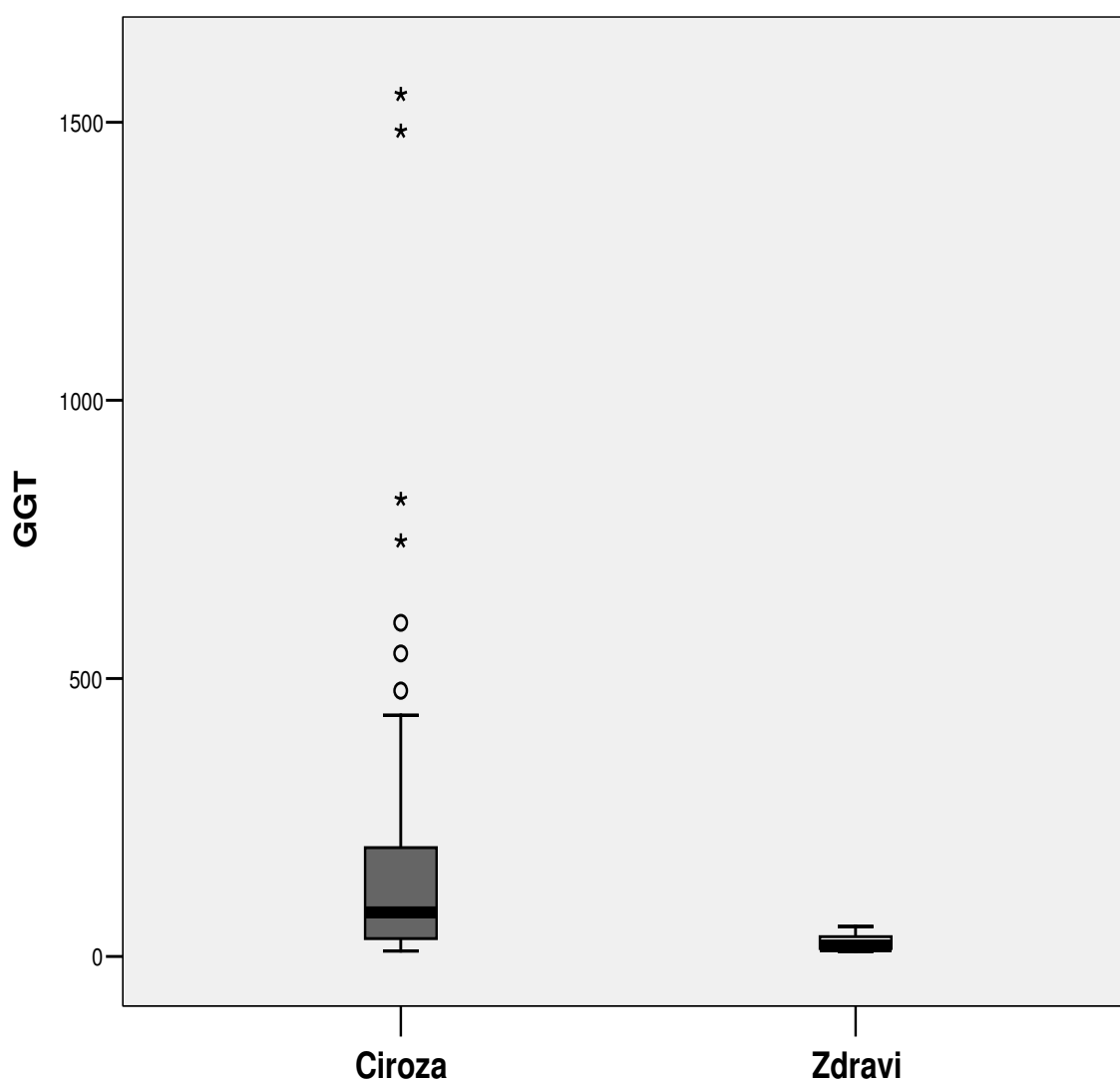
Grafikon 36 - Vrednost ALP kod bolesnika i zdravih kontrola

Gama glutamil transpeptidaza (GGT)

Vrednost gama-glutamil-transpeptidaze (GGT) iznosila je kod bolesnika 176.58 ± 273.56 U/L, a kod zdravih kontrola 25.25 ± 14.44 U/L. Vrednosti kod bolesnika su bile povećane, sa varijacijama od 10 do 1550 U/L i ekstremima. Rezultati su prikazani u grafikonu 37.

Vrednosti GGT se analiziraju neparametarski $Z = -4.960$; $P = 0.000 < 0.01$.

Postoji statistički visoko značajna razlika u medijani i srednjoj vrednosti GGT kod bolesnika i zdravih kontrola (Ciroza medijana=79.00, Giroza srednja vrednost= 176.58 ± 273.56 i Zdravi medijana=19.00, Zdravi srednja vrednost= 25.25 ± 14.44).

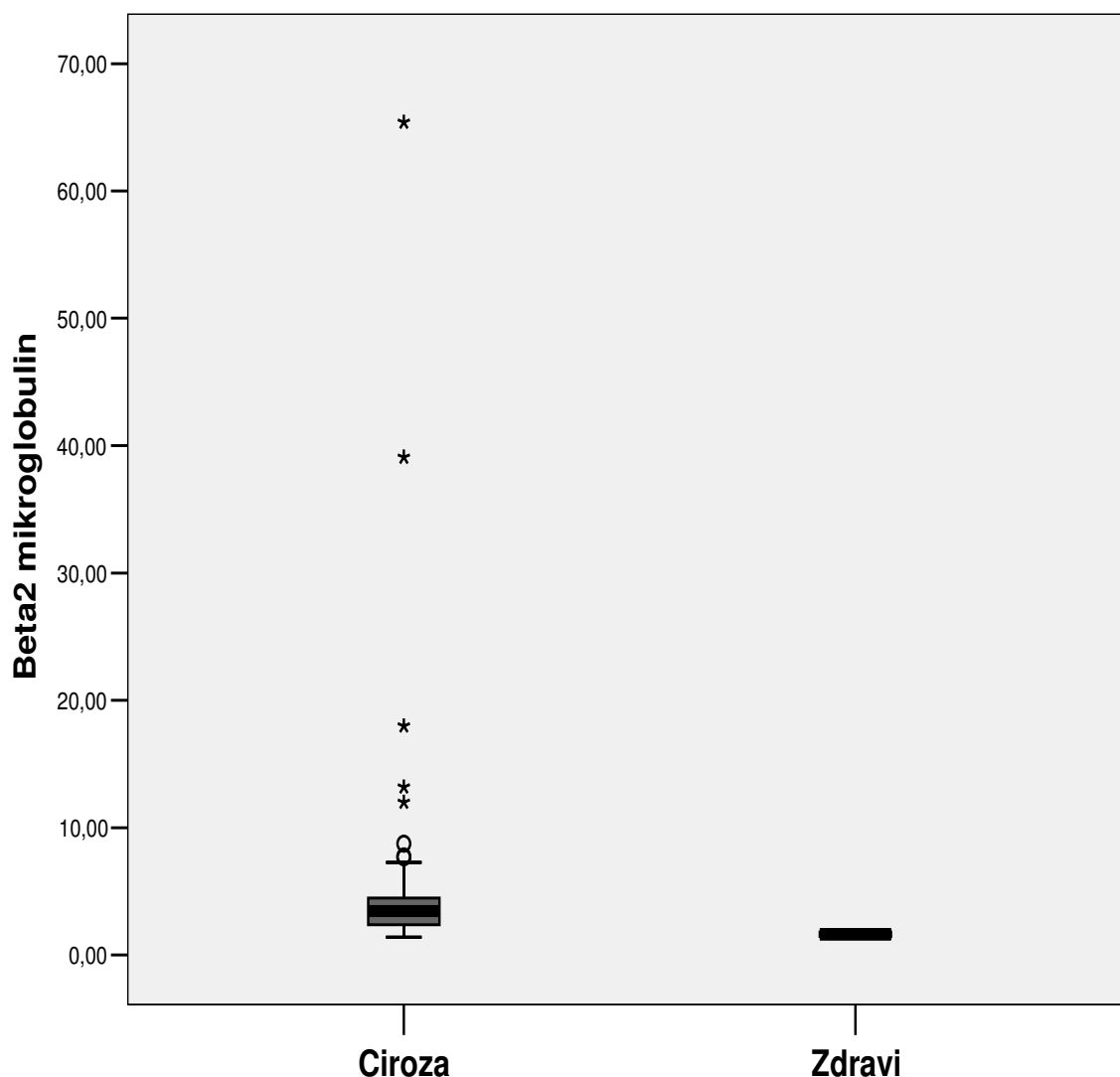


Grafikon 37 - Vrednost GGT kod bolesnika i zdravih kontrola

β2-mikroglobulin

Vrednost β2-mikroglobulina kod bolesnika je bila 5.24 ± 8.49 mg/L a kod zdravih kontrola 1.62 ± 0.17 mg/L. Vrednosti kod bolesnika su bile veće, sa varijacijama od 1.41 do 65.40 mg/L i ekstremima. Rezultati su prikazani u grafikonu 38.

Vrednosti β2-mikroglobulin se analiziraju neparametarski $Z = -6.402$ $P = 0.000 < 0.01$. Postoji visoko statistički značajna razlika u medijani i srednjoj vrednosti β2- mikroglobulina kod bolesnika i zdravih kontrola (Ciroza medijana=3.455, Cirroza srednja vrednost= 5.24 ± 8.49 i Zdravi medijana=1.64, Zdravi srednja vrednost= 1.62 ± 0.17).

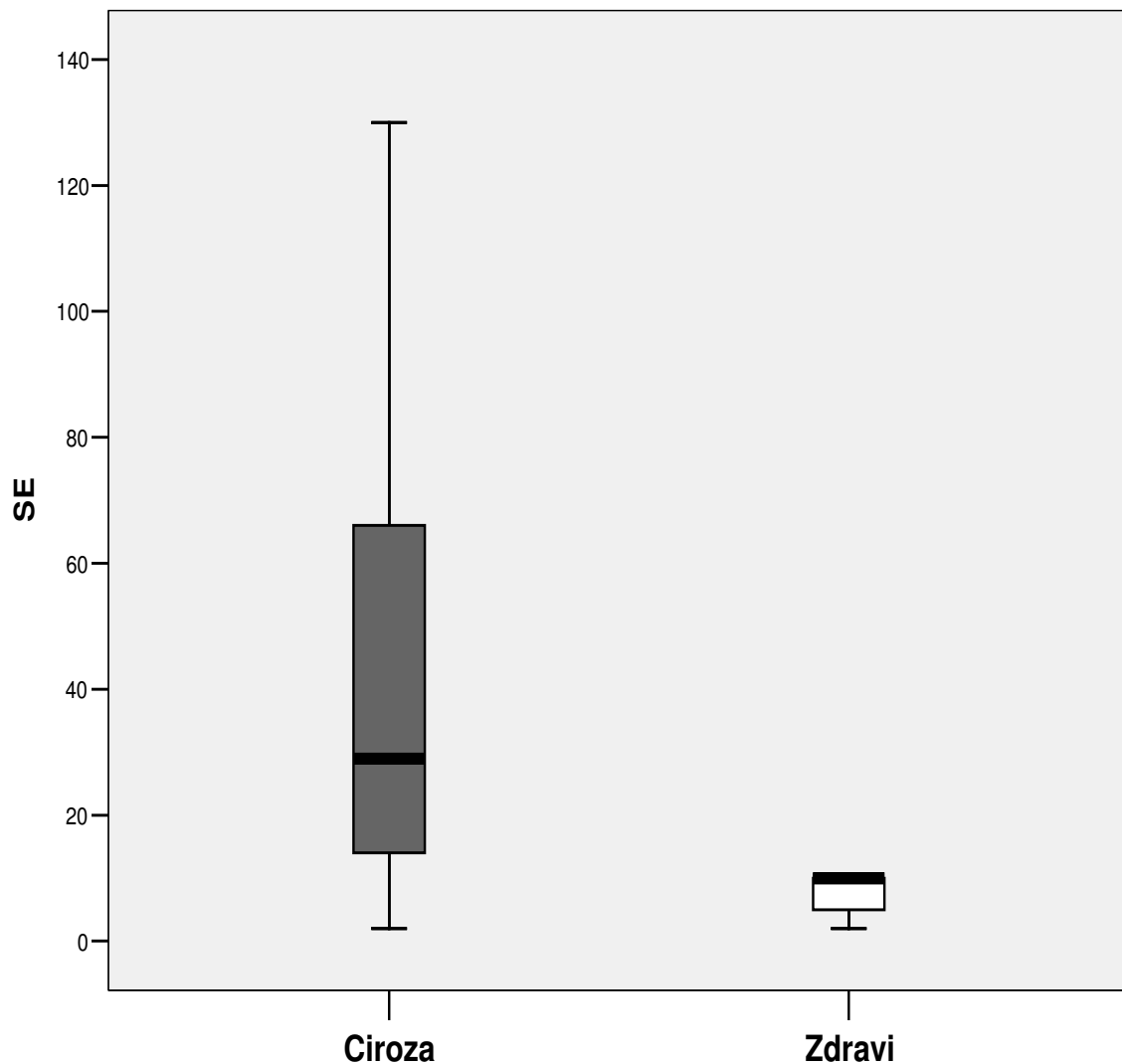


Grafikon 38 - Vrednost β2-mikroglobulina kod bolesnika i zdravih kontrola

Sedimentacija eritrocita (SE)

Prosečna vrednost sedimentacije eritrocita (SE) kod bolesnika je bila 40.30 ± 32.63 mm/h, a kod zdravih kontrola 7.55 ± 3.15 mm/h. Vrednosti kod bolesnika su bile veće sa varijacijama od 2 do 130 i ekstremima. Rezultati su prikazani u grafikon 39.

Vrednosti sedimentacije SE se analiziraju neparametarski zbog raspodele $Z = -5.389$; $P = 0.000 < 0.01$. Postoji visoko statistički značajna razlika u medijani i srednjoj vrednosti SE kod bolesnika i zdravih kontrola: Ciroza medijana = 29.00, Ciroza srednja vrednost = 40.30 ± 32.63 i Zdravi medijana = 10.00, Zdravi srednja vrednost = 7.55 ± 3.15).



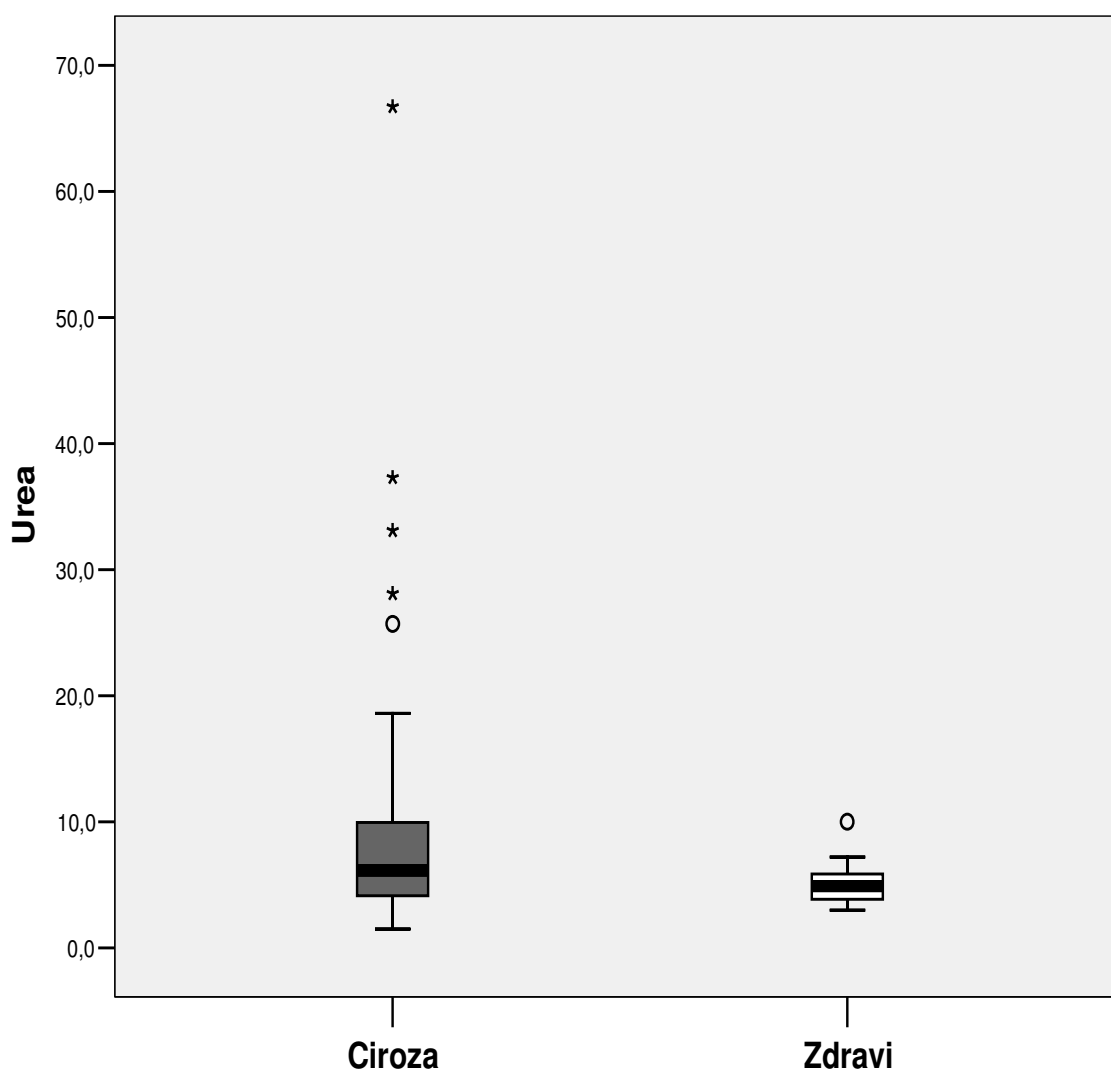
Grafikon 39 - Vrednost sedimentacije eritrocita kod bolesnika i zdravih kontrola

Urea

Prosečna vrednost ureje bila je kod bolesnika 8.72 ± 9.32 mmol/L, a kod zdravih kontrola 5.06 ± 1.64 mmol/L. Vrednosti kod bolesnika su bile veće i varirale su od 1.5 do 66.7 mmol/L, sa ekstremima. Rezultati su prikazani u grafikonu 40.

Vrednosti ureje se analiziraju neparametarski $Z = -1.775$; $P = 0.076 > 0.05$.

Ne postoji statistički značajna razlika u medijani i srednjoj vrednosti ureje kod bolesnika i zdravih kontrola (Ciroza medijana=6.15, Giroza srednja vrednost= 8.72 ± 9.32 i Zdravi medijana=4.90, Zdravi srednja vrednost= 5.06 ± 2.69).

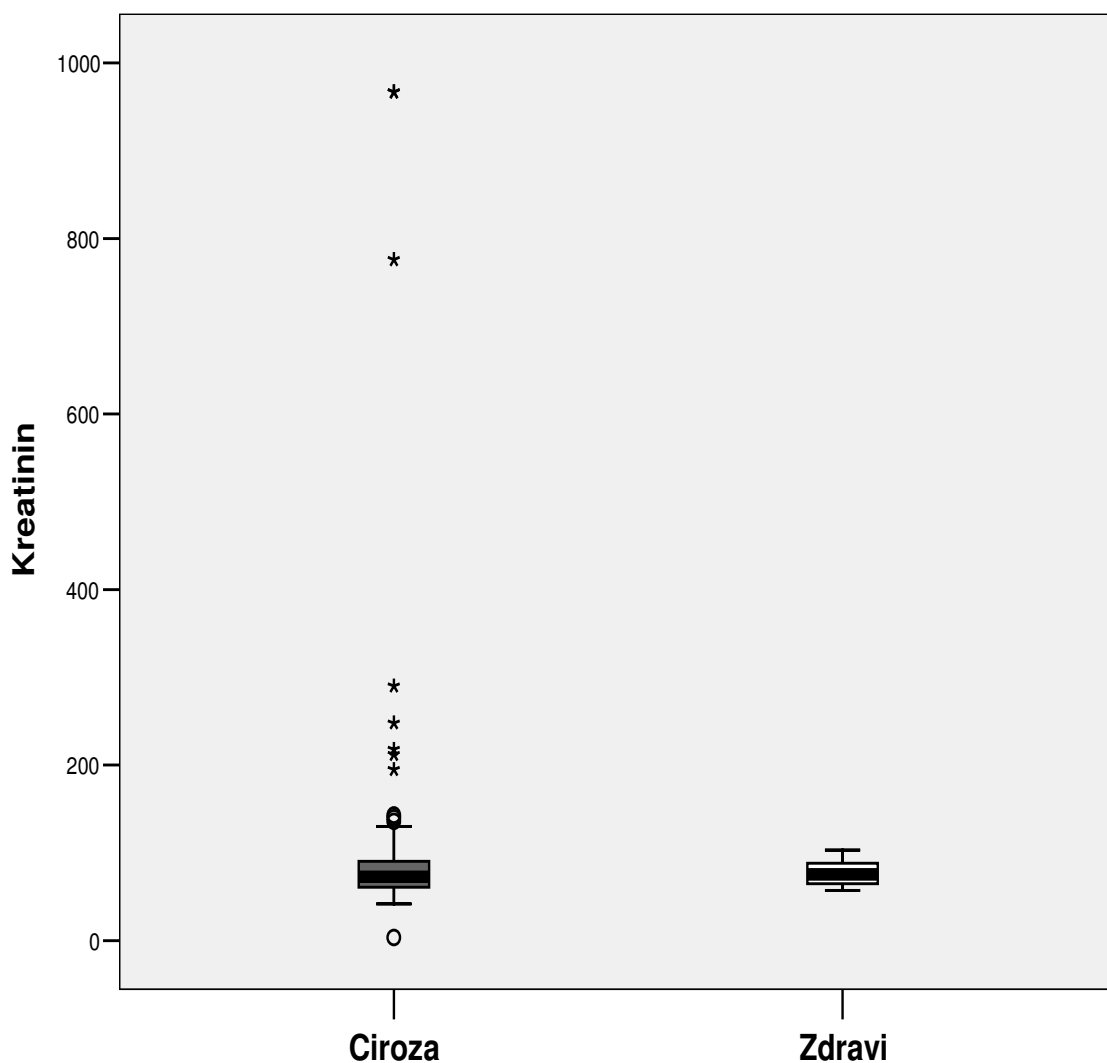


Grafikon 40 - Vrednost ureje kod bolesnika i zdravih kontrola

Kreatinin

Prosečna vrednost kreatinina bila je kod bolesnika $115.36 \pm 163.89 \mu\text{mol/L}$, a kod zdravih kontrola $76.85 \pm 14.01 \mu\text{mol/L}$. Vrednosti kod bolesnika su bile veće i varirale su od 4 do 967 $\mu\text{mol/L}$, sa ekstremima. Rezultati su prikazani u grafikonu 41.

Vrednosti kreatinina se analiziraju neparametarski $Z = -0.228$; $P = 0.819 > 0.05$. Ne postoji statistički značajna razlika u medijani i srednjoj vrednosti kreatinina kod bolesnika i zdravih kontrola (Ciroza medijana=73.00, Cirroza srednja vrednost= 115.36 ± 163.89 i Zdravi medijana=75.50, Zdravi srednja vrednost= 76.85 ± 14.01).

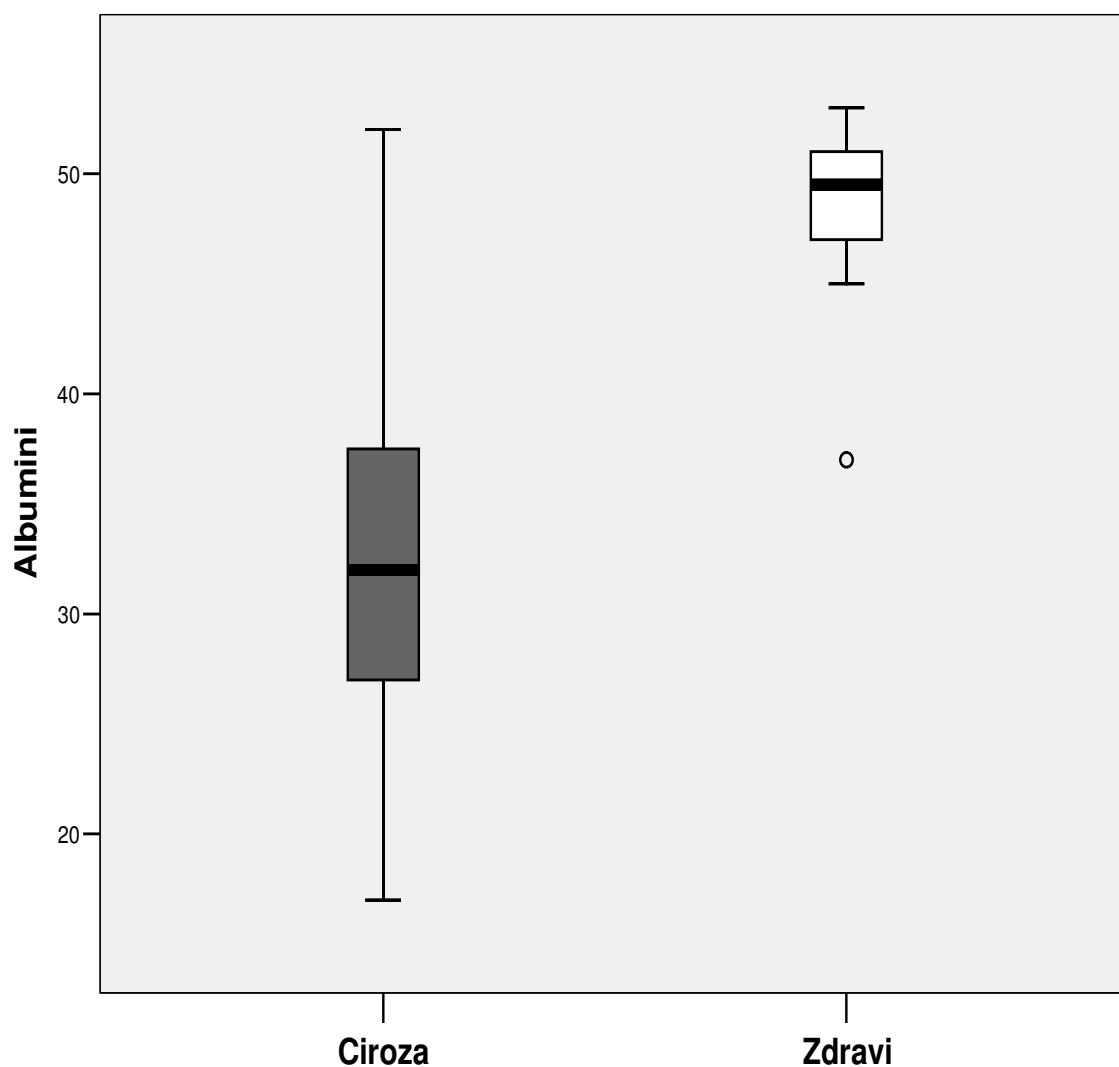


Grafikon 41 - Vrednost kreatinina kod bolesnika i zdravih kontrola

Albumini

Prosečna vrednost albumina bila je kod bolesnika 31.79 ± 7.26 g/L a kod zdravih kontrola 48.60 ± 3.47 g/L. Vrednosti albumina kod bolesnika su bile manje i varirale su od 17 do 52 g/L, sa ekstremima. Rezultati su prikazani u grafikonu 42.

Vrednosti albumina se analiziraju neparametarskim testom $Z = -6.502$; $P = 0.000 < 0.01$. Postoji statistički visoko značajna razlika u medijani i srednjoj vrednosti albumina kod bolesnika i zdravih kontrola (Ciroza medijana=32.00, Giroza srednja vrednost= 31.79 ± 7.26 i Zdravi medijana=49.50, Zdravi srednja vrednost= 48.60 ± 3.47).

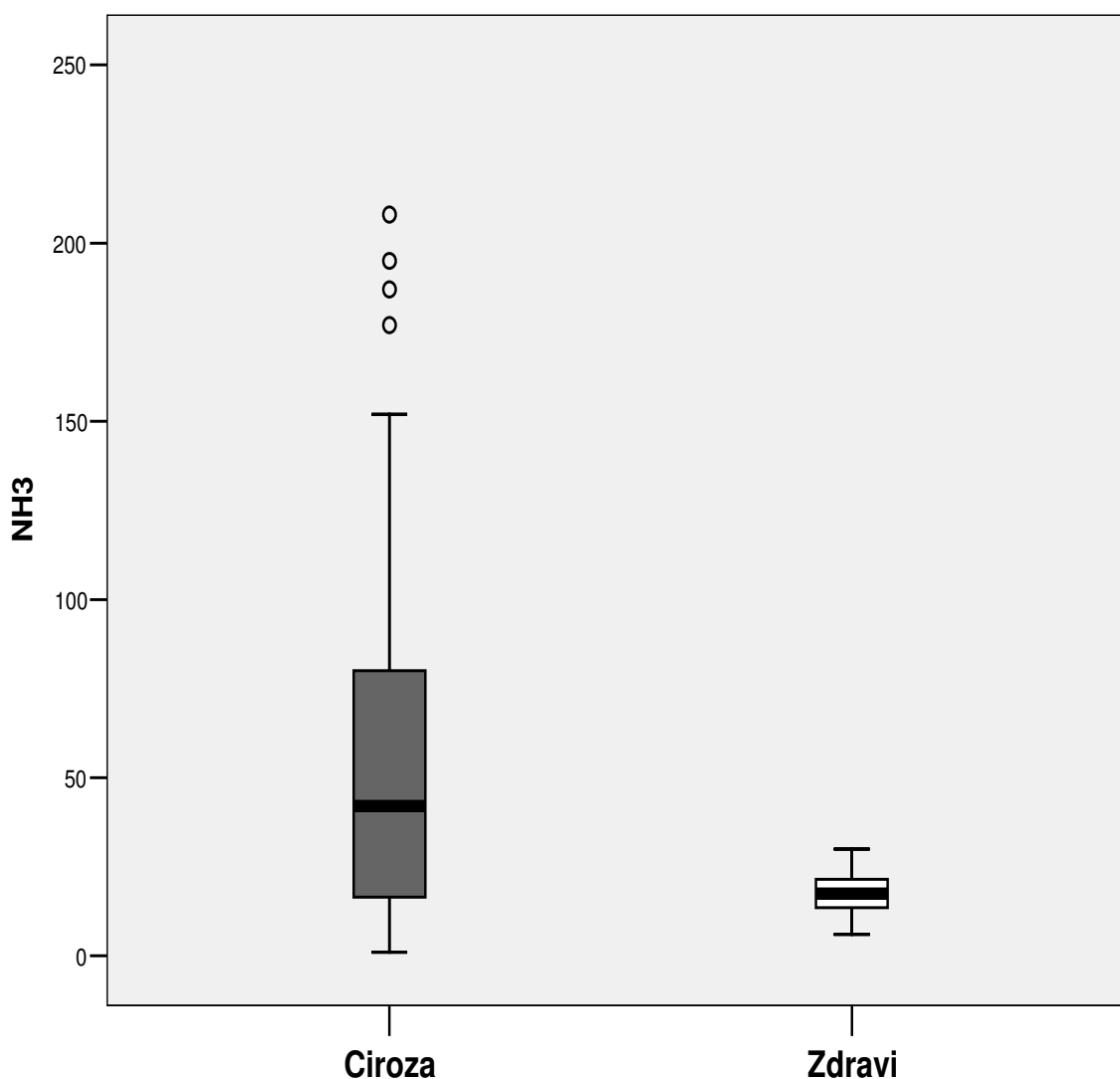


Grafikon 42 - Vrednost albumina kod bolesnika i zdravih kontrola

Amonijak (NH₃)

Prosečna vrednost amonijaka kod bolesnika je bila 57.51 ± 50.95 $\mu\text{mol/L}$ a kod zdravih kontrola 17.75 ± 6.61 $\mu\text{mol/L}$. Vrednosti kod bolesnika su bile veće sa varijacijama od 1 do 208 $\mu\text{mol/L}$, i ekstremima. Rezultati su prikazani u grafikonu 43.

Koncentracije amonijaka se analiziraju neparametarskim $Z = -3.491$; $P=0.000 < 0.01$. Postoji statistički visoko značajna razlika u medijani i srednjoj vrednosti NH₃ kod bolesnika i zdravih kontrola (Ciroza medijana=42.00, Cirroza srednja vrednost= 57.51 ± 50.95 i Zdravi medijana=17.50, Zdravi srednja vrednost= 17.75 ± 6.61).



Grafikon 43 - Vrednost amonijaka kod bolesnika i zdravih kontrola

Tabele prikazuju rezime navedenih ultrasonografskih i deskriptivnih parametara, kao i vrednost azotmonoksida (NO) kod bolesnika sa cirozom u poređenju sa zdravim kontrolama.

Ultrasonografski parametri portne hipertenzije kod bolesnika sa cirozom prikazani su u tabeli 1, a kod zdravih kontrola u tabeli 2:

- vrednosti (min, max, srednja vrednost i SD) za veličinu jetre (dijametar desnog lobusa), dužinu i širinu slezine,
- dijametri portne vene (VP) i slezinske vene (VL), hepatičke arterije (HA) i slezinske arterije (AL),
- brzine protoka (Vmax i V min), rezistivni indeksi (RI), zapreminski protoci (ml/min) i doppler perfuzioni indeksi (DPI) u jetri.

Ostali parametri, mereni kod bolesnika sa cirozom prikazani su u tabeli 3, a kod zdravih kontrola u tabeli 4:

- starost, krvni pritisak,
- laboratorijske analize: SE, LDH, ALP, GGT, urea, kreatinin, albumini,
- beta2 mikroglobulin,
- vrednost NO u serumu,
- vrednosti NH₃ u serumu,
- MELD skor.

Tabela 1 – ULTRASONOGRAFSKA MERENJA kod bolesnika sa cirozom jetre

Ultrasonografski parametar	broj bolesnika	Minimum	Maximum	srednja vrednost	SD
Veličina jetre	80	12.5	21.0	16.19	1.77
VP dijametar mm	80	9.0	24.0	13.95	2.86
VP Vmax	79	9.0	60.0	29.91	11.43
VP zapreminski protok	79	219.46	9895.71	1762.64	1456.07
HA dijametar mm	80	3.0	10.0	5.47	1.35
HA zapreminski protok	80	202.14	5412.36	1118.38	936.82
HA Vmax	80	38.0	392.0	125.73	67.72
HA Vmin	80	10.0	141.0	35.50	25.57
HA RI	80	.47	.89	.72	.08
DPI	79	.06	.81	.39	.18
AMS dijametar mm	64	3.7	11.5	7.03	1.71
AMS Vmax	64	52.00	276.00	132.55	48.59
AMS Vmin	64	8.00	55.00	22.35	10.51
AMS RI	64	.60	.92	.83	.06
Slezina dužina cm	80	9.0	25.5	16.90	3.59
Slezina širina cm	80	3.00	9.50	6.37	1.37
VL dijametar mm	80	5.50	21.00	11.05	2.75
VL Vmax	80	16.00	94.00	39.00	15.21
AL dijametar mm	79	3.40	11.00	6.18	1.64
AL Vmax	79	60.00	384.00	144.52	54.89
AL Vmin	79	18.00	104.00	44.85	19.03
AL RI	79	.48	.84	.68	.09
ARD dijametar mm	76	1.80	9.00	4.98	1.19
ARD Vmax	76	34.00	176.00	88.89	31.60
ARD Vmin	76	5.00	48.00	24.34	8.95
ARD RI	76	.53	.90	.72	.08
ARS dijametar mm	75	2.80	8.00	5.12	1.12
ARS Vmax	76	39.00	218.00	99.39	30.47
ARS Vmin	76	9.00	54.00	27.46	9.22
ARS_RI	76	.37	.86	.71	.09

Tabela 2 – ULTRASONOGRAFSKA MERENJA kod zdravih kontrola

Ultrasonografski parametar	broj bolesnika	Minimum	Maximum	srednja vrednost	SD
Veličina jetre	20	11.0	15.9	14.01	1.09
VP dijametar mm	20	7.0	13.5	11.87	1.75
Vena portae Vmax	20	22.0	63.0	36.70	11.56
VP zapreminski protok	20	655.09	2435.56	1386.86	492.56
HA dijametar mm	20	3.6	5.4	4.24	.57
HA zapreminski protok	20	146.13	778.56	388.55	143.74
HA Vmax	20	42.0	119.0	79.35	20.27
HA Vmin	20	16.0	57.0	28.95	10.41
HA RI	20	.44	.70	.64	.07
DPI	20	.09	.53	.23	.11
AMS dijametar mm	20	7.0	14.0	10.75	2.15
AMS Vmax	20	89.00	320.00	157.45	69.01
AMS Vmin	19	15.00	56.00	28.68	12.53
AMS RI	20	.72	.86	.80	.05
Slezina dužina cm	20	7.0	14.0	10.75	2.15
Slezina širina cm	0	2.5	5.0	4.01	0.79
VL dijametar mm	20	5.70	10.40	7.35	1.24
VL Vmax	20	21.00	70.00	37.00	11.51
AL dijametar mm	20	3.50	5.60	4.49	.59
AL Vmax	20	68.00	130.00	94.55	20.64
AL Vmin	20	25.00	61.00	38.15	9.50
AL RI	20	.44	.69	.59	.06
ARD dijametar mm	20	3.90	7.00	4.92	.84
ARD Vmax	20	56.00	119.00	83.30	16.66
ARD Vmin	20	18.00	43.00	29.35	6.97
ARD RI	20	.54	.70	.65	.04
ARS dijametar mm	20	4.00	6.50	4.96	.65
ARS Vmax	20	58.00	116.00	80.05	17.06
ARS Vmin	20	22.00	48.00	31.20	7.85
ARS RI	20	.48	.70	.61	.06

Tabela 3 – Deskriptivni parametri kod bolesnika

Deskriptivna statistika za BOLESNIKE					
	broj bolesnika	Minimum	Maximum	srednja vrednost	SD
Starost	80	22	84	54.16	12.10
TA sistolni pritisak mmHg	80	90	170	124.63	17.13
TA dijastolni pritisak mmHg	80	50	105	75.19	12.41
LDH	77	208	894	442.29	156.20
ALP	80	17	327	122.65	68.02
GGT	80	10	1550	176.58	273.56
Beta2 mikroglobulin	74	1.41	18.00	3.97	2.69
SE mm/h	80	2	130	40.30	32.63
Urea	80	1.5	66.7	8.72	9.32
Kreatinin	80	4	967	115.36	163.89
Albumini	80	17	52	31.79	7.26
NH3	79	1	208	56.44	50.36
NO srednja vrednost	77	1.53	16.37	7.58	2.80
MELD skor	80	1	47	13.70	8.46

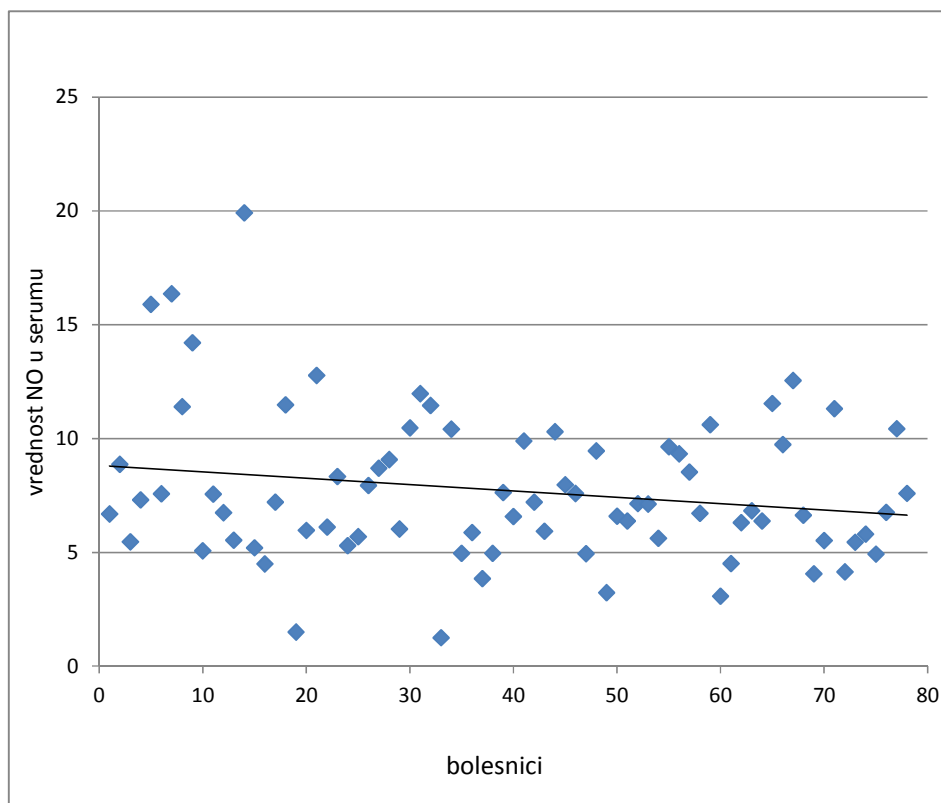
Tabela 4 - Deskriptivni parametri kod zdravih kontrola

Deskriptivna statistika za ZDRAVE KONTROLE					
	broj bolesnika	Minimum	Maximum	srednja vrednost	SD
Starost	20	21	64	44.25	14.44
TA sistolni pritisak mmHg	20	100	140	122.00	13.22
TA dijastolni pritisak mmHg	20	60	90	71.50	9.33
LDH	20	226	408	317.50	52.86
ALP	20	13	105	62.75	21.52
GGT	20	9	54	25.25	14.44
Beta2 mikroglobulin	20	1.32	1.80	1.619	.17
SE mm/h	20	2	10	7.55	3.15
Urea	20	3.0	10.0	5.060	1.64
Kreatinin	20	57	103	76.85	14.01
Albumini	20	37	53	48.60	3.47
NH3	20	6	30	17.75	6.61

Serumski azot monoksid (NO)

U našoj studiji prosečna vrednost serumskog NO kod bolesnika sa cirozom jetre bila je $7.71 \pm 3.25 \mu\text{mol/L}$, a najveće vrednosti su izmerene ($19.91 \mu\text{mol/L}$) kod bolesnika sa najtežim stadijumom ciroze jetre Child C (prosečna vrednost $8.05 \mu\text{mol/L}$), grafikon 44.

Najmanje vrednosti NO ($1.25 \mu\text{mol/L}$) nađene su u ranom stadijumu ciroze, Child A (prosek $6.98 \mu\text{mol/L}$).



Grafikon 44 - Vrednosti azot monoksida kod bolesnika sa cirozom jetre

U odnosu na ascites, serumske koncentracije NO kod bolesnika sa cirozom jetre date su kao neparametrijske vrednosti (medijane), tabela 5.

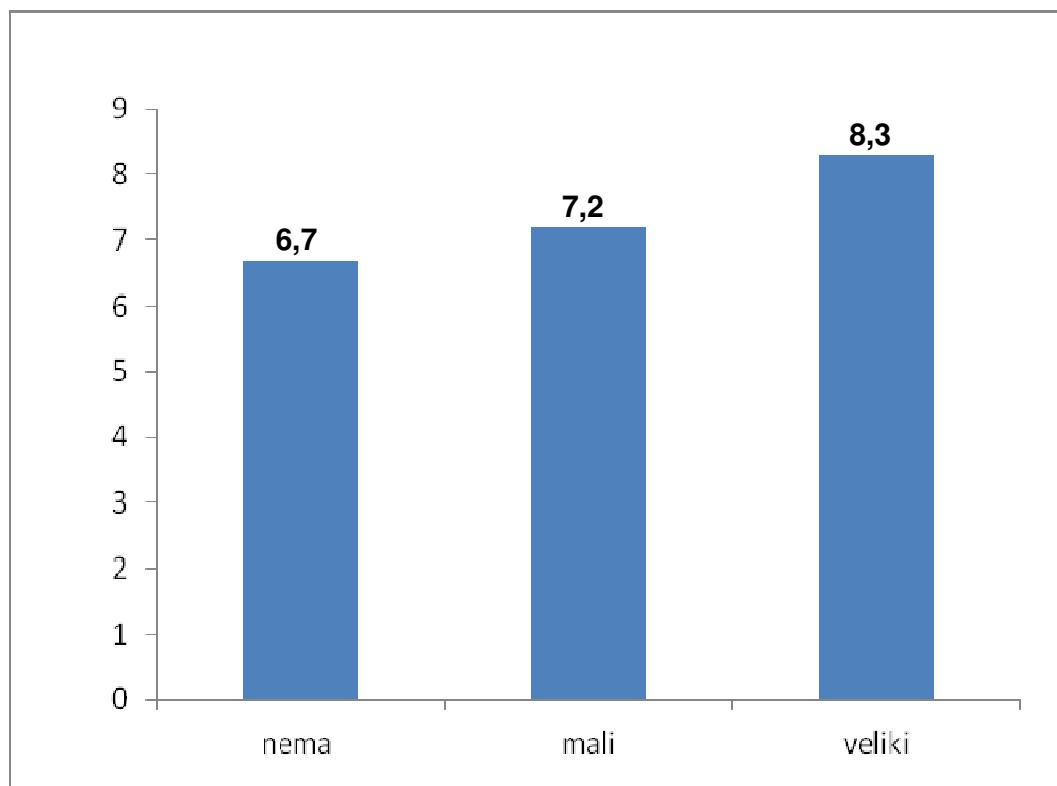
Tabela 5 – Vrednosti NO (medijane) u odnosu na ascites

vrednosti NO (medijana)	Ascites		
	nema 6.7	mali 7.20	veliki 8.30

Najveće vrednosti NO postoje u grupi bolesnika sa velikim ascitesom, a najmanje kod odsustva ascitesa, grafikon 45.

Postoji statistički značajna razlika u vrednosti medijana za NO u grupi bolesnika bez ascitesa i u grupi sa ascitesom ($p < 0.05$), Mann Whitney U test.

Nema značajne razlike u vrednostima NO (medijane) između grupa bolesnika sa malim i sa velikim ascitesom.



Grafikon 45 – Vrednosti NO u grupama bolesnika u odnosu na ascites

U odnosu na stadijum ciroze prema Child-Pugh klasifikaciji, serumske koncentracije NO date su kao neparametrijske vrednosti (medijane), tabela 6.

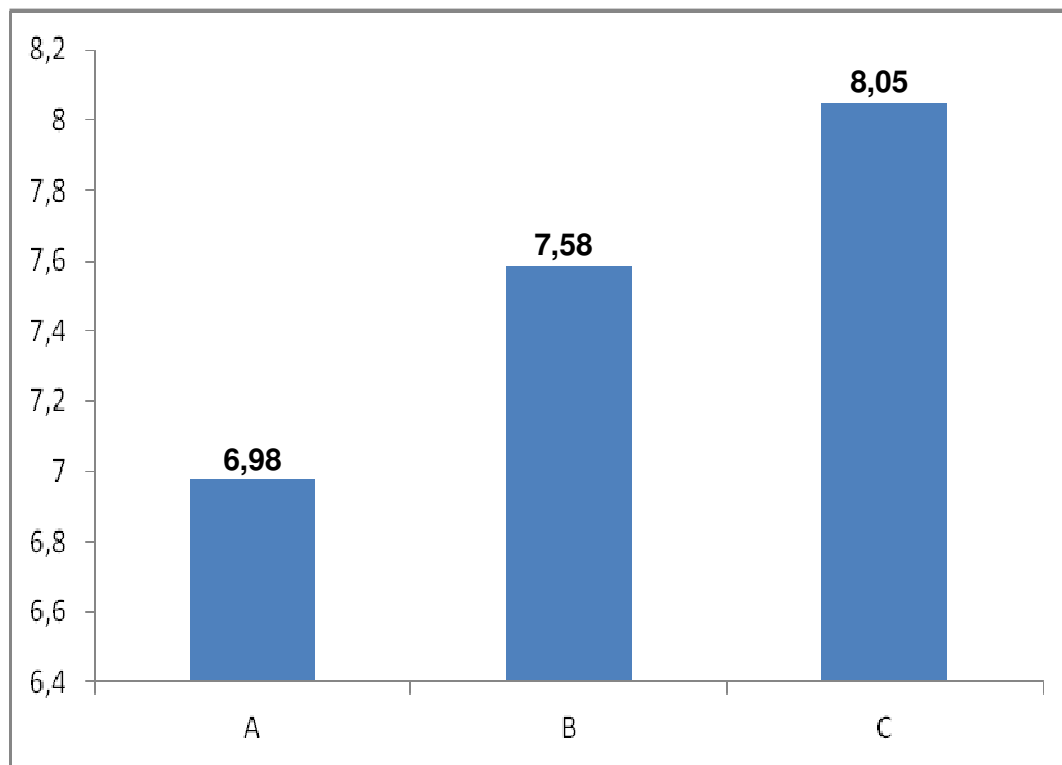
Tabela 6 – Vrednosti NO (medijane) u odnosu na stadijum ciroze jetre

vrednosti NO (medijana)	Stadijum ciroze (Child-Pugh skor)		
	A	B	C
	6,98	7,58	8,05

Najveće vrednosti NO postoje u grupi bolesnika sa stadijumom C, a najmanje u stadijumu A, grafikon 46.

Postoji statistički značajna razlika u vrednosti medijana za NO u grupi bolesnika A stadijuma u odnosu na bolesnike C stadijuma ($p < 0.05$), Mann Whitney U test.

Nema značajne razlike u vrednostima NO (medijane) između grupa bolesnika sa B i C stadijumom ciroze.



Grafikon 46 – Vrednosti medijane NO u grupama bolesnika u odnosu na stadijum ciroze

Korelacije azot monoksida (NO)

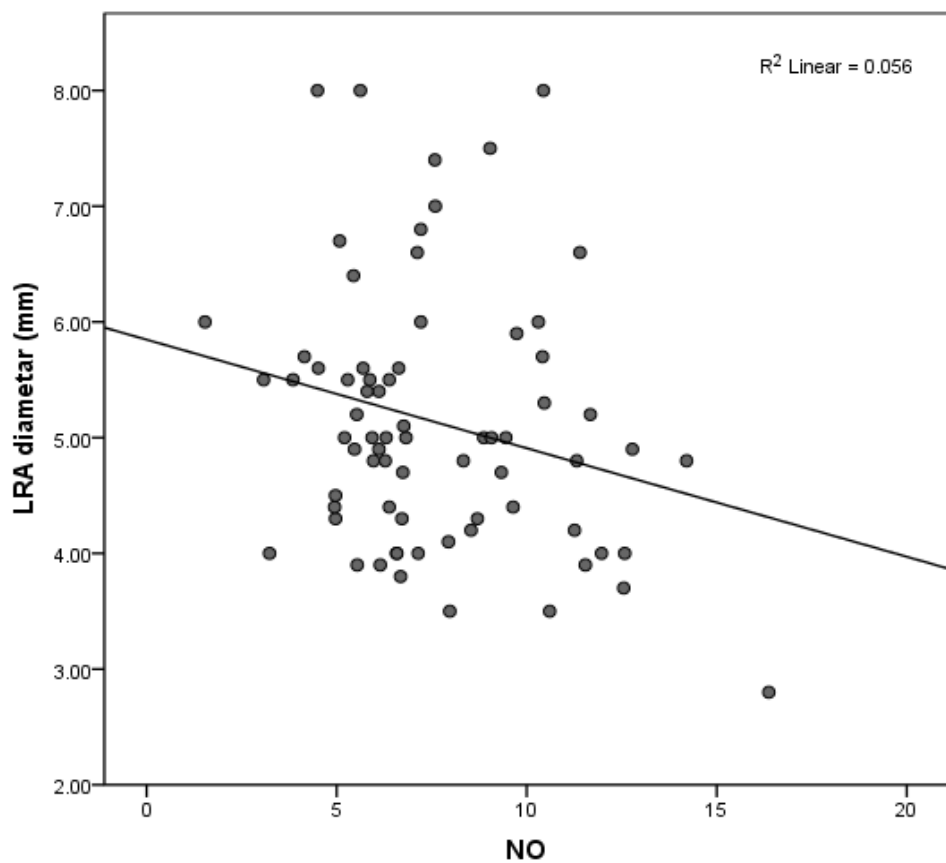
Linearna korelacija između serumskog NO i dijametra leve renalne arterije je negativna i statistički značajna (Spearman-ov test), tabela 7 i grafikon 47.

Tabela 7 – Serumski NO: značajna negativna korelacija sa dijametrom leve renalne arterije (ARS)

Korelacije kod bolesnika sa cirozom jetre		NO	ARS dijametar (mm)	
Spearman's rho	NO srednja vrednost (μmol/L)	koeficijent korelacije	1.000	-.235*
		značajnost (**)	.	.047
		N	77	72

* Korelacija je statistički značajna $p < 0.05$

** Korelacija je visoko statistički značajna $p < 0.01$



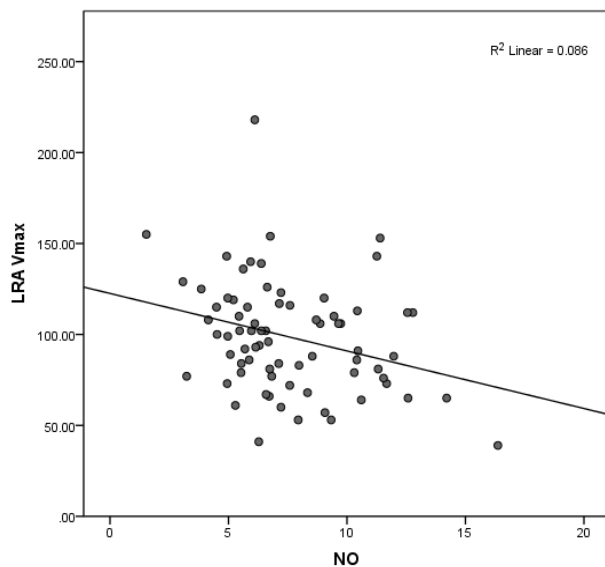
Grafikon 47 – Negativna korelacija između serumskog NO (μmol/) i dijametra leve renalne arterije (ARS)

Tabela 8 – Korelacije NO i brzina krvi u levoj renalnoj arteriji

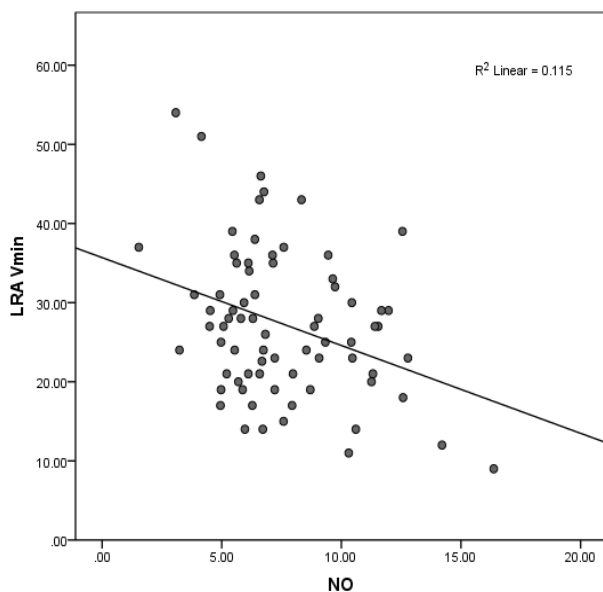
Korelacije		NO	ARS Vmax	ARS Vmin
NO srednja vrednost (μmol/L)	Pearson korelacija	1	-.293*	-.339**
	značajnost (**)		.012	.003
	N	77	73	73

* Korelacija je statistički značajna $p < 0.05$

** Korelacija je visoko statistički značajna $p < 0.01$



Linearna korelacija između serumskog NO i sistolne brzine Vmax u levoj renalnoj arteriji (ARS) je negativna i statistički značajna (Pearson-ov test), tabela 8 i grafikon 48.



Linearna korelacija između serumskog NO i dijastolne brzine Vmin u levoj renalnoj arteriji (ARS) je negativna i statistički značajna (Pearson-ov test), tabela 8 i grafikon 49.

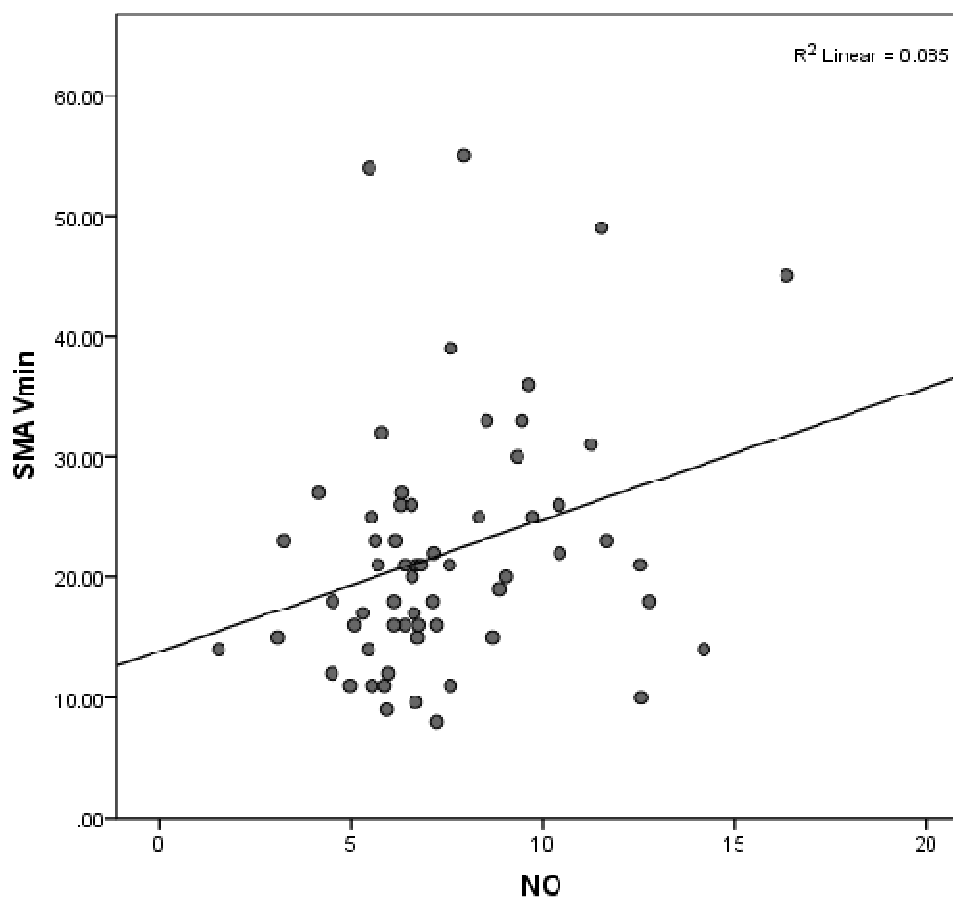
Linearna korelacija između serumskog NO i dijastolne brzine krvi u gornjoj mezenteričnoj arteriji (AMS) je pozitivna i statistički značajna (Pearson-ov test), tabela 9 i grafikon 50.

Tabela 9 – Serumski NO: značajna pozitivna korelacija sa dijastolnom brzinom u AMS

Korelacije kod bolesnika sa cirozom jetre			
		NO	AMS Vmin
NO srednja vrednost ($\mu\text{mol/L}$)	Pearson korelacija	1	.292*
	značajnost (**)		.022
	N	77	61

* Korelacija je statistički značajna $p < 0.05$

** Korelacija je visoko statistički značajna $p < 0.01$



Grafikon 50 – Pozitivna korelacija između serumskog NO i dijastolne brzine krvi u gornjoj mezenteričnoj arteriji (AMS)

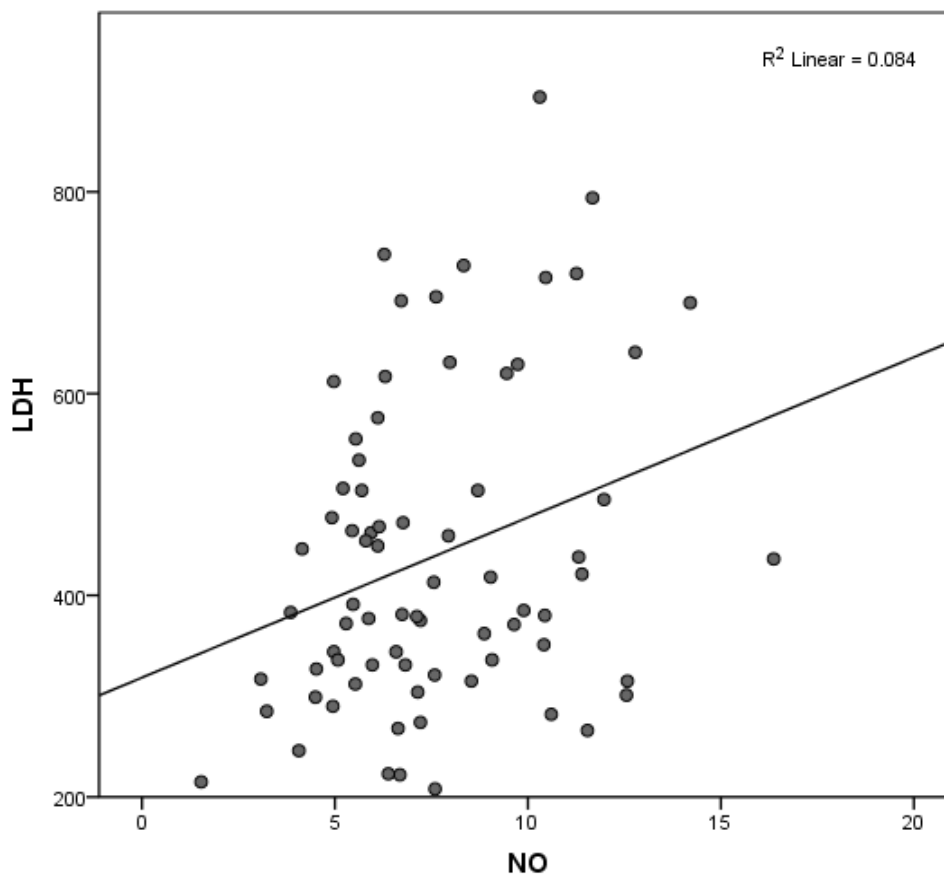
Linearna korelacija između vrednosti serumskog NO i vrednosti LDH je pozitivna i statistički značajna (Pearson-ov test), tabela 10 i grafikon 51.

Tabela 10 – Serumski NO: značajna pozitivna korelacija sa LDH kod bolesnika sa cirozom

Korelacije kod bolesnika sa cirozom jetre			
		NO	LDH
NO srednja vrednost	Pearson korelacija	1	290*
	značajnost (**)		.012
	N	77	74

* Korelacija je statistički značajna $p < 0.05$

** Korelacija je visoko statistički značajna $p < 0.01$



Grafikon 51 – Pozitivna korelacija između serumskog NO i LDH kod bolesnika sa cirozom

Tabela 11 – Serumski NO: korelacije sa dijametrima u visceralnim krvnim sudovima

Korelacije kod bolesnika sa cirozom jetre			NO srednja vrednost
Spearman's rho	Vena portae dijametar	koeficijent korelacije	-.129
		značajnost (**)	.259
		N	78
	HA dijametar	koeficijent korelacije	.054
		značajnost (**)	.640
		N	78
	HA zapreminski protok	koeficijent korelacije	-.018
		značajnost (**)	.876
		N	78
	AMS djiametar	koeficijent korelacije	.144
		značajnost (**)	.265
		N	62
	VL dijametar	koeficijent korelacije	.119
		značajnost (**)	.298
		N	78
	AL dijametar	koeficijent korelacije	-.059
		značajnost (**)	.611
		N	77
ARD djiametar	koeficijent korelacije	.120	
	značajnost (**)	.307	
	N	74	

* Korelacija je statistički značajna $p < 0.05$

** Korelacija je visoko statistički značajna $p < 0.01$

Spearman-ov test korelacije (tabela 11) pokazuje da postoji pozitivna, ali statistički neznačajna linearna korelacija između vrednosti serumskog NO i:

- dijametra hepatičke arterije (HA),
- dijametra gornje mezenterične arterije (AMS),
- dijametra desne renalne arterije (ARD),
- dijametra slezinske vene (VL)

Negativna linearna korelacija, takođe neznačajna statistički, nađena je između vrednosti serumskog NO i:

- dijametra portne vene (VP),
- zapreminskog protoka u hepatičkoj arteriji
- dijametra slezinske arterije (AL)

Linearna korelacija između serumskog NO i rezistivnih indeksa HA, AL, ARD, ARS, AMS, kao i između NO i zapreminskih protoka VP, HA i DPI nije statistički značajna (Spearman-ov test), tabela 12.

Tabela 12 – Serumski NO: korelacije sa rezistivnim indeksima i zapreminskim protocima u visceralnim krvnim sudovima

Korelacije kod bolesnika sa cirozom jetre			NO srednja vrednost
Spearman's rho	HA RI	koeficijent korelacije	-.070
		značajnost (**)	.545
		N	78
	AL RI	koeficijent korelacije	-.082
		značajnost (**)	.481
		N	77
	ARD RI	koeficijent korelacije	.045
		značajnost (**)	.704
		N	74
	ARS RI	koeficijent korelacije	.001
		značajnost (**)	.995
		N	74
	AMS RI	koeficijent korelacije	-.151
		značajnost (**)	.242
		N	62
	VP zapreminski protok	koeficijent korelacije	-.059
		značajnost (**)	.612
		N	77
	HA zapreminski protok	koeficijent korelacije	-.018
		značajnost (**)	.876
		N	78
DPI	koeficijent korelacije	.035	
	značajnost (**)	.762	
	N	77	

* Korelacija je statistički značajna $p < 0.05$

** Korelacija je visoko statistički značajna $p < 0.01$

Linearna korelacija između serumskog NO i dijastolne brzine protoka u AMS je statistički značajna. Korelacije NO sa brzinama kod ostalih ispitivanih arterija i vena nisu statistički značajne, tabela 13.

Tabela 13 – Serumski NO: korelacije sa protocima u visceralnim krvnim sudovima

Korelacije kod bolesnika sa cirozom jetre			NO srednja vrednost
Spearman's rho	Vena portae Vmax	koeficijent korelacije	-.047
		značajnost (**)	.687
		N	77
	HA Vmax	koeficijent korelacije	-.126
		značajnost (**)	.272
		N	78
	HA Vmin	koeficijent korelacije	-.068
		značajnost (**)	.553
		N	78
	AMS Vmax	koeficijent korelacije	.158
		značajnost (**)	.220
		N	62
	AMS Vmin	koeficijent korelacije	.284*
		značajnost (**)	.025
		N	62
	VL Vmax	koeficijent korelacije	.224*
		značajnost (**)	.049
		N	78
	AL Vmax	koeficijent korelacije	.028
		značajnost (**)	.806
		N	77
	AL Vmin	koeficijent korelacije	.073
		značajnost (**)	.527
		N	77
	ARD Vmax	koeficijent korelacije	-.122
		značajnost (**)	.302
		N	74
	ARD Vmin	koeficijent korelacije	-.201
		značajnost (**)	.085
		N	74
HA zapreminski protok	koeficijent korelacije	-.018	
	značajnost (**)	.876	
	N	78	
VP zapreminski protok	koeficijent korelacije	-.059	
	značajnost (**)	.612	
	N	77	

* Korelacija je statistički značajna $p < 0.05$ ** Korelacija je visoko statistički značajna $p < 0.01$

Korelacije azot monoksida sa ostalim parametrima

U tabeli 14 prikazane su korelacije između azot monoksida (NO) i ostalih ispitivanih parametara.

Pozitivne linearne korelacije (Spearman-ov test), ali bez statističke značajnosti nađene su sa:

- krvnim pritiskom
- CRP (na granici značajnosti)

Negativne linearne korelacije (Spearman-ov test), ali bez statističke značajnosti nađene su sa:

- ALP
- GGT

Tabela 14 – Serumski NO: korelacije sa ostalim ispitivanim parametrima

Korelacije kod bolesnika sa cirozom jetre			NO srednja vrednost
Spearman's rho	TA sistolni pritisak	koeficijent korelacije	.127
		značajnost (**)	.269
		N	78
	TA dijastolni pritisak	koeficijent korelacije	.082
		značajnost (**)	.476
		N	78
	CRP	koeficijent korelacije	.065
		značajnost (**)	.670
		N	46
	ALP	koeficijent korelacije	-.143
		značajnost (**)	.211
		N	78
	GGT	koeficijent korelacije	-.154
		značajnost (**)	.180
		N	78

* Korelacija je statistički značajna $p < 0.05$

** Korelacija je visoko statistički značajna $p < 0.01$

Korelacije azot monoksida sa laboratorijskim nalazima

U tabeli 15 prikazane su korelacije između azot monoksida (NO) i laboratorijskih parametara.

Pozitivne linerne korelacije (Pearson-ov test), ali bez statističke značajnosti, nađene su sa:

- beta2 mikroglobulinom
- SE
- ureom i kreatininom
- NH₃
- MELD skorom

Negativna linearna korelacije (Pearson-ov test), ali bez statističke značajnosti, nađena je sa:

- albuminima

Tabela 15 – Korelacije NO i laboratorijskih parametara

Korelacije kod bolesnika sa cirozom jetre		
		NO srednja vrednost
Beta2 mikroglobulin	Pearson korelacija	.219
	značajnost (**)	.061
	N	74
SE	Pearson korelacija	.054
	značajnost (**)	.639
	N	78
Urea	Pearson korelacija	.014
	značajnost (**)	.900
	N	78
Kreatinin	Pearson korelacija	.102
	značajnost (**)	.376
	N	78
Albumini	Pearson korelacija	-.205
	značajnost (**)	.072
	N	78
NH ₃	Pearson korelacija	.046
	značajnost (**)	.689
	N	77
MELD skor	Pearson korelacija	.079
	značajnost (**)	.491
	N	78

* Korelacija je statistički značajna $p < 0.05$

** Korelacija je visoko statistički značajna $p < 0.01$

Vrednosti serumskog amonijaka (NH₃) u odnosu na etiologiju ciroze

Kod bolesnika sa **alkoholnom cirozom** prosečna vrednost amonijaka (NH₃) u serumu bila je 61.13±48.38 µmol/L (opseg 6-208), povećana u odnosu na normalne vrednosti.

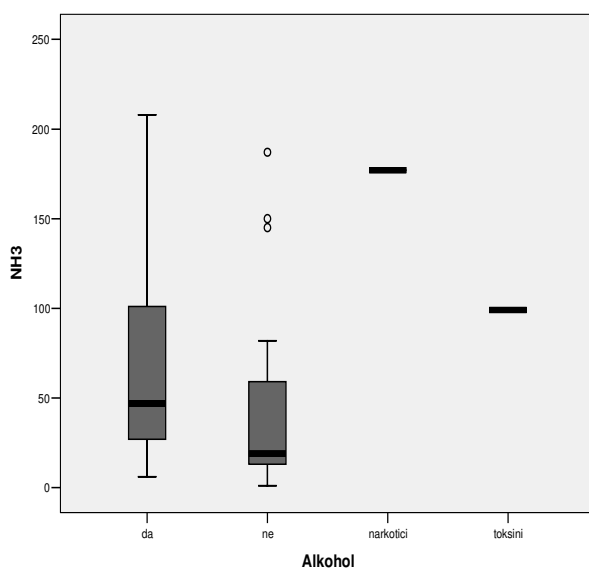
Kod bolesnika sa **nealkoholnom cirozom** prosečna vrednost NH₃ u serumu bila je 43.40±50.68 µmol/L (opseg 1-187), manja nego u alkoholnoj cirozi, ali povećana u odnosu na normalne vrednosti. Rezultati su prikazani u grafikonima 52 i 53.

NH₃ se analizira neparametarski. Postoji statistički značajna razlika u medijani i srednjoj vrednosti amonijaka između bolesnika i zdravih kontrola (p=0.023<0.05; *Ciroza* medijana=47.00, *Ciroza* mean=61.13±48.38 *Zdravi* medijana=19.00, *Zdravi* mean=43.40±50.68)

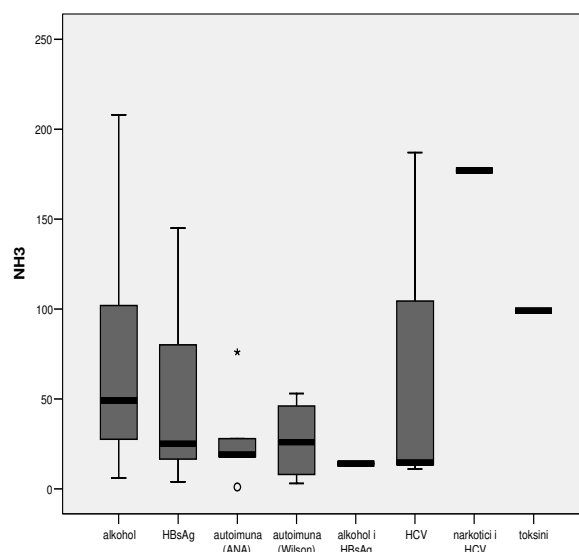
Koncentracija NH₃, izražena u µmol/L, bila je:

- 62.04±48.40 u grupi alkoholne ciroze
- 57.88±70.77 u grupi HCV ciroze
- 52.43±51.42 u grupi HBV ciroze
- 28.40±28.34 u grupi autoimunih ciroza
- 27.00±23.04 u grupi Wilsonove bolesti

Razlike u vrednostima NH₃ ispitujemo neparametarski. Nema statistički značajne razlike u vrednostima NH₃ u posmatranim grupama (P=0.229>0.05).



Grafikon 52 - Vrednosti NH₃ u serumu u grupi sa alkoholnom cirozom i nealkoholnom cirozom



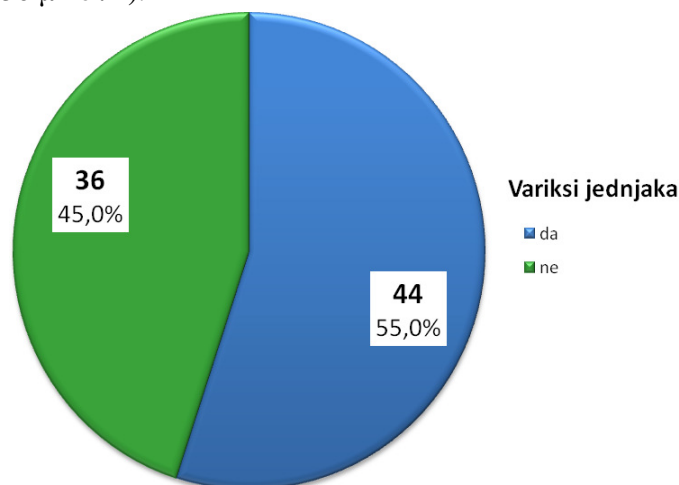
Grafikon 53 - Vrednosti NH₃ u grupama prema etiologiji ciroze

Vrednosti serumskog amonijaka u odnosu na varikse jednjaka

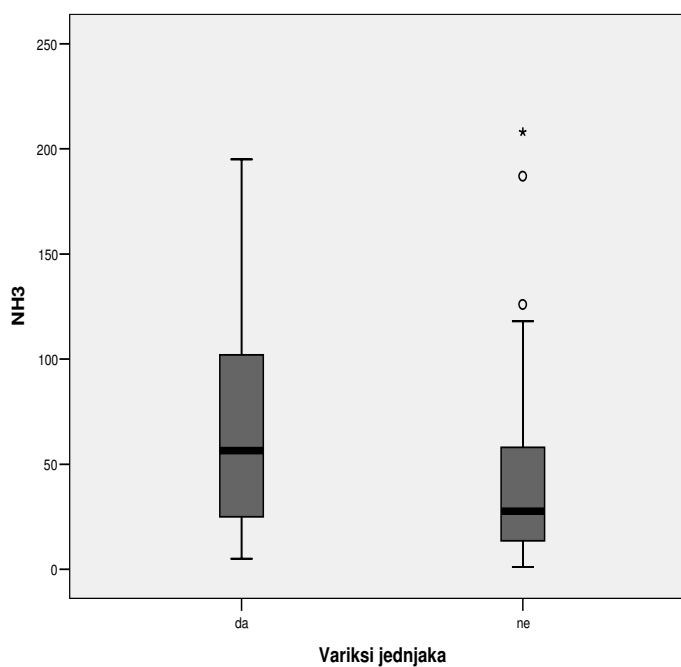
Bolesnici su podeljeni u podgrupe sa i bez variksa jednjaka. 55% bolesnika je imalo varikse, grafikon 54.

Vrednost amonijaka u grupi sa variksima bila je $66.36 \pm 50.10 \mu\text{mol/L}$, a u grupi bez variksa $46.69 \pm 50.56 \mu\text{mol/L}$.

Analiza je vršena neparametarski, grafikon 55. Postoji statistički značajna razlika u medijani i srednjoj vrednosti NH_3 u posmatrane dve grupe ($P=0.026 < 0.05$; Da medijana=56.50, Da srednje= $66.36 \pm 50.10 \mu\text{mol/L}$, Ne medijana=27.50, Ne srednje= $46.69 \pm 50.56 \mu\text{mol/L}$).



Grafikon 54 - Prisustvo variksa jednjaka

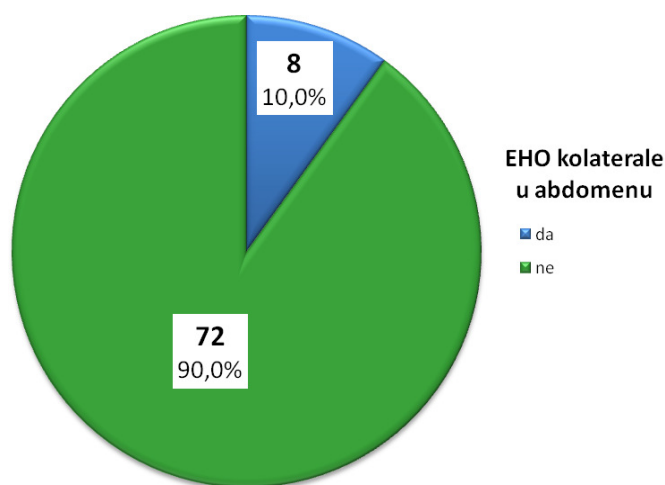


Grafikon 55 - Vrednost NH_3 u odnosu na prisustvo variksa jednjaka

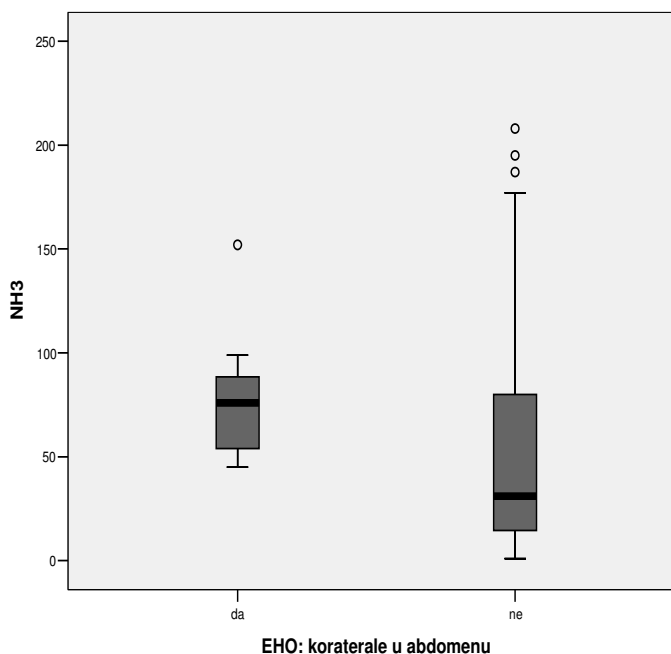
Vrednosti amonijaka u odnosu na kolaterale u abdomenu

10% bolesnika imalo je abdominalne kolaterale, viđene ultrasonografijom, grafikon 56.

Prosečna vrednost NH₃ kod bolesnika sa kolateralama u abdomenu bila je 79.25±34.18 μmol/L, a kod ostalih 55.10±52.09 μmol/L, grafikon 57. Analizira se neparametarski. Postoji statistički značajna razlika u vrednostima NH₃ u posmatrane dve grupe: p = 0.046 < 0.05 (Da medijana=76.00, Da srednje=79.25±34.18 μmol/L, Ne medijana =31.00, Ne srednje=55.10±52.09 μmol/L).



Grafikon 56 - Prisustvo kolaterala u abdomenu



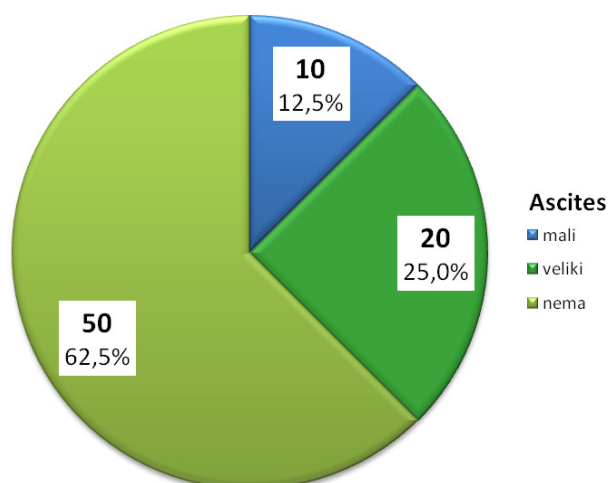
Grafikon 57 - Vrednosti NH₃ u odnosu na prisustvo kolaterala u abdomenu

Vrednosti serumskog amonijaka u odnosu na ascites

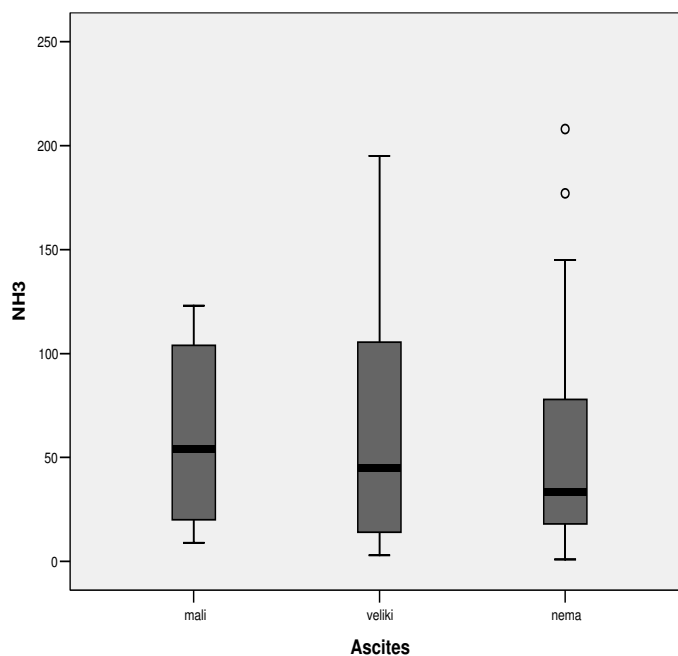
62.5% bolesnika nije imalo ascites, 25% je imalo veći ascites, a 12.5% mali ascites, grafikon 58. Vrednosti serumskog NH₃ kod bolesnika sa ascitesom su bile veće i varirale su od 3-195 μmol/L. Rezultati su prikazani u grafikonu 59. Analizira se neparametarski. Ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima NH₃ u posmatrane tri grupe (p=0.957>0.05).

Prosečna vrednost amonijaka bila je, izražena u μmol/L:

- 57.60±43.47, u grupi sa malim ascitesom
- 64.35±62.47, u grupi sa velikim ascitesom
- 54.76±47.93, u grupi bez ascitesa.



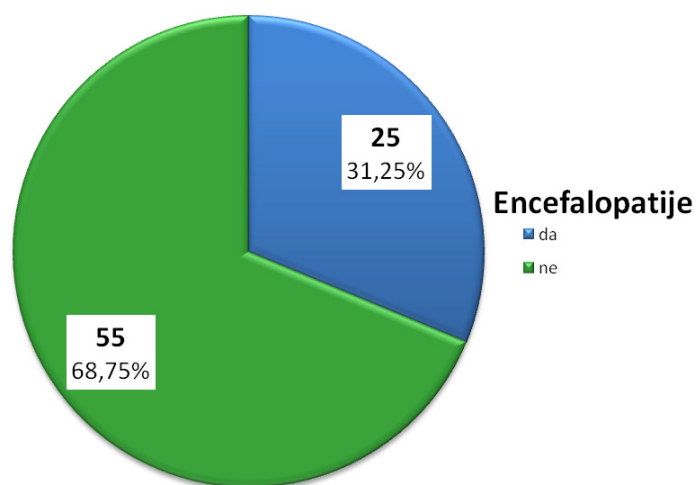
Grafikon 58 - Prisustvo ascitesa kod svih bolesnika



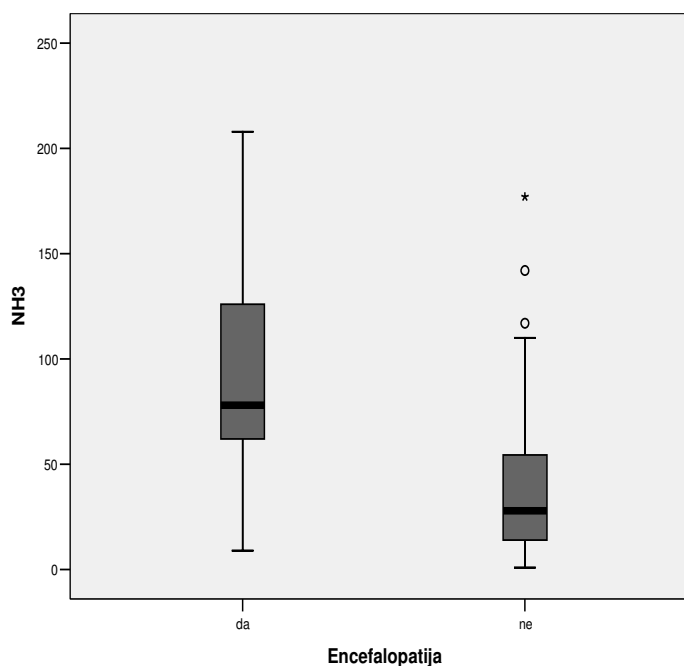
Grafikon 59 - Vrednost NH₃ u odnosu na prisustvo/veličinu ascitesa

Vrednosti serumskog amonijaka u odnosu na encefalopatiju

31.25% bolesnika imalo je encefalopatiju, grafikon 60. Prosečna vrednost NH₃ u grupi bolesnika sa encefalopatijom bila je 96.24±55.75 μmol/L, a u grupi bez encefalopatije 39.91±37.49 μmol/L. Vrednosti kod bolesnika sa encefalopatijom su bile veće i varirale su od 9-208 μmol/L. Rezultati su prikazani u grafikonu 61. Analizira se neparametarski. Postoji statistički značajna razlika u medijani i srednjoj vrednosti NH₃ u posmatrane dve grupe (P=0.000<0.05; Da medijana=78.00 μmol/L, Da srednje=96.24±55.75 μmol/L, Ne medijana=28.00 μmol/L, Ne srednje=39.91±37.49 μmol/L).



Grafikon 60 - Prisustvo encefalopatije kod bolesnika sa cirozom jetre



Grafikon 61 - Vrednosti amonijaka u odnosu na prisustvo encefalopatije

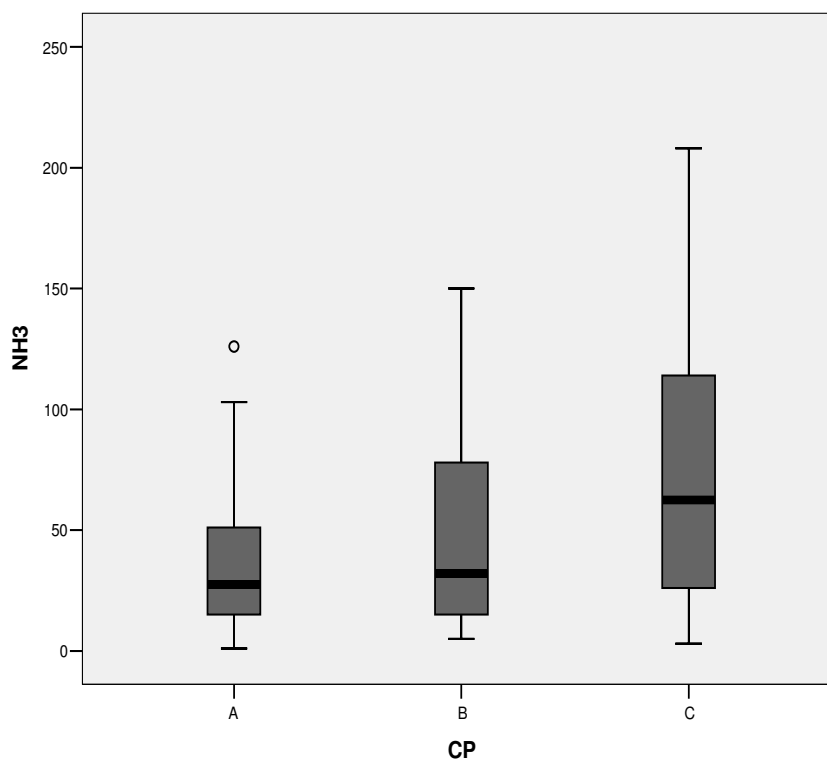
Vrednost serumskog amonijaka u odnosu na Child-Pugh skor

Prosečna vrednost amonijaka, izražena u $\mu\text{mol/L}$, bila je:

- 36.88 ± 31.59 u grupi sa stadijumom A
- 54.17 ± 44.32 u grupi sa stadijumom B
- 80.38 ± 63.95 u grupi sa stadijumom C

Rezultati su prikazani u grafikonu 62.

Analizira se neparametarski. Postoji statistički značajna razlika u medijani i srednjoj vrednosti NH_3 (izuzeta je najveća vrednost u grupi A) u posmatrane tri grupe ($p = 0.044 < 0.05$; A medijana=27.50, A srednje= 36.88 ± 31.58 , B medijana=32.00, B srednje= 54.17 ± 44.32 , C medijana = 62.50, C srednje= 80.38 ± 63.95).



Grafikon 62 - Vrednost amonijaka u odnosu na stadijum ciroze (Child-Pugh skor)

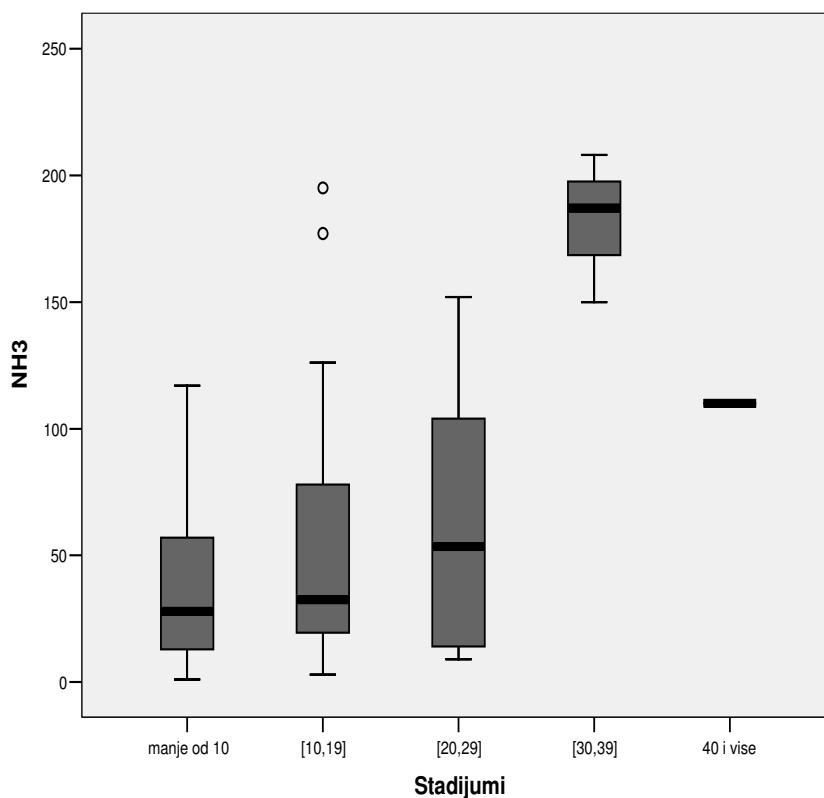
Vrednosti serumskog amonijaka u odnosu na MELD skor

Vrednosti NH₃ (medijane, srednje vrednosti i SD) u grupama bolesnika prema MELD skoru vide se u tabeli 16 i grafikonu 63.

Tabela 16 - Vrednosti NH₃ u grupama po MELD

MELD skor	NH ₃ srednja vrednost $\mu\text{mol/L}$	NH ₃ medijana
<10	39.39 \pm 31.07	28.00
10 - 19	57.11 \pm 51.14	32.50
20 - 29	64.64 \pm 51.24	53.50
30 - 39	181.67 \pm 29.37	187.00
≥ 40	110 (1 bolesnik)	110

Analizira se neparametarski. Postoje statistički značajne razlike u medijanama između posmatranih grupa, a isto važi i za srednje vrednosti NH₃ ($p < 0.05$)

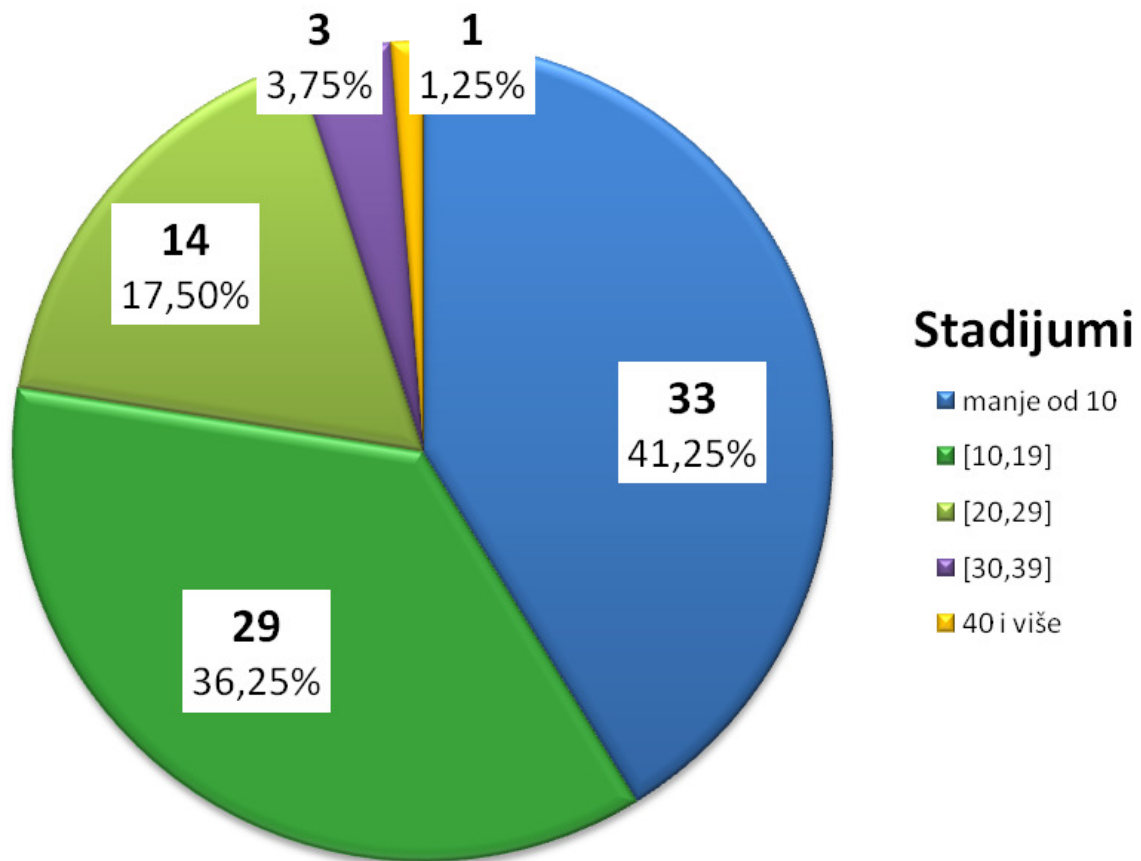


Grafikon 63 - Vrednost NH₃ u odnosu na stadijum (MELD skor)

MELD skor

Distribucija bolesnika prema MELD skoru prikazana je u grafikonu 64.

- **33 bolesnika (41,25%)** - skor < 10
- **29 bolesnika (36,25%)** - skor 10-19
- **14 bolesnika (17,50%)** - skor 20-29
- **3 bolesnika (3,75%)** - skor 30-39
- **1 bolesnik (1,25%)** - skor \geq 40

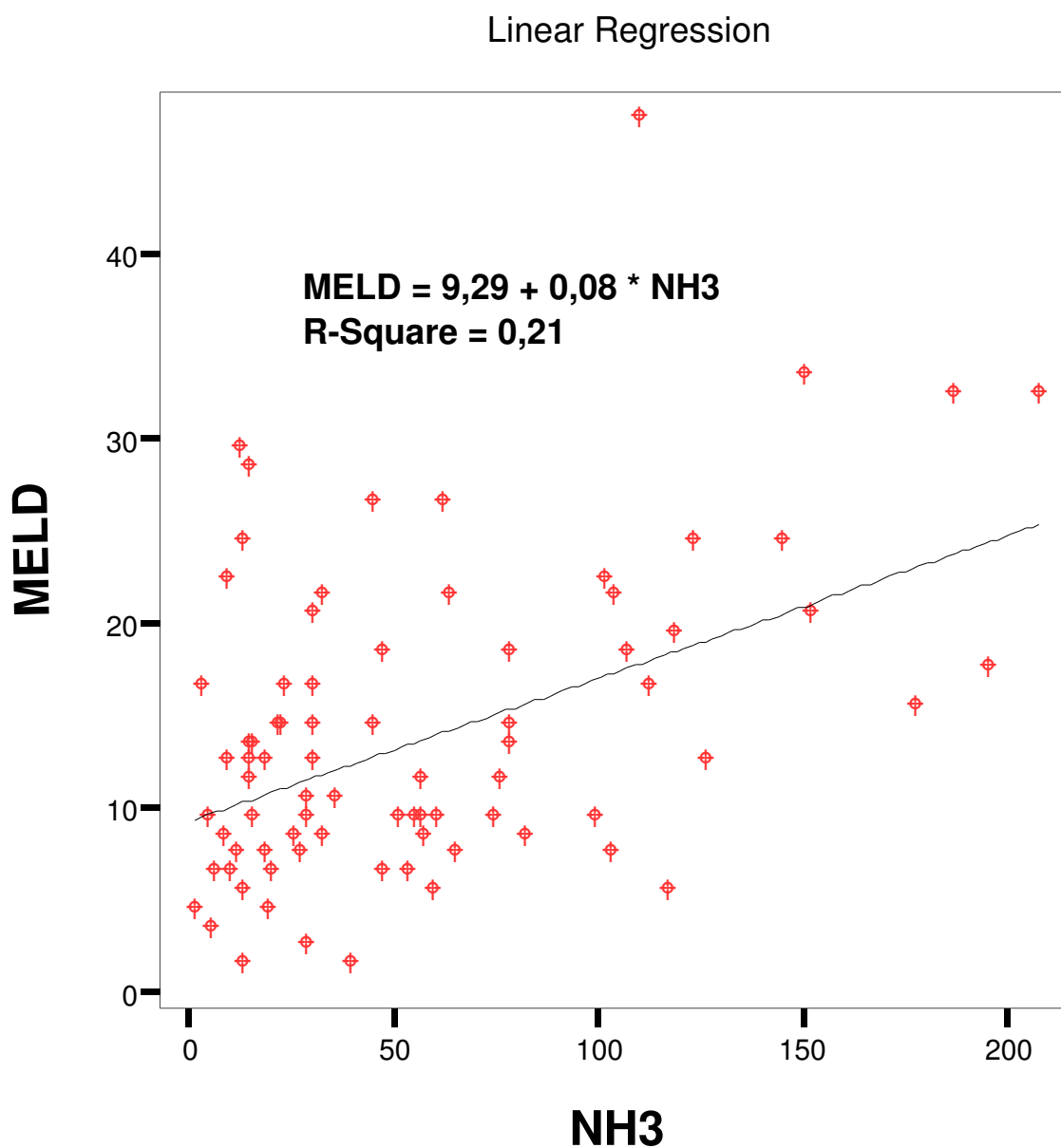


Grafikon 64 - Grupe bolesnika prema MELD skoru

Korelacija NH3 i MELD skora

Postoji značajna pozitivna korelacija između vrednosti NH3 i MELD skora ($p=0.001 < 0.05$, Spearman's $\rho=0.369$), grafikon 65.

Postoji značajna linearna regresija ($p=0.000 < 0.05$), $MELD=9.288+0.017 \cdot NH3$, $R^2=0.21$.



Grafikon 65 - Linearna korelacija između vrednosti NH3 I MELD skora

Korelacija vrednosti NH3 i krvnog pritiska kod svih bolesnika

Ne postoji značajna korelacija između NH3 i krvnog pritiska (sistolnog i dijastolnog) kod svih bolesnika, tabela 17.

Tabela 17 - Korelacija NH3 sa sistolnim i dijastolnim krvnim pritiskom kod svih bolesnika

			Correlations		
			NH3	TA_sistolni_ pritisak_ mmHg	TA_dijastolni_ pritisak_ mmHg
Spearman's rho	NH3	Correlation Coefficient	1,000	-,012	,003
		Sig. (2-tailed)	.	,919	,976
		N	80	80	80
	TA_sistolni_ pritisak_ mmHg	Correlation Coefficient	-,012	1,000	,731**
		Sig. (2-tailed)	,919	.	,000
		N	80	80	80
	TA_dijastolni_ pritisak_ mmHg	Correlation Coefficient	,003	,731**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,976	,000	.
		N	80	80	80

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Korelacija vrednosti NH3 i laboratorijskih analiza kod svih bolesnika

Ne postoji značajna korelacija između NH3 i laboratorijskih parametara kod svih bolesnika, tabela 18.

Tabela 18 - Korelacija NH3 sa laboratorijskim parametrima kod svih bolesnika

			Correlations					
			NH3	LDH	CRP	ALP	GGT	Beta2_ mikroglobulin
Spearman's rho	NH3	Correlation Coefficient	1,000	,117	,174	,182	,207	,072
		Sig. (2-tailed)	.	,310	,243	,107	,066	,537
		N	80	77	47	80	80	76
	LDH	Correlation Coefficient	,117	1,000	,470**	,313**	,155	,035
		Sig. (2-tailed)	,310	.	,001	,006	,179	,767
		N	77	77	45	77	77	73
	CRP	Correlation Coefficient	,174	,470**	1,000	,343*	,419**	,482**
		Sig. (2-tailed)	,243	,001	.	,018	,003	,001
		N	47	45	47	47	47	43
	ALP	Correlation Coefficient	,182	,313**	,343*	1,000	,546**	,265*
		Sig. (2-tailed)	,107	,006	,018	.	,000	,021
		N	80	77	47	80	80	76
	GGT	Correlation Coefficient	,207	,155	,419**	,546**	1,000	,117
		Sig. (2-tailed)	,066	,179	,003	,000	.	,316
		N	80	77	47	80	80	76
	Beta2_mikroglobulin	Correlation Coefficient	,072	,035	,482**	,265*	,117	1,000
		Sig. (2-tailed)	,537	,767	,001	,021	,316	.
		N	76	73	43	76	76	76

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Korelacija vrednosti NH3 i albumina kod svih bolesnika

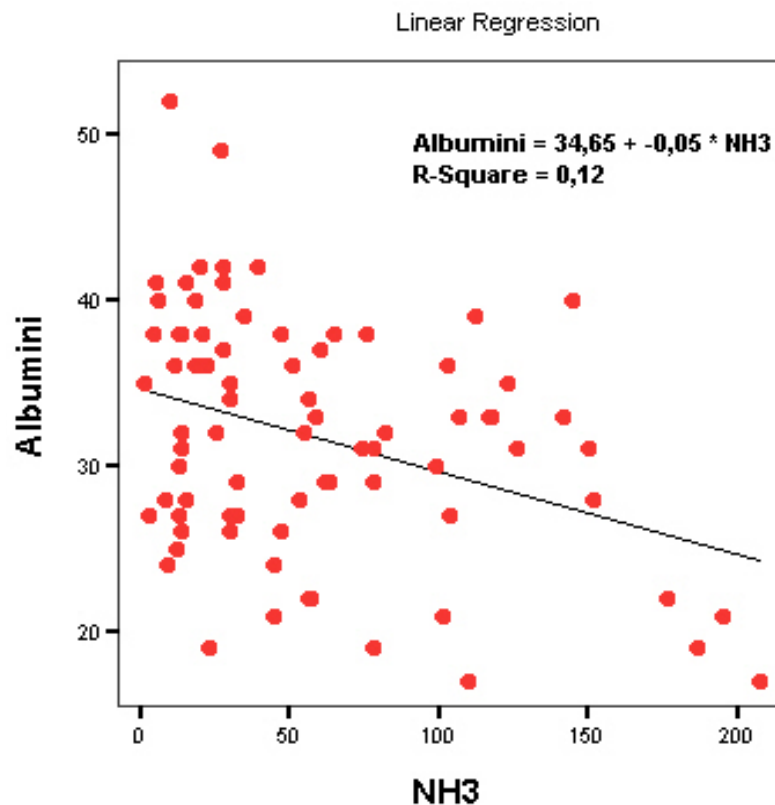
Postoji značajna negativna korelacija NH3 sa albuminima kod svih bolesnika (Spearman's rho= -0.259, P=0.020 <0.05), tabela 19. Između NH3 i albumina postoji linearna regresija, grafikon 66.

Tabela 19 - Negativna korelacija NH3 sa albuminima kod svih bolesnika

			Correlations				
			NH3	SE mm h	Urea	Kreatinin	Albumini
Spearman's rho	NH3	Correlation Coefficient	1,000	,045	,210	,117	-,259*
		Sig. (2-tailed)	.	,693	,061	,300	,020
		N	80	80	80	80	80
SE_mm_h		Correlation Coefficient	,045	1,000	,165	,296**	-,347**
		Sig. (2-tailed)	,693	.	,144	,008	,002
		N	80	80	80	80	80
Urea		Correlation Coefficient	,210	,165	1,000	,632**	-,128
		Sig. (2-tailed)	,061	,144	.	,000	,256
		N	80	80	80	80	80
Kreatinin		Correlation Coefficient	,117	,296**	,632**	1,000	-,181
		Sig. (2-tailed)	,300	,008	,000	.	,108
		N	80	80	80	80	80
Albumini		Correlation Coefficient	-,259*	-,347**	-,128	-,181	1,000
		Sig. (2-tailed)	,020	,002	,256	,108	.
		N	80	80	80	80	80

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).



Grafikon 66 - Korelacija NH3 sa albuminima kod svih bolesnika

Korelacija vrednosti NH3 i krvnog pritiska kod alkoholičara

Ne postoji značajna korelacija između NH3 i krvnog pritiska (sistolnog i dijastolnog) kod alkoholičara, tabela 20.

Tabela 20 - Korelacija NH3 sa sistolnim i dijastolnim krvnim pritiskom kod alkoholičara

			Correlations		
			NH3	TA_sistolni_ pritisak_ mmHg	TA_dijastolni_ pritisak_ mmHg
Spearman's rho	NH3	Correlation Coefficient	1,000	-,116	-,076
		Sig. (2-tailed)	.	,406	,587
		N	53	53	53
	TA_sistolni_ pritisak_mmHg	Correlation Coefficient	-,116	1,000	,701**
		Sig. (2-tailed)	,406	.	,000
		N	53	53	53
	TA_dijastolni_ pritisak_mmHg	Correlation Coefficient	-,076	,701**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,587	,000	.
		N	53	53	53

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Korelacija vrednosti NH3 i laboratorijskih parametara (LDH, CRP, ALP, GGT i β 2-mikroglobulina) kod alkoholičara

Ne postoji značajna korelacija između amonijaka i LDH, CRP, ALP, GGT, β 2-mikroglobulina, tabela 21.

Tabela 21 - Korelacija NH3 sa LDH, CRP, ALP, GGT i β 2-mikroglobulinom kod alkoholičara

			Correlations					
			NH3	LDH	CRP	ALP	GGT	Beta2_ mikroglobulin
Spearman's rho	NH3	Correlation Coefficient	1,000	,089	-,100	,161	,075	-,019
		Sig. (2-tailed)	.	,527	,600	,250	,591	,897
		N	53	53	30	53	53	51
	LDH	Correlation Coefficient	,089	1,000	,616**	,282*	,219	,015
		Sig. (2-tailed)	,527	.	,000	,041	,115	,914
		N	53	53	30	53	53	51
	CRP	Correlation Coefficient	-,100	,616**	1,000	,459*	,375*	,386*
		Sig. (2-tailed)	,600	,000	.	,011	,041	,043
		N	30	30	30	30	30	28
	ALP	Correlation Coefficient	,161	,282*	,459*	1,000	,560**	,273
		Sig. (2-tailed)	,250	,041	,011	.	,000	,052
		N	53	53	30	53	53	51
	GGT	Correlation Coefficient	,075	,219	,375*	,560**	1,000	,021
		Sig. (2-tailed)	,591	,115	,041	,000	.	,882
		N	53	53	30	53	53	51
	Beta2_mikroglobulin	Correlation Coefficient	-,019	,015	,386*	,273	,021	1,000
		Sig. (2-tailed)	,897	,914	,043	,052	,882	.
		N	51	51	28	51	51	51

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Korelacija vrednosti NH3 i laboratorijskih parametara kod ne-alkoholičara

Nema značajne korelacije NH3 sa nalazima SE, ureje, kreatinina, albumina, tabela 22.

Tabela 22 - Korelacija NH3 sa SE, urejom, kreatininom i albuminima kod ne-alkoholičara

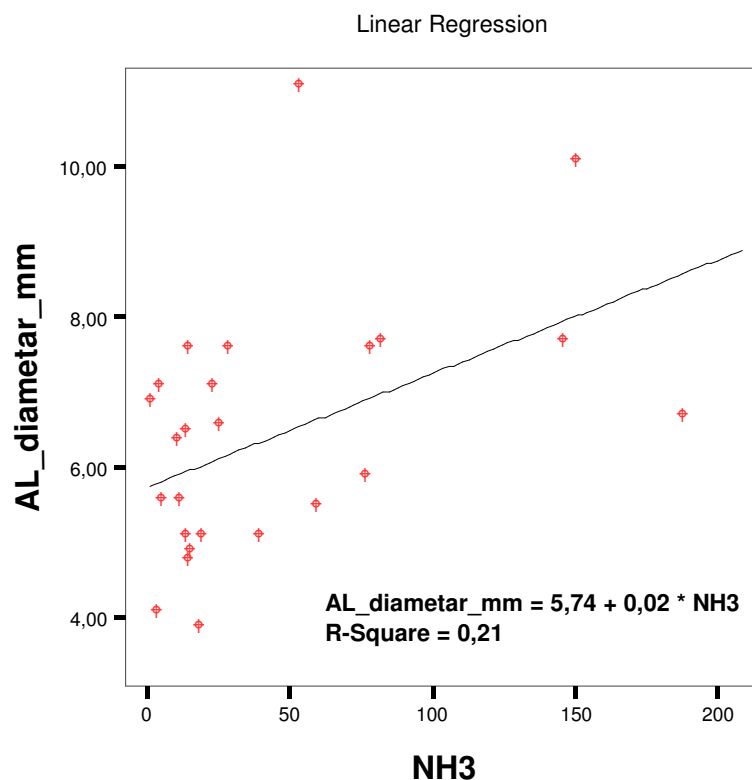
			Correlations				
			NH3	SE_mm_h	Urea	Kreatinin	Albumini
Spearman's rho	NH3	Correlation Coefficient	1,000	,016	,081	-,055	-,142
		Sig. (2-tailed)	.	,907	,566	,698	,309
		N	53	53	53	53	53
	SE_mm_h	Correlation Coefficient	,016	1,000	,031	,263	-,330*
		Sig. (2-tailed)	,907	.	,824	,057	,016
		N	53	53	53	53	53
	Urea	Correlation Coefficient	,081	,031	1,000	,620**	-,101
		Sig. (2-tailed)	,566	,824	.	,000	,473
		N	53	53	53	53	53
	Kreatinin	Correlation Coefficient	-,055	,263	,620**	1,000	-,206
		Sig. (2-tailed)	,698	,057	,000	.	,139
		N	53	53	53	53	53
	Albumini	Correlation Coefficient	-,142	-,330*	-,101	-,206	1,000
		Sig. (2-tailed)	,309	,016	,473	,139	.
		N	53	53	53	53	53

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Korelacija vrednosti NH3 i ultrazvučnih parametara kod ne-alkoholičara

Postoji značajna pozitivna korelacija između NH3 i dijametra slezinske arterije AL, grafikon 67.



Grafikon 67 - Korelacija NH3 sa dijametrom slezinske arterije (AL) kod ne-alkoholičara

Korelacija vrednosti NH3 sa krvnim pritiskom kod ne-alkoholičara

Nema značajne korelacije NH3 sa krvnim pritiskom kod ne-alkoholičara, tabela 23.

Tabela 23 - Korelacija NH3 sa krvnim pritiscima kod ne-alkoholičara

			Correlations		
			NH3	TA_sistolni_ pritisak_ mmHg	TA_dijastolni_ pritisak_ mmHg
Spearman's rho	NH3	Correlation Coefficient	1,000	,173	,254
		Sig. (2-tailed)	.	,408	,220
		N	25	25	25
	TA_sistolni_ pritisak_mmHg	Correlation Coefficient	,173	1,000	,764**
		Sig. (2-tailed)	,408	.	,000
		N	25	25	25
	TA_dijastolni_ pritisak_mmHg	Correlation Coefficient	,254	,764**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,220	,000	.
		N	25	25	25

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Korelacija vrednosti NH3 sa laboratorijskim parametrima kod ne-alkoholičara

Nema značajne korelacije NH3 sa LDH, CRP, ALP, GGT i β 2-mikroglobulinom kod ne-alkoholičara, tabela 24.

Tabela 24 - Korelacija NH3 sa laboratorijskim parametarima kod ne-alkoholičara

			Correlations					
			NH3	LDH	CRP	ALP	GGT	Beta2_ mikroglobulin
Spearman's rho	NH3	Correlation Coefficient	1,000	,268	,241	,200	,164	,182
		Sig. (2-tailed)	.	,228	,368	,338	,434	,405
		N	25	22	16	25	25	23
	LDH	Correlation Coefficient	,268	1,000	,613*	,432*	,267	,132
		Sig. (2-tailed)	,228	.	,020	,045	,230	,578
		N	22	22	14	22	22	20
	CRP	Correlation Coefficient	,241	,613*	1,000	,191	,205	,437
		Sig. (2-tailed)	,368	,020	.	,478	,447	,118
		N	16	14	16	16	16	14
	ALP	Correlation Coefficient	,200	,432*	,191	1,000	,581**	,219
		Sig. (2-tailed)	,338	,045	,478	.	,002	,314
		N	25	22	16	25	25	23
	GGT	Correlation Coefficient	,164	,267	,205	,581**	1,000	,247
		Sig. (2-tailed)	,434	,230	,447	,002	.	,257
		N	25	22	16	25	25	23
	Beta2_mikroglobulin	Correlation Coefficient	,182	,132	,437	,219	,247	1,000
		Sig. (2-tailed)	,405	,578	,118	,314	,257	.
		N	23	20	14	23	23	23

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Korelacija vrednosti NH3 sa laboratorijskim parametrima kod ne-alkoholičara

Nema značajne korelacije NH3 sa SE, urejom, kreatininom i albuminima, tabela 25.

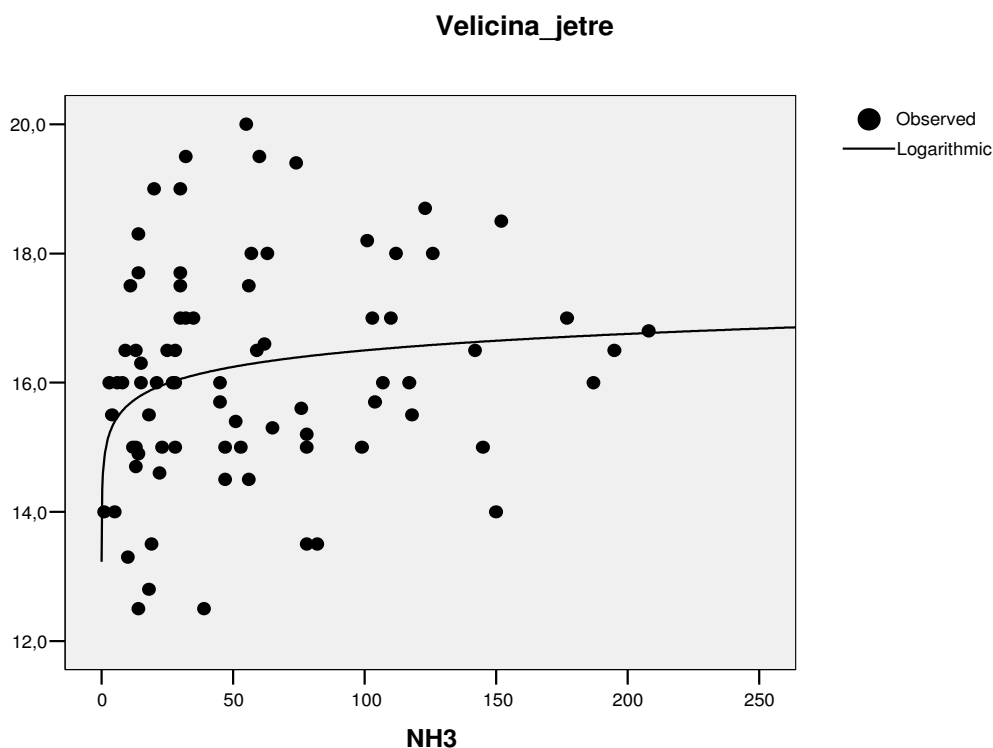
Tabela 25 - Korelacija NH3 sa laboratorijskim parametarima kod ne-alkoholičara

			Correlations				
			NH3	SE_mm_h	Urea	Kreatinin	Albumini
Spearman's rho	NH3	Correlation Coefficient	1,000	,111	,146	,087	-,268
		Sig. (2-tailed)	.	,598	,486	,680	,195
		N	25	25	25	25	25
	SE_mm_h	Correlation Coefficient	,111	1,000	,194	,133	-,407*
		Sig. (2-tailed)	,598	.	,354	,528	,043
		N	25	25	25	25	25
	Urea	Correlation Coefficient	,146	,194	1,000	,411*	-,155
		Sig. (2-tailed)	,486	,354	.	,041	,458
		N	25	25	25	25	25
	Kreatinin	Correlation Coefficient	,087	,133	,411*	1,000	,093
		Sig. (2-tailed)	,680	,528	,041	.	,659
		N	25	25	25	25	25
	Albumini	Correlation Coefficient	-,268	-,407*	-,155	,093	1,000
		Sig. (2-tailed)	,195	,043	,458	,659	.
		N	25	25	25	25	25

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Korelacija NH3 sa veličinom jetre kod svih bolesnika

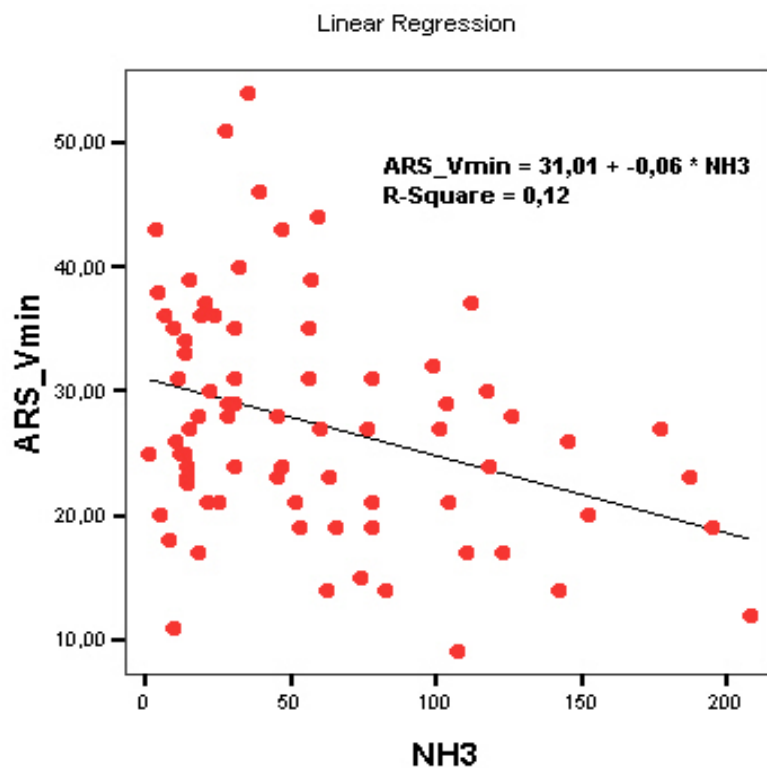
Između vrednosti serumskog NH3 i veličine jetre postoji signifikantna korelacija u obliku logaritamske zavisnosti, grafikon 68.



Grafikon 68 – Pozitivna korelacija između NH3 i veličine jetre (logaritamska)

Korelacija NH3 sa brzinom krvi u levoj renalnoj arteriji kod svih bolesnika

Između NH3 i dijastolne brzine krvi u levoj renalnoj arteriji, ARS Vmin, postoji signifikantna linearna regresija, grafikon 69.



Grafikon 69 - Negativna linearna regresija: korelacija između NH3 i dijastolne brzine Vmin u levoj renalnoj arteriji (ARS) kod svih bolesnika

Korelacija NH3 sa DPI jetre kod svih bolesnika

Ne postoji signifikantna korelacija NH3 sa zapreminskim protocima u jetri, tabela 26.

Tabela 26 - Korelacije NH3 sa zapreminskim protocima u jetri kod svih bolesnika

			Correlations		
			NH3	VP_ zapreminski_ protok	HA_ zapreminski_ protok
Spearman's rho	NH3	Correlation Coefficient	1,000	-,155	,184
		Sig. (2-tailed)	.	,173	,102
		N	80	79	80
	VP_zapreminski_protok	Correlation Coefficient	-,155	1,000	,294**
		Sig. (2-tailed)	,173	.	,009
		N	79	79	79
	HA_zapreminski_protok	Correlation Coefficient	,184	,294**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,102	,009	.
		N	80	79	80

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Korelacija NH3 sa rezistivnim indeksima arterija kod svih bolesnika

Postoji značajna pozitivna korelacija NH3 sa rezistivnim indeksima:

- slezinske arterije, AL RI (Spearman's rho=0.279, P=0.013<0.05), grafikon 70
- desne renalne arterije, ARD RI (Spearman's rho=0.333, P=0.003<0.05), grafikon 71
- leve renalne arterije, ARS RI (Spearman's rho=0.392, P=0,000<0.05), grafikon 72

Korelacija je blizu značajnosti sa rezistivnim indeksima hepatičke arterije, HA RI (P=0.084) i gornje mezenterične arterije, AMS RI (P=0.062), tabela 27.

Tabela 27 - Korelacije NH3 sa rezistivnim indeksima arterija kod svih bolesnika

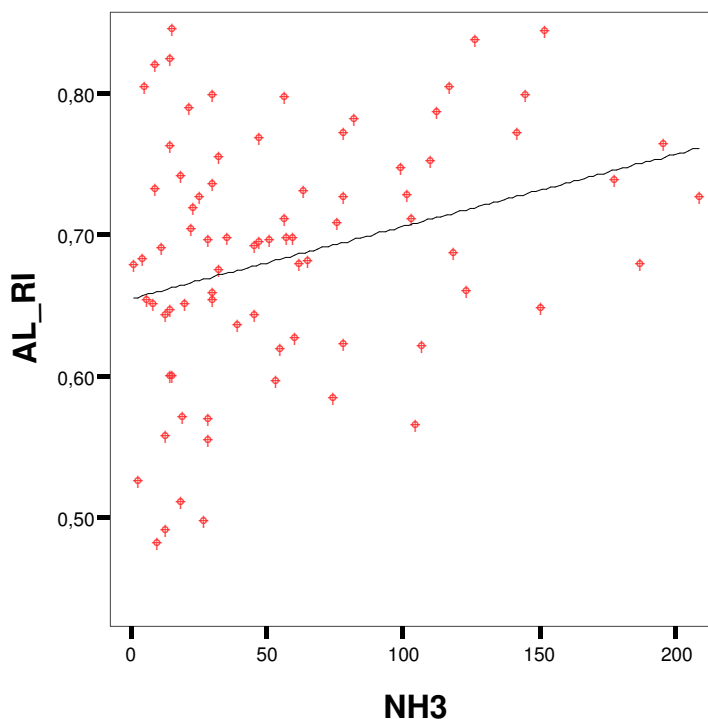
			Correlations					
			NH3	HA RI	AMS RI	AL RI	ARD RI	ARS RI
Spearman's rho	NH3	Correlation Coefficient	1,000	,194	,234	,279*	,333**	,392**
		Sig. (2-tailed)	.	,084	,062	,013	,003	,000
			N	80	64	79	76	76
	HA_RI	Correlation Coefficient	,194	1,000	,340**	,437**	,361**	,323**
		Sig. (2-tailed)	,084	.	,006	,000	,001	,004
			N	80	64	79	76	76
	AMS_RI	Correlation Coefficient	,234	,340**	1,000	,367**	,481**	,502**
		Sig. (2-tailed)	,062	,006	.	,003	,000	,000
			N	64	64	64	64	63
	AL_RI	Correlation Coefficient	,279*	,437**	,367**	1,000	,507**	,487**
		Sig. (2-tailed)	,013	,000	,003	.	,000	,000
			N	79	64	75	75	
	ARD_RI	Correlation Coefficient	,333**	,361**	,481**	,507**	1,000	,563**
		Sig. (2-tailed)	,003	,001	,000	,000	.	,000
			N	76	64	75	76	
	ARS_RI	Correlation Coefficient	,392**	,323**	,502**	,487**	,563**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	,004	,000	,000	,000	.
			N	76	63	75	76	

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

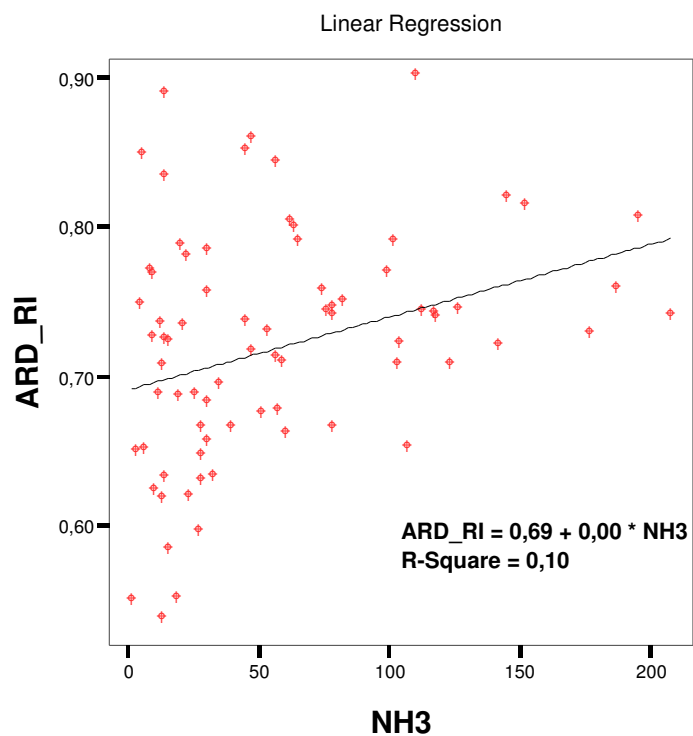
** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Korelacija NH3 sa rezistivnim indeksima arterija kod svih bolesnika

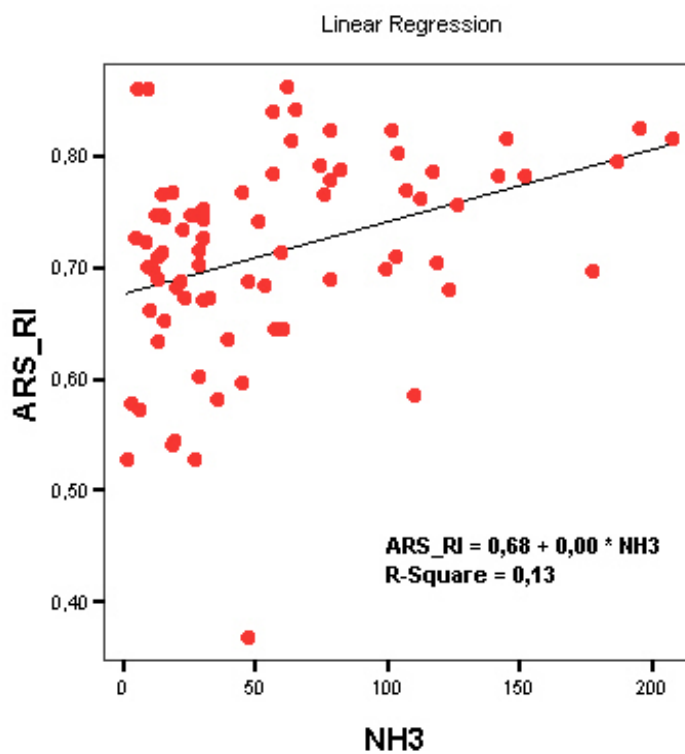
Linear Regression



Grafikon 70 - Linearna regresija između NH3 i rezistivnog indeksa slezinske arterije AL RI



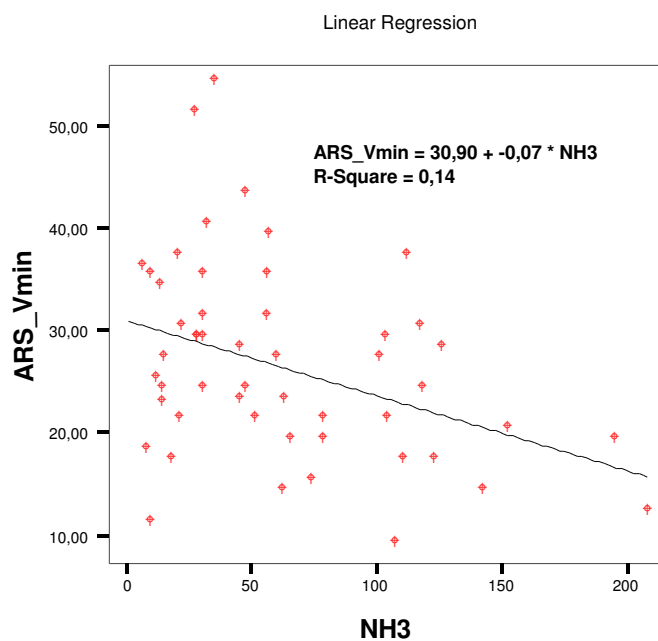
Grafikon 71 - Linearna regresija između NH3 i rezistivnog indeksa desne renalne arterije
ARD RI



Grafikon 72 - Linearna regresija između NH3 i rezistivnog indeksa leve renalne arterije ARS
RI

Korelacija NH₃ sa dijastolnom brzinom u levoj renalnoj arteriji kod alkoholičara

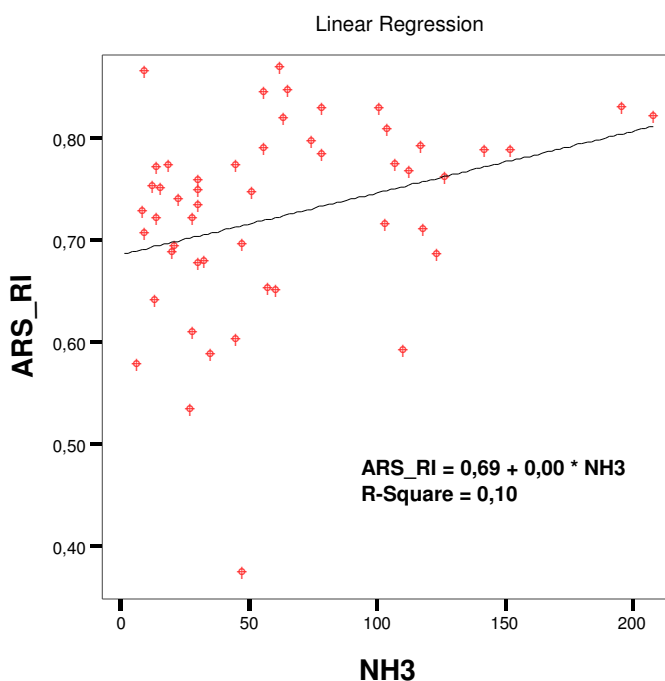
Postoji signifikantna negativna korelacija - linearna regresija - između NH₃ i dijastolne brzine u levoj renalnoj arteriji ARS (Vmin), grafikon 73.



Grafikon 73 - Linearna regresija NH₃ i dijastolne brzine ARS kod alkoholičara

Korelacija NH₃ sa rezistivnim indeksom u levoj renalnoj arteriji kod alkoholičara

Postoji signifikantna pozitivna korelacija - linearna regresija - između NH₃ i rezistivnog indeksa RI leve renalne arterije (grafikon 74).



Grafikon 74 - Linearna regresija NH₃ i ARS RI kod alkoholičara

Korelacija NH3 sa zapreminskim protocima u jetri kod alkoholičara

Amonijak ne korelira sa zapreminskim protocima u portnoj veni VP i hepatickoj arteriji HA, tabela 28.

Tabela 28 - Korelacija amonijaka sa zapreminskim protocima u jetri kod alkoholičara

			Correlations		
			NH3	VP_ zapreminski_ protok	HA_ zapreminski_ protok
Spearman's rho	NH3	Correlation Coefficient	1,000	-,136	,180
		Sig. (2-tailed)	.	,332	,198
		N	53	53	53
	VP_zapreminski_protok	Correlation Coefficient	-,136	1,000	,376**
		Sig. (2-tailed)	,332	.	,006
		N	53	53	53
	HA_zapreminski_protok	Correlation Coefficient	,180	,376**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,198	,006	.
		N	53	53	53

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Korelacija NH3 sa Doppler perfuzionim indeksom jetre (DPI) kod alkoholičara

Amonijak značajno pozitivno korelira sa DPI jetre (Spearman's rho=0.305, P=0.026<0.05), tabela 29.

Tabela 29 - Korelacija amonijaka sa DPI i rezistivnim indeksima (RI) kod alkoholičara

			Correlations						
			NH3	HA_RI	DPI	AMS_RI	AL_RI	ARD_RI	ARS_RI
Spearman's rho	NH3	Correlation Coefficient	1,000	,231	,305*	,113	,219	,233	,381**
		Sig. (2-tailed)	.	,097	,026	,488	,120	,104	,006
		N	53	53	53	40	52	50	51
	HA_RI	Correlation Coefficient	,231	1,000	-,051	,366*	,448**	,381**	,272
		Sig. (2-tailed)	,097	.	,716	,020	,001	,006	,054
		N	53	53	53	40	52	50	51
	DPI	Correlation Coefficient	,305*	-,051	1,000	,034	,192	,210	,132
		Sig. (2-tailed)	,026	,716	.	,834	,173	,144	,357
		N	53	53	53	40	52	50	51
	AMS_RI	Correlation Coefficient	,113	,366*	,034	1,000	,349*	,466**	,543**
		Sig. (2-tailed)	,488	,020	,834	.	,027	,002	,000
		N	40	40	40	40	40	40	40
	AL_RI	Correlation Coefficient	,219	,448**	,192	,349*	1,000	,455**	,351*
		Sig. (2-tailed)	,120	,001	,173	,027	.	,001	,012
		N	52	52	52	40	52	49	50
	ARD_RI	Correlation Coefficient	,233	,381**	,210	,466**	,455**	1,000	,432**
		Sig. (2-tailed)	,104	,006	,144	,002	,001	.	,002
		N	50	50	50	40	49	50	50
	ARS_RI	Correlation Coefficient	,381**	,272	,132	,543**	,351*	,432**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,006	,054	,357	,000	,012	,002	.
		N	51	51	51	40	50	50	51

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Korelacija NH3 sa zapreminskim protokom kod ne-alkoholičara

Kod ne-alkoholičara amonijak i zapreminski protoci u portnoj veni i hepatickoj arteriji ne koreliraju, tabela 30.

Tabela 30 - Korelacija amonijaka i zapreminskih protoka u jetri kod ne-alkoholičara

			Correlations		
			NH3	HA_ zapreminski_ protok	VP_ zapreminski_ protok
Spearman's rho	NH3	Correlation Coefficient	1,000	,136	-,147
		Sig. (2-tailed)	.	,516	,494
		N	25	25	24
	HA_ zapreminski_ protok	Correlation Coefficient	,136	1,000	-,108
		Sig. (2-tailed)	,516	.	,615
		N	25	25	24
	VP_ zapreminski_ protok	Correlation Coefficient	-,147	-,108	1,000
		Sig. (2-tailed)	,494	,615	.
		N	24	24	24

Korelacija NH3, arterijskih RI i DPI jetre kod ne-alkoholičara

Kod ne-alkoholičara nema korelacije između arterijskih indeksa RI i DPI jetre i amonijaka, tabela 31.

Tabela 31 - Korelacija amonijaka i rezistivnih indeksa i DPI kod ne-alkoholičara

			Correlations						
			NH3	ARS RI	ARD RI	AL RI	AMS RI	DPI	HA RI
Spearman's rho	NH3	Correlation Coefficient	1,000	,407	,380	,259	,127	,147	,156
		Sig. (2-tailed)	.	,054	,067	,211	,573	,494	,456
		N	25	23	24	25	22	24	25
	ARS RI	Correlation Coefficient	,407	1,000	,865**	,708**	,240	,372	,569**
		Sig. (2-tailed)	,054	.	,000	,000	,294	,088	,005
		N	23	23	23	23	21	22	23
	ARD RI	Correlation Coefficient	,380	,865**	1,000	,483*	,292	,379	,430*
		Sig. (2-tailed)	,067	,000	.	,017	,187	,074	,036
		N	24	23	24	24	22	23	24
	AL RI	Correlation Coefficient	,259	,708**	,483*	1,000	,146	,043	,495*
		Sig. (2-tailed)	,211	,000	,017	.	,516	,843	,012
		N	25	23	24	25	22	24	25
	AMS RI	Correlation Coefficient	,127	,240	,292	,146	1,000	,461*	,325
		Sig. (2-tailed)	,573	,294	,187	,516	.	,035	,140
		N	22	21	22	22	22	21	22
	DPI	Correlation Coefficient	,147	,372	,379	,043	,461*	1,000	,528**
		Sig. (2-tailed)	,494	,088	,074	,843	,035	.	,008
		N	24	22	23	24	21	24	24
	HA RI	Correlation Coefficient	,156	,569**	,430*	,495*	,325	,528**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,456	,005	,036	,012	,140	,008	.
		N	25	23	24	25	22	24	25

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Korelacije NH3 sa ultrasonografskim parametrima kod svih bolesnika

Korelacije NH3 sa veličinom organa i dijametrima krvnih sudova nema, ali je blizu značajnosti sa veličinom jetre i dijametrom slezinske vene VL, tabela 23. Posle odbacivanja ekstremnih rezultata u ova dva parametra (jednog za jetru i dva za VL), postoji signifikantna pozitivna korelacija između NH3 i veličine jetre (Spearman's rho=0.229, P=0.043<0.05).

Tabela 23 - Korelacije NH3 sa veličinom jetre i slezine, kao i sa dijametrima krvnih sudova

			Correlations									
			Velicina jetre	Vena_portae_dijametar_mm	HA_dijametar_mm	AMS_dijametar_mm	slezina_duz_cm	VL_dijametar_mm	AL_dijametar_mm	ARD_dijametar_mm	ARS_dijametar_mm	NH3
Spearman's rho	Velicina jetre	Correlation Coefficient	1,000	,128	,027	,107	,025	-,098	-,111	-,094	-,031	,191
		Sig. (2-tailed)	.	,258	,810	,401	,823	,387	,328	,421	,790	,090
		N	80	80	80	64	80	80	79	76	76	80
	Vena_portae_dijametar_mm	Correlation Coefficient	,128	1,000	,195	,076	,325**	,186	,143	,021	,302**	-,029
		Sig. (2-tailed)	,258	.	,083	,548	,003	,099	,209	,860	,008	,799
		N	80	80	80	64	80	80	79	76	76	80
	HA_dijametar_mm	Correlation Coefficient	,027	,195	1,000	-,046	,167	,010	,074	-,021	,052	,003
		Sig. (2-tailed)	,810	,083	.	,719	,139	,933	,520	,857	,654	,981
		N	80	80	80	64	80	79	76	76	80	
	AMS_dijametar_mm	Correlation Coefficient	,107	,076	-,046	1,000	,037	,044	,025	,024	-,023	,053
		Sig. (2-tailed)	,401	,548	,719	.	,774	,732	,842	,852	,856	,679
		N	64	64	64	64	64	64	64	63	64	
	slezina_duz_cm	Correlation Coefficient	,025	,325**	,167	,037	1,000	,576**	,498**	,327**	,263*	,163
		Sig. (2-tailed)	,823	,003	,139	,774	.	,000	,000	,004	,021	,150
		N	80	80	80	64	80	80	79	76	80	
	VL_dijametar_mm	Correlation Coefficient	-,098	,186	,010	,044	,576**	1,000	,350**	,134	,277*	,208
		Sig. (2-tailed)	,387	,099	,933	,732	,000	.	,002	,250	,015	,064
		N	80	80	80	64	80	80	79	76	80	
	AL_dijametar_mm	Correlation Coefficient	-,111	,143	,074	,025	,498**	,350**	1,000	,206	,256*	,188
		Sig. (2-tailed)	,328	,209	,520	,842	,000	,002	.	,077	,027	,097
		N	79	79	79	64	79	79	79	75	75	
	ARD_dijametar_mm	Correlation Coefficient	-,094	,021	-,021	,024	,327**	,134	,206	1,000	,208	-,064
		Sig. (2-tailed)	,421	,860	,857	,852	,004	,250	,077	.	,073	,584
		N	76	76	76	64	76	76	75	76	75	
	ARS_dijametar_mm	Correlation Coefficient	-,031	,302**	,052	-,023	,263*	,277*	,256*	,208	1,000	,137
		Sig. (2-tailed)	,790	,008	,654	,856	,021	,015	,027	,073	.	,238
		N	76	76	76	63	76	76	75	75	76	
NH3		Correlation Coefficient	,191	-,029	,003	,053	,163	,208	,188	-,064	,137	1,000
		Sig. (2-tailed)	,090	,799	,981	,679	,150	,064	,097	,584	,238	.
		N	80	80	80	64	80	80	79	76	80	

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Korelacije NH3 sa brzinama protoka u krvnim sudovima kod svih bolesnika

Postoji signifikantna negativna korelacija između NH3 i dijastolne brzine u levoj renalnoj arteriji, ARS Vmin (Spearman's rho=-0.291, P=0.011<0.05), tabela 11.

Tabela 24 - Korelacije NH3 sa brzinama protoka u krvnim sudovima kod svih bolesnika

			Correlations										
			NH3	HA Vmax	HA Vmin	AMS Vmax	AMS Vmin	ARS Vmax	ARS Vmin	AL Vmax	AL Vmin	ARD Vmax	ARD Vmin
Spearman's rho	NH3	Correlation Coefficient	1,000	,215	,077	,063	-,185	,057	-,291*	-,033	-,184	,021	-,177
		Sig. (2-tailed)	.	,055	,498	,621	,144	,624	,011	,772	,104	,854	,126
		N	80	80	80	64	64	76	76	79	79	76	76
	HA_Vmax	Correlation Coefficient	,215	1,000	,838**	,042	-,110	,246*	-,007	,025	-,190	,199	-,036
		Sig. (2-tailed)	,055	.	,000	,743	,388	,032	,950	,825	,093	,085	,757
		N	80	80	80	64	64	76	76	79	79	76	76
	HA_Vmin	Correlation Coefficient	,077	,838**	1,000	-,014	-,042	,143	,051	-,081	-,124	,118	,018
		Sig. (2-tailed)	,498	,000	.	,913	,742	,218	,660	,480	,277	,308	,880
		N	80	80	80	64	64	76	76	79	79	76	76
	AMS_Vmax	Correlation Coefficient	,063	,042	-,014	1,000	,645**	,070	,029	,217	,037	,227	,120
		Sig. (2-tailed)	,621	,743	,913	.	,000	,587	,822	,084	,773	,071	,344
		N	64	64	64	64	64	63	63	64	64	64	64
	AMS_Vmin	Correlation Coefficient	-,185	-,110	-,042	,645**	1,000	-,140	,186	,058	,152	,094	,301*
		Sig. (2-tailed)	,144	,388	,742	,000	.	,274	,144	,649	,232	,461	,016
N		64	64	64	64	64	63	63	64	64	64	64	
ARS_Vmax	Correlation Coefficient	,057	,246*	,143	,070	-,140	1,000	,541**	,314**	,068	,360**	,163	
	Sig. (2-tailed)	,624	,032	,218	,587	,274	.	,000	,006	,561	,002	,161	
	N	76	76	76	63	63	76	76	75	75	75	75	
ARS_Vmin	Correlation Coefficient	-,291*	-,007	,051	,029	,186	,541**	1,000	,014	,099	,083	,323**	
	Sig. (2-tailed)	,011	,950	,660	,822	,144	,000	.	,902	,396	,479	,005	
	N	76	76	76	63	63	76	76	75	75	75	75	
AL_Vmax	Correlation Coefficient	-,033	,025	-,081	,217	,058	,314**	,014	1,000	,730**	,384**	,057	
	Sig. (2-tailed)	,772	,825	,480	,084	,649	,006	,902	.	,000	,001	,629	
	N	79	79	79	64	64	75	75	79	79	75	75	
AL_Vmin	Correlation Coefficient	-,184	-,190	-,124	,037	,152	,068	,099	,730**	1,000	,197	,136	
	Sig. (2-tailed)	,104	,093	,277	,773	,232	,561	,396	,000	.	,090	,244	
	N	79	79	79	64	64	75	75	79	79	75	75	
ARD_Vmax	Correlation Coefficient	,021	,199	,118	,227	,094	,360**	,083	,384**	,197	1,000	,691**	
	Sig. (2-tailed)	,854	,085	,308	,071	,461	,002	,479	,001	,090	.	,000	
	N	76	76	76	64	64	75	75	75	75	76	76	
ARD_Vmin	Correlation Coefficient	-,177	-,036	,018	,120	,301*	,163	,323**	,057	,136	,691**	1,000	
	Sig. (2-tailed)	,126	,757	,880	,344	,016	,161	,005	,629	,244	,000	.	
	N	76	76	76	64	64	75	75	75	75	76	76	

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Korelacija NH3 sa ultrasonografskim parametrima kod alkoholičara

Amonijak ne korelira sa veličinom jetre i slezine, kao ni sa dijametrima krvnih sudova jetre i slezine. Postoje visoko statistički značajne korelacije između dijametara leve renalne arterije (ARS) sa dijametrima vene portae (VP) i arteriae lienalis (AL), tabela 27. Postoje i značajne korelacije između dužine slezine i dijametra venae portae (VP) i arteriae hepaticae (HA).

Tabela 27 - Korelacije vrednosti NH3, veličine jetre, slezine i dijametara krvnih sudova kod alkoholičara

			Correlations									
			NH3	Velicina jetre	Vena_portae_dijametar_mm	HA_dijametar_mm	AMS_dijametar_mm	slezina_duz_cm	VL_dijametar_mm	AL_dijametar_mm	ARD_dijametar_mm	ARS_dijametar_mm
Spearman's rho	NH3	Correlation Coefficient	1,000	,098	-,140	,015	-,036	,122	,114	,047	-,103	,044
		Sig. (2-tailed)	.	,486	,319	,913	,824	,738	,418	,738	,478	,758
		N	53	53	53	53	40	53	53	52	50	51
	Velicina jetre	Correlation Coefficient	,098	1,000	,209	,132	,032	,155	-,019	,023	-,096	,017
		Sig. (2-tailed)	,486	.	,133	,348	,845	,268	,895	,869	,505	,908
		N	53	53	53	53	40	53	52	50	51	
	Vena_portae_dijametar_mm	Correlation Coefficient	-,140	,209	1,000	,367**	,096	,350*	,166	,192	-,021	,421**
		Sig. (2-tailed)	,319	,133	.	,007	,556	,010	,234	,172	,887	,002
		N	53	53	53	53	40	53	52	50	51	
	HA_dijametar_mm	Correlation Coefficient	,015	,132	,367**	1,000	,075	,317*	,077	,142	-,078	,198
		Sig. (2-tailed)	,913	,348	,007	.	,647	,021	,584	,314	,589	,164
		N	53	53	53	53	40	53	52	50	51	
	AMS_dijametar_mm	Correlation Coefficient	-,036	,032	,096	,075	1,000	-,054	-,113	,079	,118	-,007
		Sig. (2-tailed)	,824	,845	,556	,647	.	,741	,489	,629	,468	,968
		N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	
	slezina_duz_cm	Correlation Coefficient	,122	,155	,350*	,317*	-,054	1,000	,471**	,525**	,179	,227
		Sig. (2-tailed)	,383	,268	,010	,021	,741	.	,000	,000	,214	,109
		N	53	53	53	53	40	53	53	50	51	
	VL_dijametar_mm	Correlation Coefficient	,114	-,019	,166	,077	-,113	,471**	1,000	,348*	,092	,170
		Sig. (2-tailed)	,418	,895	,234	,584	,489	,000	.	,011	,527	,233
		N	53	53	53	53	40	53	53	52	51	
	AL_dijametar_mm	Correlation Coefficient	,047	,023	,192	,142	,079	,525**	,348*	1,000	,109	,307*
		Sig. (2-tailed)	,738	,869	,172	,314	,629	,000	,011	.	,456	,030
		N	52	52	52	52	40	52	52	52	50	
	ARD_dijametar_mm	Correlation Coefficient	-,103	-,096	-,021	-,078	,118	,179	,092	,109	1,000	,195
		Sig. (2-tailed)	,478	,505	,887	,589	,468	,214	,527	,456	.	,176
		N	50	50	50	50	40	50	49	50	50	
	ARS_dijametar_mm	Correlation Coefficient	,044	,017	,421**	,198	-,007	,227	,170	,307*	,195	1,000
		Sig. (2-tailed)	,758	,908	,002	,164	,968	,109	,233	,030	,176	.
		N	51	51	51	51	40	51	51	50	51	

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Korelacija NH₃ sa brzinama krvi u jetri, slezini i bubrezima kod alkoholičara

NH₃ korelira samo sa dijastolnom brzinom krvi (ARS Vmin), tabela 28 (Spearman's rho = - 0.328, P=0.019<0.05), negativna korelacija). Postoji značajna negativna korelacija ARS Vmin sa brzinom krvi u lijenalnoj veni VL (P=0.008).

Tabela 28 - Korelacije vrednosti amonijaka sa brzinama krvi u jetri, slezini i bubrezima kod alkoholičara

			Correlations													
			NH3	Vena_portae_Vmax	HA Vmax	HA Vmin	AMS Vmax	AMS Vmin	VL Vmax	AL Vmax	AL Vmin	ARS Vmax	ARS Vmin	ARD Vmin	ARD Vmax	
Spearman's rho	NH3	Correlation Coefficient	1,000	-,084	,214	,053	,132	-,077	,094	-,001	-,172	,000	-,328*	-,183	-,047	
		Sig. (2-tailed)	.	,550	,123	,707	,417	,635	,501	,994	,222	,998	,019	,204	,747	
		N	53	53	53	53	40	40	53	52	52	51	51	50	50	
Vena_portae_Vmax	Vena_portae_Vmax	Correlation Coefficient	-,084	1,000	,368**	,302*	-,003	-,041	,317*	,063	,136	-,048	-,173	-,124	-,038	
		Sig. (2-tailed)	,550	.	,007	,028	,985	,804	,021	,655	,335	,737	,225	,391	,794	
		N	53	53	53	53	40	40	53	52	52	51	51	50	50	
HA_Vmax	HA_Vmax	Correlation Coefficient	,214	,368**	1,000	,837**	-,137	-,198	-,176	,002	-,229	,249	,150	,000	,092	
		Sig. (2-tailed)	,123	,007	.	,000	,401	,221	,207	,987	,103	,078	,293	,999	,527	
		N	53	53	53	53	40	40	53	52	52	51	51	50	50	
HA_Vmin	HA_Vmin	Correlation Coefficient	,053	,302*	,837**	1,000	-,149	-,099	-,183	-,049	-,124	,212	,193	,081	,101	
		Sig. (2-tailed)	,707	,028	,000	.	,360	,545	,191	,729	,381	,135	,176	,576	,484	
		N	53	53	53	53	40	40	53	52	52	51	51	50	50	
AMS_Vmax	AMS_Vmax	Correlation Coefficient	,132	-,003	-,137	-,149	1,000	,608**	,064	,281	,065	,045	,005	-,046	,077	
		Sig. (2-tailed)	,417	,985	,401	,360	.	,000	,694	,079	,690	,782	,975	,779	,638	
		N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	
AMS_Vmin	AMS_Vmin	Correlation Coefficient	-,077	-,041	-,198	-,099	,608**	1,000	-,034	-,068	,075	-,199	,198	,193	-,034	
		Sig. (2-tailed)	,635	,804	,221	,545	,000	.	,836	,677	,644	,219	,220	,233	,836	
		N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	
VL_Vmax	VL_Vmax	Correlation Coefficient	,094	,317*	-,176	-,183	,064	-,034	1,000	,139	,236	-,215	-,365**	-,121	-,053	
		Sig. (2-tailed)	,501	,021	,207	,191	,694	,836	.	,326	,092	,130	,008	,401	,717	
		N	53	53	53	53	40	40	53	52	52	51	51	50	50	
AL_Vmax	AL_Vmax	Correlation Coefficient	-,001	,063	,002	-,049	,281	-,068	,139	1,000	,669**	,375**	,030	-,051	,280	
		Sig. (2-tailed)	,994	,655	,987	,729	,079	,677	,326	,000	.	,000	,837	,729	,051	
		N	52	52	52	52	40	40	52	52	52	50	50	49	49	
AL_Vmin	AL_Vmin	Correlation Coefficient	-,172	,136	-,229	-,124	,065	,075	,236	,669**	1,000	,094	,010	,129	,190	
		Sig. (2-tailed)	,222	,335	,103	,381	,690	,644	,092	,000	.	,516	,942	,378	,192	
		N	52	52	52	52	40	40	52	52	52	50	50	49	49	
ARS_Vmax	ARS_Vmax	Correlation Coefficient	,000	-,048	,249	,212	,045	-,199	-,215	,375**	,094	1,000	,593**	,350*	,502**	
		Sig. (2-tailed)	,998	,737	,078	,135	,782	,219	,130	,007	,516	.	,000	,013	,000	
		N	51	51	51	51	40	40	51	50	50	51	51	50	50	
ARS_Vmin	ARS_Vmin	Correlation Coefficient	-,328*	-,173	,150	,193	,005	,198	-,365**	,030	,010	,593**	1,000	,450**	,287*	
		Sig. (2-tailed)	,019	,225	,293	,176	,975	,220	,008	,837	,942	,000	.	,001	,043	
		N	51	51	51	51	40	40	51	50	50	51	51	50	50	
ARD_Vmin	ARD_Vmin	Correlation Coefficient	-,183	-,124	,000	,081	-,046	,193	-,121	-,051	,129	,350*	,450**	1,000	,742**	
		Sig. (2-tailed)	,204	,391	,999	,576	,779	,233	,401	,729	,378	,013	,001	.	,000	
		N	50	50	50	50	40	40	50	49	49	50	50	50	50	
ARD_Vmax	ARD_Vmax	Correlation Coefficient	-,047	-,038	,092	,101	,077	-,034	-,053	,280	,190	,502**	,287*	,742**	1,000	
		Sig. (2-tailed)	,747	,794	,527	,484	,638	,836	,717	,051	,192	,000	,043	,000	.	
		N	50	50	50	50	40	40	50	49	49	50	50	50	50	

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Korelacije NH3 sa ultrasonografskim parametrima kod ne-alkoholičara

Korelacija NH3 sa promerima jetre i slezine i sa dimaetrima krvnih sudova jetre, slezine i bubrega, prikazana je u tabeli 31. NH3 korelira samo sa dijametrom AL (Spearman's rho=0.447, P=0.025<0.05). Dijametar VL značajno korelira sa dijametrima ARD i ARS (P=0.023).

Tabela 31 - Korelacija amonijaka sa veličinama organa i dijametrima krvnih sudova kod ne-alkoholičara

			Correlations									
			NH3	Velicina jetre	Vena_portae_dijametar_mm	HA_dijametar_mm	AMS_dijametar_mm	slezina_duz_cm	VL_dijametar_mm	AL_dijametar_mm	ARD_dijametar_mm	ARS_dijametar_mm
Spearman's rho NH3	Correlation Coefficient		1,000	,080	,121	,034	,196	,287	,378	,447*	-,077	,241
	Sig. (2-tailed)		.	,704	,563	,871	,382	,164	,063	,025	,722	,268
	N		25	25	25	25	22	25	25	25	24	23
Velicina jetre	Correlation Coefficient		,080	1,000	-,092	-,068	,340	,000	-,035	-,151	-,156	-,150
	Sig. (2-tailed)		,704	.	,660	,747	,122	1,000	,868	,470	,467	,494
	N		25	25	25	25	22	25	25	25	24	23
Vena_portae_dijametar_mm	Correlation Coefficient		,121	-,092	1,000	-,306	-,007	,319	,350	,144	,038	,154
	Sig. (2-tailed)		,563	,660	.	,137	,974	,120	,086	,492	,861	,483
	N		25	25	25	25	22	25	25	25	24	23
HA_dijametar_mm	Correlation Coefficient		,034	-,068	-,306	1,000	-,174	-,053	-,010	-,011	,035	-,163
	Sig. (2-tailed)		,871	,747	,137	.	,439	,803	,961	,958	,871	,457
	N		25	25	25	25	22	25	25	25	24	23
AMS_dijametar_mm	Correlation Coefficient		,196	,340	-,007	-,174	1,000	,273	,361	-,070	-,042	-,028
	Sig. (2-tailed)		,382	,122	,974	,439	.	,220	,099	,758	,853	,903
	N		22	22	22	22	22	22	22	22	22	21
slezina_duz_cm	Correlation Coefficient		,287	,000	,319	-,053	,273	1,000	,828**	,402*	,668**	,400
	Sig. (2-tailed)		,164	1,000	,120	,803	,220	.	,000	,046	,000	,059
	N		25	25	25	25	22	25	25	25	24	23
VL_dijametar_mm	Correlation Coefficient		,378	-,035	,350	-,010	,361	,828**	1,000	,231	,371	,471*
	Sig. (2-tailed)		,063	,868	,086	,961	,099	,000	.	,267	,075	,023
	N		25	25	25	25	22	25	25	25	24	23
AL_dijametar_mm	Correlation Coefficient		,447*	-,151	,144	-,011	-,070	,402*	,231	1,000	,524**	-,068
	Sig. (2-tailed)		,025	,470	,492	,958	,758	,046	,267	.	,009	,758
	N		25	25	25	25	22	25	25	25	24	23
ARD_dijametar_mm	Correlation Coefficient		-,077	-,156	,038	,035	-,042	,668**	,371	,524**	1,000	,317
	Sig. (2-tailed)		,722	,467	,861	,871	,853	,000	,075	,009	.	,140
	N		24	24	24	24	22	24	24	24	24	23
ARS_dijametar_mm	Correlation Coefficient		,241	-,150	,154	-,163	-,028	,400	,471*	-,068	,317	1,000
	Sig. (2-tailed)		,268	,494	,483	,457	,903	,059	,023	,758	,140	.
	N		23	23	23	23	21	23	23	23	23	23

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Korelacija NH3 sa brzinama protoka kod ne-alkoholičara

NH3 korelira negativno samo sa brzinom krvi u portnoj veni Vmax (Spearman's rho= -0.555, P=0.005<0.05). Postoji značajna korelacija brzine krvi u slezinskoj veni VL i brzina krvi u renalnim arterijama, ARS (Vmax) i ARD (Vmin), tabela 32

Tabela 32 - Korelacija amonijaka NH3 sa brzinama protoka u krvnim sudovima kod ne-alkoholičara

			Correlations													
			NH3	Vena_portae_Vmax	HA Vmax	HA Vmin	AMS Vmax	AMS Vmin	VL Vmax	AL Vmax	AL Vmin	ARD Vmax	ARD Vmin	ARS Vmax	ARS Vmin	
Spearman's rho	NH3	Correlation Coefficient	1,000	-.555**	,075	-.080	-.139	-.267	,041	-.119	-.175	,024	-.153	,159	-.160	
		Sig. (2-tailed)	.	,005	,722	,702	,536	,230	,846	,573	,403	,912	,475	,469	,467	
		N	25	24	25	25	22	22	25	25	25	24	24	23	23	
Vena_portae_Vmax		Correlation Coefficient	-.555**	1,000	,149	,245	,357	,414	,237	,241	,250	-.028	,095	-.138	-.035	
		Sig. (2-tailed)	,005	.	,486	,248	,112	,062	,264	,256	,238	,900	,668	,540	,879	
		N	24	24	24	24	21	21	24	24	24	23	23	22	22	
HA_Vmax		Correlation Coefficient	,075	,149	1,000	,767**	,613**	,382	,087	,244	,085	,429*	,024	,379	-.134	
		Sig. (2-tailed)	,722	,486	.	,000	,002	,080	,679	,240	,688	,036	,911	,074	,541	
		N	25	24	25	25	22	22	25	25	25	24	24	23	23	
HA_Vmin		Correlation Coefficient	-.080	,245	,767**	1,000	,442*	,333	,006	,012	,048	,120	,030	,130	-.051	
		Sig. (2-tailed)	,702	,248	,000	.	,039	,130	,976	,953	,820	,577	,888	,555	,819	
		N	25	24	25	25	22	22	25	25	25	24	24	23	23	
AMS_Vmax		Correlation Coefficient	-.139	,357	,613**	,442*	1,000	,757**	,261	,127	-.028	,465*	,384	-.010	-.005	
		Sig. (2-tailed)	,536	,112	,002	,039	.	,000	,241	,575	,903	,029	,078	,967	,983	
		N	22	21	22	22	22	22	22	22	22	22	22	21	21	
AMS_Vmin		Correlation Coefficient	-.267	,414	,382	,333	,757**	1,000	,371	,260	,174	,371	,433*	-.124	-.027	
		Sig. (2-tailed)	,230	,062	,080	,130	,000	.	,090	,242	,439	,089	,044	,591	,908	
		N	22	21	22	22	22	22	22	22	22	22	22	21	21	
VL_Vmax		Correlation Coefficient	,041	,237	,087	,006	,261	,371	1,000	,274	,247	,190	,420*	-.451*	-.320	
		Sig. (2-tailed)	,846	,264	,679	,976	,241	,090	.	,185	,234	,373	,041	,031	,136	
		N	25	24	25	25	22	22	25	25	25	25	24	23	23	
AL_Vmax		Correlation Coefficient	-.119	,241	,244	,012	,127	,260	,274	1,000	,823**	,540**	,242	,121	-.089	
		Sig. (2-tailed)	,573	,256	,240	,953	,575	,242	,185	.	,000	,006	,255	,584	,686	
		N	25	24	25	25	22	22	25	25	25	24	24	23	23	
AL_Vmin		Correlation Coefficient	-.175	,250	,085	,048	-.028	,174	,247	,823**	1,000	,209	,147	-.098	,135	
		Sig. (2-tailed)	,403	,238	,688	,820	,903	,439	,234	,000	,327	,494	,657	,538		
		N	25	24	25	25	22	22	25	25	25	24	24	23	23	
ARD_Vmax		Correlation Coefficient	,024	-.028	,429*	,120	,465*	,371	,190	,540**	,209	1,000	,599**	,038	-.311	
		Sig. (2-tailed)	,912	,900	,036	,577	,029	,089	,373	,006	,327	.	,002	,862	,148	
		N	24	23	24	24	22	22	24	24	24	24	24	23	23	
ARD_Vmin		Correlation Coefficient	-.153	,095	,024	,030	,384	,433*	,420*	,242	,147	,599**	1,000	-.289	,024	
		Sig. (2-tailed)	,475	,668	,911	,888	,078	,044	,255	,494	,002	.	,182	,913		
		N	24	23	24	24	22	22	24	24	24	24	23	23	23	
ARS_Vmax		Correlation Coefficient	-.159	-.138	,379	,130	-.010	-.124	-.451*	,121	-.098	,038	-.289	1,000	,449*	
		Sig. (2-tailed)	,469	,540	,074	,555	,967	,591	,031	,584	,657	,862	,182	.	,032	
		N	23	22	23	23	21	21	23	23	23	23	23	23	23	
ARS_Vmin		Correlation Coefficient	-.160	-.035	-.134	-.051	-.005	-.027	-.320	-.089	,135	-.311	,024	,449*	1,000	
		Sig. (2-tailed)	,467	,879	,541	,819	,983	,908	,136	,686	,538	,148	,913	,032	.	
		N	23	22	23	23	21	21	23	23	23	23	23	23	23	

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

DISKUSIJA

Ispitivanja vazodilatatornih fenomena u sistemske i splahnhičnoj cirkulaciji kod bolesnika sa cirozom jetre su predmet brojnih istraživanja u novije vreme. Splahnhična arterijska vazodilatacija je glavni hemodinamski poremećaj u cirozi jetre, dok je patogeneza periferne (sistemske) vazodilatacije diskutabilna (Liu i sar 2006, Møller i sar 2011, Sacertodoti i sar 2012). Malobrojne studije ispituju renalni arterijski protok u cirozi jetre (Sperandeo i sar 1993, Koda i sar 2000, Rendon Unceta i sar 2001, Foud i sar 2009, Glišić i sar 2014).

Klinički značaj ovih ispitivanja je u terapijskom pristupu fenomenu arterijske vazodilatacije, jer se danas menjaju stavovi o primeni beta-blokatora ili beta-agonista u lečenju portne hipertenzije. Kada se jednom razvije portna hipertenzija, ona utiče na ekstrahepatičko vaskularno korito u splahnhičnoj i sistemske cirkulaciji, dovodeći do arterijske vazodilatacije i formiranja kolateralna, što povećava priliv krvi u portnoj veni, a to dalje pogoršava portnu hipertenziju (Iwakiri i Groszmann 2006, Bosch 2007).

U ispitivanju splahnhičnog krvotoka Doppler ultrasonografija se koristi kod bolesnika sa cirozom jetre više od 20 godina (Sacerdoti i sar 1993, Platt i sar 1994, Maroto i sar 1994). Arterijski rezistivni indeks (RI) je najčešći hemodinamski parametar u Doppler ispitivanju vaskularnog otpora u arterijama visceralnih organa. Podaci iz literature pokazuju da je vrednost rezistivnog indeksa 0.70 gornja normalna granica.

U našem ispitivanju, pošli smo od hipoteze da azotni molekuli (NO i NH₃) utiču na protok krvi u splahnhičnoj vaskularnoj mreži, jer se oni metabolišu (stvaraju, deluju, razgrađuju) u jetri, bubrezima i crevima u portnoj hipertenziji. Prvi deo ispitivanja obuhvatio je određivanje serumskih koncentracija NO i NH₃ kod bolesnika sa cirozom jetre, sa ili bez alkoholne etiologije, u različitim stadijumima ciroze, sa i bez ascitesa.

U drugom delu ispitivali smo splahnhičnu cirkulaciju metodom Doppler ultrasonografije. Obavili smo kompleksna merenja sistolnih i dijastolnih brzina krvi i rezistivnih indeksa u gornjoj mezenteričnoj, hepatičkoj, slezinske i renalnim arterijama, merenja venskih protoka u portnoj i slezinske veni, merenja njihovih dijametara, uz izračunavanje zapreminskih protoka krvi u portnoj veni, hepatičkoj arteriji i Doppler perfuzionog indeksa jetre (DPI). Na kraju, ispitali smo povezanost (korelacije) između serumskog NO i NH₃ i hemodinamskih parametara.

Hipoteza o postojanju „humoralnog faktora“ koji utiče na cirkulaciju u cirozi jetre privlači pažnju više od 30 godina. Porto-sistemske kolaterale u portnoj hipertenziji omogućuju da različite humoralne supstance (među njima i NH₃) iz creva zaobidu jetru i uđu u sistemski krvotok. Neki od ovih cirkulišućih molekula dovode do vazodilatacije arterija.

U skladu sa postavljenim ciljevima istraživanja, analizirali smo i specifičnu uloga slezine u portnoj hipertenziji preko njenih morfoloških i hemodinamskih parametara. Podaci iz literature pokazuju da u portnoj hipertenziji, pored uvećanja u slezini postoje i brojni patofiziološki fenomeni: venska kongestija, specifični protok, intrasplenični vaskularni tonus, lokalni vazoaktivni medijatori, spleno-renalni refleksi.

Azot monoksid (NO)

Azot monoksid je jedan od najmoćnijih vazodilatatora koji deluje na glatkomišne ćelije zidova arterija. Palmer i saradnici 1987. su ga identifikovali kao endotelni relaksirajući faktor. Dalja ispitivanja su pokazala da je NO ključni medijator u hemodinamskim poremećajima u portnoj hipertenziji (Wiest i Groszmann 2002). Endotelne ćelije jetrinih sinusoida stvaraju i oslobađaju NO, čime jetra kao organ reguliše vaskularni tonus i otpor u svojim krvnim sudovima i adaptira se na patološke promene u mikrocirkulaciji. Podaci iz literature pokazuju da u cirozi dolazi do endotelne disfunkcije u sinusoidima jetre pod dejstvom alkohola, lekova, virusa, bakterijskih endotoksina i drugih agensa. Zbog toga se smanjuje sinteza NO u sinusoidima jetre, izostaje efekat vazodilatacije, a povećava se vaskularni otpor u jetri (Iwakiri 2012). Nasuprot tome, u endotelu splahnhičnih i sistemskih arterija povećava se sinteza NO, dovodeći do splahnhične vazodilatacije.

Vrednosti serumskog azot monoksida: smatra se da su normalne vrednosti NO u serumu od 6-30 µmol/L (Node i sar 1997). Većina naših bolesnika sa cirozom imala je normalne vrednosti NO u serumu (prosek 7.71 µmol/L). Interesantno je da smo u ranom stadijumu ciroze (Child A) našli manje vrednosti NO (minimum 1.25, prosek 6.98 µmol/L), a u odmakloj cirozi (Child C) veće vrednosti NO (maksimum 19.91, prosek 8.05 µmol/L). To se slaže sa rezultatima drugih autora (Battista i sar 1997 i 2001, Albornoz i sar 2001, Arkenau i sar 2002, Lluch i sar 2004, Papadopoulos i sar 2010, Bosch i sar 2010).

Vrednosti serumskog NO u odnosu na druge parametre

Ascites: najveće vrednosti NO našli smo u grupi bolesnika sa velikim ascitesom (prosek 8.30 µmol/L), a najmanje kod bolesnika bez ascitesa (prosek 6.7 µmol/L), sa statistički značajnom razlikom. I drugi autori su pokazali da su visoke vrednosti serumskog NO

udružene sa prisustvom ascitesa (Arkenau i sar 2002), sa objašnjenjem da je ascites rezultat hemodinamskih promena.

Krvni pritisak: srednje vrednosti sistolnog (124.63 mmHg) i dijastolnog (75.19 mmHg) krvnog pritiska kod naših bolesnika bile su normalne i slične vrednostima kod zdravih kontrola (sistola 122.00, dijastola 71.50 mmHg). Batista i sar 1997. nalaze hipotenziju kod bolesnika sa cirozom jetre: srednja vrednost 116/ 66 mmHg. U literaturi se navodi da je hipotenzija u cirozi jetre česta pojava u sklopu cirotične kardiomiopatije, ali i efekta NO na perifernu vazodilataciju (Claria i sar 1992, Liu i sar 2006). Zbog mogućeg efekta serumskog NO na sistolni i dijastolni krvni pritisak, ispitali smo njihovu međusobnu povezanost kod naših bolesnika, ali nismo našli značajne korelacije, verovatno zbog normalnih vrednosti serumskog NO kod bolesnika. Međutim, naglašavamo da je korelacija negativna ($r=-0.069$ za sistolni pritisak, $r=-0.033$ za dijastolni pritisak), što objašnjavamo vazodilatacionim – hipotenzivnim efektom serumskog NO.

Laboratorijske analize: nismo našli korelacije između serumskog NO i drugih laboratorijskih parametara funkcije jetre (ALP i GGT, albumini), bubrega (urea, kreatinin) i pro-inflamatornih parametara (CRP, beta2-mikroglobulin, sedimentacija eritrocita).

LDH: vrednosti LDH kod bolesnika sa cirozom bile su značajno veće u odnosu na zdrave kontrole (prosek 442.28 vs. 317.50 U/L). Postoji značajna pozitivna korelacija između NO i LDH u serumu bolesnika ($r=0.290$ $p=0.012$). LDH je biomarker endotelne disfunkcije (Kato i sar 2006, Fitzgerald i sar 2014).

Amonijak (NH₃)

NH₃ je potencijalni vazoaktivni medijator u portnoj hipertenziji, ali je efekat NH₃ na splahnlični krvotok relativno malo ispitan (Popescu i sar 2012, Glišić i sar 2014).

Vrednosti serumskog NH₃ u odnosu na druge parametre

Amonijak značajno pozitivno koreliše sa veličinom jetre. Međutim, nismo našli korelaciju sa veličinom slezine i sa dijametrima krvnih sudova jetre i slezine.

Alkohol: u našoj studiji postoji statistički značajna razlika u vrednostima amonijaka u serumu između bolesnika i zdravih kontrola. Kod bolesnika sa alkoholnom cirozom srednja vrednost NH₃ bila je povećana (61.13 $\mu\text{mol/L}$) u odnosu na normalne vrednosti (11-32

μmol/L), iako sa velikim varijacijama. Kod bolesnika sa alkoholnom cirozom srednja vrednost NH₃ bila je veća nego u alkoholnoj cirozi (61.13 vs. 43.40 μmol/L).

Child-Pugh skor: našli smo statistički značajne razlike u srednjim vrednostima amonijaka između grupa po Child-Pugh skoru: 37 u grupi A, 54 u grupi B, 80 μmol/L u grupi C, što je slično nalazima Tarantina i sar 2009: 45 u grupi A, 66 u grupi B i 108 μmol/L u grupi C. Očekivano najveće vrednosti serumskog NH₃ imali su bolesnici sa najtežim stadijumom ciroze.

MELD skor: naša studija pokazuje značajnu pozitivnu korelaciju između serumskog NH₃ i vrednosti MELD skora kod bolesnika sa cirozom jetre (Spearman rho=0.369). Sa porastom MELD skora, raste i vrednost NH₃, ukazuju na disfunkciju i jetre i bubrega. Ove rezultate smo objavili u 2014.godini (Glišić i sar 2014). U dostupnoj literaturi nismo našli slične korelacije.

Variksi jednjaka: 55% bolesnika imalo je varikse jednjaka. Statistički značajno veće srednje vrednosti serumskog NH₃ postoje kod bolesnika sa variksima, u odnosu na one bez variksa jednjaka (66.36 vs 46.69 μmol/L), što je efekat kolateralnog krvotoka u zaobilaženju jetre.

Abdominalne kolaterale: 10% bolesnika imalo je abdominalne kolaterale, dokazane ultrasonografijom. Kako i kod variksa jednjaka, postoje statistički značajno veće srednje vrednosti serumskog NH₃ u grupi bolesnika sa kolateralama u odnosu na one bez kolaterala (79.25 vs 55.10 μmol/L). Slične rezultate objavili su Montasser i sar 2014.

Hepatička encefalopatija (HE): gotovo trećina bolesnika (31%) sa cirozom jetre imala je encefalopatiju. Našli smo statistički značajno veće srednje vrednosti serumskog NH₃ kod bolesnika sa HE u odnosu na one bez HE (96.24 vs 39.91 μmol/L). Ovaj nalaz je očekivan jer je amonijak glavni faktor u patogenezi HE (Ong i sar 2003, Albrecht 2010, Papadopoulos i sar 2010).

Serumski albumini: postoji značajna negativna korelacija između serumskog NH₃ i albumina kod svih bolesnika (Spearman rho=-0.259 p=0.020). Sa napredovanjem ciroze dolazi do porasta vrednosti amonijaka i smanjenja sinteze albumina.

Doppler ultrasonografska merenja

Renalne arterije

Dijametri renalnih arterija kod bolesnika sa cirozom jetre bili su normalni i nisu se razlikovali od zdravih kontrola: ARD 4.98 vs 4.92 mm i ARS 5.12 vs 4.96 mm.

Dijametri renalnih arterija i serumski NO: kod bolesnika sa cirozom našli smo značajne **negativne** korelacije samo između dijametra leve renalne arterije i serumskog NO. Sa desnom renalnom arterijom nije bilo korelacije. Sa povećanjem nivoa NO dolazi do smanjenja dijametra ARS. Ovo objašnjavamo intrarenalnom vazokonstrikcijom kao posledicom kompleksnih uticaja u portnoj i sistemske cirkulaciji. Ove promene opisane su u ranoj pre-ascitesnoj fazi ciroze jetre i prethode pojavi hepatorenalnog sindroma (HRS) (Tublin i sar 2003, Gotzberger i sar 2008, Arroyo i sar 2008, Fouad i sar 2009). Već je navedeno da je NO vazodilatator u visceralnim arterijama. Međutim, NO je vazokonstriktor u renalnim arterijama. Fenomen renalne vazokonstrikcije je veoma važan u ispitivanju hemodinamike u portnoj hipertenziji. U HRS renalna vazokonstrikcija napreduje, a vrednosti NO u serumu rastu. Progresivna renalna vazokonstrikcija je posledica i drugih sistemskih medijatora (Schroeder i sar 1967, Helmy i sar 2000, Cardenas i sar 2003).

Brzina krvi u renalnim arterijama:

Desna renalna arterija: dijastolna brzina je bila značajno manja kod bolesnika nego kod zdravih kontrola (24.34 vs. 29.35 cm/sec), dok se sistolne brzine nisu razlikovale.

Nema korelacije brzine krvi u ARD sa vrednostima NO i NH₃.

Leva renalna arterija: sistolna brzina je bila značajno veća nego kod zdravih kontrola (99.39 vs. 80.05 cm/sec), dok se dijastolne brzine nisu razlikovale.

Postoji značajna **negativna** korelacija sistolne i dijastolne brzine u ARS sa serumskim NO kod bolesnika sa cirozom jetre.

Postoji značajna **negativna** korelacija dijastolne brzine u ARS sa serumskim NH₃ kod bolesnika sa cirozom jetre.

Dijastolna brzina u ARS pada sa porastom serumskog nivoa NO i NH₃ kod bolesnika sa cirozom jetre.

Fenomen različitog protoka u levoj renalnoj arteriji u poređenju sa desnom, možemo objasniti postojanjem **spleno-renalnog refleksa**, specifičnih neuronskih veza između slezine i levog bubrega, koje učestvuju u normalnoj regulaciji arterijskog krvnog pritiska i renalnog protoka krvi, dok u portnoj hipertenziji učestvuju u renalnoj i kardiovaskularnoj disfunkciji. Studija Jacobs-Kaufmann, Hamze i sar, u periodu od 2003-2012.g pokazala je da NO, uz druge medijatore, povećava izlazak tečnosti iz slezinskog vaskularnog korita, povećanjem intraspleničnog mikro-vaskularnog pritiska, delovanjem medijatora na aferentne i eferentne krvne sudove slezine. Promene u intraspleničnom protoku i dejstvo NO aktiviraju aferentna splenična i eferentna renalna nervna vlakna.

Povezanost serumskog NH₃ i protoka krvi u renalnim arterijama je bitna u cirozi jetre, ali je malo ispitivana (Glišić i sar 2014).

Rezistivni indeks renalnih arterija:

Bolesnici sa cirozom imali su značajno veće srednje vrednosti RI u obe renalne arterije u odnosu na zdrave kontrole. Desna renalna arterija: 0.72 vs. 0.65. Leva renalna arterija: 0.71 vs.0.61. Senzitivnost RI u otkrivanju bubrežne disfunkcije je visoka, prema Marotu i sar je 80%. Smatra se da je RI >0.78 u renalnim arterijama značajan u prognozi HRS (Koda i sar 2000, Bardi i sar 2002). Naši nalazi RI u renalnim arterijama, kao i vrednosti ureje (8.72 µmol/L) i kreatinina (115.36 µmol/L) kod naših bolesnika nisu ukazivali na postojanje HRS.

Naši rezultati su slični nalazima drugih istraživača (Sacerdoti i sar 1993, Maroto i sar 1994, Perišić i sar 2005, Popov i sar 2012).

Rezistivni indeks renalnih arterija i MELD skor: bolesnici sa većim vrednostima RI u obe renalne arterije imali su veći MELD skor, što ukazuje na pogoršanje bubrežne funkcije sa napredovanjem ciroze jetre (Glišić i sar 2014, Abdel-bary i sar 2014). RI renalnih arterija koreliše sa težinom ciroze jetre, pa se Doppler sonografija renalnih arterija predlaže kao deo rutinskog praćenja bolesnika sa cirozom jetre u cilju prevencije HRS.

Rezistivni indeks renalnih arterija i serumski NH₃: visoke vrednosti amonijaka u serumu bolesnika sa cirozom jetre bile su povezane sa visokim vrednostima rezistivnih indeksa u obe renalne arterije. Postoji značajna pozitivna korelacija između vrednosti serumskog NH₃ sa rezistivnim indeksom renalnih arterija: ARD RI (Spearman rho=0.333), ARS RI (0.392). Možemo pretpostaviti da sa težim stadijumom ciroze (veći NH₃), postoji i veća renalna vazokonstrikcija. Eksperimentalna studija Popescu-a i sar 2012. dokazala je da je

NH₄⁺ potentni endogeni vazokonstriktor preko receptora za angiotenzin u zidovima renalnih arterija, što se slaže sa nalazima Schroedera i sar 1967. i Helmy i sar 2000.

Hepatička arterija

Dijametar hepatičke arterije: srednja vrednost kod bolesnika sa cirozom značajno je veća u odnosu na zdrave kontrole (5.47 vs. 4.24 mm), što ukazuje na fenomen hepatičke arterijske dilatacije u portnoj hipertenziji. Nije nađena korelacija dijametra hepatičke arterije sa vrednostima serumskog NO i NH₃ kod bolesnika sa cirozom.

Brzina krvi u hepatičkoj arteriji:

Sistolna brzina krvi je značajno veća kod bolesnika u odnosu na zdrave kontrole (125.73 vs. 79.35 cm/sec). Dijastolne brzine su bile relativno male u obe grupe ispitanika (35.49 vs. 28.95 cm/sec). Postoji značajna **pozitivna** korelacija sistolne brzine u HA sa serumskim NH₃ kod bolesnika. Ne postoji korelacija ni sistolne ni dijastolne brzine u HA sa vrednostima serumskog NO kod bolesnika sa cirozom.

Zapreminski protok: prosečan zapreminski protok u hepatičkoj arteriji bio je tri puta veći kod bolesnika nego kod zdravih kontrola (1118.38 vs. 388.54 ml/min).

Rezistivni indeks hepatičke arterije: bolesnici su imali značajno veće srednje vrednosti rezistivnog indeksa u hepatičkoj arteriji u odnosu na zdrave kontrole (HA RI 0.72 vs. 0.64), pre svega zbog visoke sistolne brzine krvi, u odnosu na nisku dijastolnu brzinu. Poznato je da RI >0.70 u hepatičkoj arteriji ukazuje na fibrozu u jetri (Sacerdoti i sar 1995, Colli i sar 1998, Piscaglia i sar 2001, Liu i sar 2006, Tziafalia i sar 2006).

Nema korelacije između HA RI i serumskog NO i NH₃ kod bolesnika sa cirozom.

U zaključku, kod bolesnika sa cirozom jetre hepatička arterija je dilatirana, sa povećanom sistolnom brzinom krvi, povećanim zapreminskim protokom, ali i povećanim rezistivnim indeksom, kao parametrom fibroze u jetri, bez korelacije ovih hemodinamskih parametara sa serumskim NO, ali sa pozitivnom korelacijom između sistolne brzine i serumskog NH₃. Amonijak je značajno povezan sa arterijskim protokom u jetri.

Slezinska arterija

Dijametar slezinske arterije: srednja vrednost kod bolesnika sa cirozom jetre je značajno veća u odnosu na zdrave kontrole (6.18 vs. 4.49 mm), što ukazuje na fenomen visceralne

arterijske dilatacije u portnoj hipertenziji. Postoji značajna **pozitivna** korelacija između dijametra slezinske arterije i serumskog NH₃ kod bolesnika. Nije nađena korelacija između dijametra slezinske arterije i nivoa NO u serumu bolesnika.

Brzina krvi u slezinskoj arteriji:

Sistolna brzina krvi je bila značajno veća kod bolesnika u odnosu na zdrave kontrole (144.52 vs. 94.55 cm/sec). U literaturi postoje studije o arterijskom protoku u slezini kod bolesnika sa cirozom jetre (Sato i sar 1987, Bolognesi i sar 1996, Kaufman i sar 2003, Perišić i sar 2005). Sato i sar su još 1987. u ranoj fazi uvođenja Doppler ultrasonografije zaključili da su protoci krvi u slezinskoj i gornjoj mezenteričnoj arteriji značajno veći kod bolesnika sa cirozom jetre u poređenju sa bolesnicima sa hroničnim hepatitisom i sa zdravim kontrolama, što su objasnili hiperdinamskim protokom u portnoj hipertenziji. Naši rezultati su saglasni njihovim. Dijastolne brzine su nisu razlikovale između dve grupe naših ispitanika (44.85 vs. 38.15 cm/sec). Ne postoji korelacija ni sistolne ni dijastolne brzine u AL sa vrednostima serumskog NO i NH₃ kod bolesnika sa cirozom, analogno kao u hepatičkoj arteriji.

Rezistivni indeks slezinske arterije: bolesnici su imali značajno veće srednje vrednosti rezistivnog indeksa u slezinskoj arteriji u odnosu na zdrave kontrole (AL RI 0.68 vs. 0.59) što ukazuje na povećan intrasplenični vaskularni otpor u cirozi. Slične rezultate objavili su Bolognesi i sar 1996. i Rossi i sar 2000. Ne postoji korelacija rezistivnog indeksa AL RI sa vrednostima serumskog NO kod bolesnika sa cirozom. U literaturi nema podataka o ovoj korelaciji. Postoji značajna pozitivna **korelacija** serumskog NH₃ sa rezistivnim indeksom slezinske arterije AL RI (Spearman's rho=0.279, P=0.013<0.05). U literaturi nema podataka o ovoj korelaciji. Iz naših rezultata zaključujemo da su visoke vrednosti amonijaka u krvi od uticaja na povećan otpor u slezinskoj slezinskoj arteriji, što značio da je amonijak je značajno povezan sa arterijskim protokom u slezini.

Gornja mezenterična arterija (AMS)

Dijametar AMS: srednja vrednost kod bolesnika sa cirozom jetre bila je značajno manja u odnosu na zdrave kontrole (7.03 vs. 10.74 mm). Ne postoji korelacija između dijametra AMS i serumskog NO i NH₃ kod bolesnika sa cirozom.

Brzina krvi u AMS:

I sistolna i dijastolna brzina krvi u gornjoj mezenteričnoj arteriji su bile manje kod bolesnika u odnosu na zdrave kontrole. Srednja vrednost sistolne brzine krvi bila je 132.55

vs.157.45 cm/sec, ali bez značajne razlike. Srednja vrednost dijastolne brzine krvi bila je značajno manja kod bolesnika u odnosu na zdrave kontrole (22.35 vs. 28.68 cm/sec). Postoji pozitivna značajna **korelacija** dijastolne brzine u AMS sa serumskim NO (Pearson-ov test). Ne postoji korelacija ni sistolne ni dijastolne brzine u AMS sa serumskim NH₃.

Rezistivni indeks AMS: bolesnici su imali značajno veće srednje vrednosti rezistivnog indeksa u AMS u odnosu na zdrave kontrole (AMS RI 0.83 vs 0.80). Podaci iz literature pokazuju da je pulzatilni indeks PI senzitivniji od rezistivnog indeksa RI u gornjoj mezenteričnoj arteriji (Taourel i sar 1998, Piscaglia i sar 1998, Berzigotti i sar 2011). U našoj studiji nismo merili PI, ali smo pokazali da su vrednosti RI i kod zdravih osoba znatno veće nego u visceralnim arterijama jetre, slezine i bubrega, što je poznato u literaturi. Ne postoji korelacija rezistivnog indeksa AMS RI sa vrednostima serumskog NO i NH₃ kod bolesnika sa cirozom. U literaturi nema podataka o ovim korelacijama.

Portna vena (VP)

Dijametar portne vene: srednja vrednost kod bolesnika bila je značajno veća u odnosu na zdrave kontrole (13.95 vs. 11.87 mm). Ne postoji korelacija između dijametra VP i serumskog NO i NH₃ kod bolesnika sa cirozom.

Brzina krvi u VP: srednja vrednost brzine krvi bila je značajno manja kod bolesnika nego kod zdravih kontrola (29.91 vs. 36.70 cm/sec).

Zapreminski protok: srednja vrednost u VP kod bolesnika bila je značajno veća nego kod zdravih kontrola (1762.64 vs. 1386.86 ml/min).

Ne postoji korelacija brzine krvi u portnoj veni ni zapreminskog protoka u njoj, sa serumskim NO i NH₃.

Doppler perfuzioni indeks jetre (DPI)

Prosečan DPI jetre bio je značajno veći kod bolesnika sa cirozom u odnosu na zdrave kontrole (0.39 vs.0.23). Obzirom da su normalne vrednosti DPI jetre 0.15-0.30, prosečan DPI je bio povećan samo kod bolesnika sa cirozom (hiperperfuzija jetre u skladu sa hiperdinamskom cirkulacijom). Najveći „doprinos“ hiperperfuziji jetre potiče od povećanog zapreminskog protoka u hepatičkoj arteriji, mada je i zapreminski protok u portnoj veni bio veći od normalnog.

Slezinska vena (VL)

Dijametar slezinske vene: srednja vrednost kod bolesnika bila je značajno veća u odnosu na zdrave kontrole (11.05 vs. 7.35 mm). Postoji pozitivna korelacija između dijametra VL i serumskog NH₃, dok sa NO ne postoji.

Brzina krvi u VL: srednja vrednost brzine krvi bila je slična kod bolesnika i zdravih kontrola (39 vs. 37 cm/sec). Ne postoji korelacija brzine krvi u slezinskoj veni, ni zapreminskog protoka u njoj, sa serumskim NO i NH₃.

Međutim, postoji značajna negativna korelacija brzine krvi u slezinskoj veni sa dijastolnom brzinom u levoj renalnoj arteriji ARS ($p=0.008$), što objašnjavamo ranije opisanim spleno-renalnim refleksom.

ZAKLJUČCI

U našoj studiji dominirao je nalaz visokih serumskih vrednosti amonijaka (NH₃), ali i niskih vrednosti azot monoksida (NO), što se pokazalo i u njihovom uticaju na hemodinamiku u ispitivanim visceralnim arterijama kod bolesnika sa portnom hipertenzijom.

1. Vrednosti NO i NH₃ u serumu:

- Većina bolesnika sa cirozom jetre imala je normalne serumske vrednosti NO. Međutim, vrednost rasla je sa porastom stadijuma ciroze (Child-Pugh skor), i sa prisustvom ascitesa.
- Serumski NH₃ je bio značajno povećan kod bolesnika sa cirozom, uz velike varijacije. U odnosu na etiologiju, NH₃ je bio tri puta veći u alkoholnoj cirozi u odnosu na druge uzroke ciroze. NH₃ je rastao sa vrednostima Child-Pugh skora. NH₃ je značajno pozitivno korelisao sa vrednostima MELD skora, a to ukazuje na disfunkciju i jetre i bubrega.
- U pogledu prisustva kolateralne cirkulacije, kod bolesnika sa variksima jednja i abdominalnim kolateralama vrednosti NH₃ su bile značajno veće nego kod ostalih bolesnika, zbog bajpasa NH₃ van jetre.
- U pogledu hepatičke encefalopatije (HE) vrednosti serumskog NH₃ su bile značajno veće nego kod onih bez HE, što je doaz uloge amonijaka u patogenezi HE.

2. Postoji specifičnost hemodinamike u renalnim arterijama u odnosu na ostale ispitivane arterije, ali i u odnosu leve prema desnoj renalnoj arteriji, kao i specifičnost korelacija sa NO i NH₃:

- Dijametar leve renalne arterije značajno negativno koreliše sa serumskim NO, što ukazuje na vazokonstrikciju te arterije (nema korelacije u desnoj renalnoj arteriji).
- Sistolna brzina u levoj renalnoj arteriji je značajno veća nego kod zdrave kontrola.
- Dijastolna brzina u desnoj renalnoj arteriji je značajno veća nego kod zdravih.
- Sistolna i dijastolna brzina u levoj renalnoj arteriji značajno negativno korelišu sa serumskim NO (nema korelacije u desnoj renalnoj arteriji) kod bolesnika.
- Dijastolna brzina u levoj renalnoj arteriji značajno negativno koreliše sa serumskim NH₃, kao i sa brzinom krvi u slezinskoj veni kod bolesnika sa cirozom. Dijastolna brzina u levoj renalnoj arteriji pada sa porastom serumskog NO i NH₃ kod bolesnika sa cirozom. Specifični protok samo u levoj (ali ne i u desnoj) renalnoj arteriji možemo objasniti specifičnim spleno-renalnim refleksom.

- Rezistivni indeksi u obe renalne arterije su značajno veći kod bolesnika u odnosu na zdrave kontrole, ali ne ukazuju na postojanje hepatorenalnog sindroma (nisu bili > 0.78). Bolesnici sa većim rezistivnim indeksima u obe renalne arterije imali su veći MELD skor, odnosno pogoršanje bubrežne funkcije sa napredovanjem ciroze.
- Rezistivni indeksi u obe renalne arterije značajno korelišu sa visokim serumskim NH₃. Sa težim stadijumom ciroze postoji i veća renalna vazokonstrikcija.

3. Hemodinamika u jetri bolesnika sa cirozom jetre je kompleksna i pokazuje specifičnosti kako u arterijskom, tako i u venskom protoku krvi:

- Dijametar hepatičke arterije je značajno veći kod bolesnika nego zdravih kontrola (vazodilatacija), bez značajne korelacije sa serumskim NO i NH₃
- Sistolna brzina u hepatičkoj arteriji je značajno veća kod bolesnika i značajno pozitivno koreliše sa serumskim NH₃, dok sa NO ne koreliše
- Rezistivni indeks hepatičke arterije je značajno veći kod bolesnika i ukazuje na fibrozu u jetri
- Zapreminski protok hepatičke arterije je bio tri puta veći kod bolesnika nego kod zdravih kontrola
- Dijametar portne vene je značajno veći kod bolesnika u odnosu na zdrave kontrole, ali ne koreliše sa NO i NH₃
- Brzina krvi u portnoj veni je značajno manja, a zapreminski protok značajno veći nego kod zdravih kontrola. Oba ova parametra ne korelišu sa serumskim NO i NH₃
- Doppler perfuzioni indeks jetre (DPI) je značajno veći kod bolesnika, što ukazuje na hiperperfuziju jetre u sklopu hiperdinamske cirkulacije, a najveći udeo ima povećan arterijski zapreminski protok.

4. Specifičnost hemodinamike u slezini kod bolesnika sa cirozom jetre postoji i u arterijskom i venskom protoku krvi:

- Dijametar slezinske arterije je značajno veći kod bolesnika nego kod zdravih kontrola (vazodilatacija), sa značajnom pozitivnom korelacijom sa serumskim NH₃, ali bez korelacije sa NO. Na to utiče i visok nivo NH₃, a nizak nivo NO u serumu

- Sistolna brzina i rezistivni indeks u slezinskoj arteriji su bili značajno veći kod bolesnika u odnosu na zdrave kontrole. To ukazuje na povećan intrasplenični vaskularni otpor u cirozi jetre.
- Rezistivni indeks slezinske arterije značajno pozitivno koreliše sa serumskim NH₃.
- Dijametar slezinske vene je značajno veći kod bolesnika u odnosu na zdrave kontrole i pozitivno koreliše sa serumskim NH₃
- Brzina krvi u slezinskoj veni se ne razlikuje kod bolesnika i zdravih kontrola i ne koreliše sa NO i NH₃ u serumu.

5. U gornjoj mezenteričnoj arteriji protoci su pokazali da postoji vazokonstrikcija:

- Dijametar AMS je značajno manji kod bolesnika u odnosu na zdrave kontrole, ali ne koreliše sa serumskim NO i NH₃
- Iako dijametar ne koreliše sa NO, dijasolna brzina u AMS značajno pozitivno koreliše sa NO i manja je nego kod zdravih kontrola
- Rezistivni indeks u AMS je veći kod bolesnika, ali ne koreliše sa NO i NH₃. U daljem istraživanju potrebno je ispitivanje pulzatilnog indeksa (PI) koji možda ima veći klinički značaj

6. Visoki rezistivni indeksi u renalnim arterijama, hepatičkoj, slezinskoj arteriji i gornjoj mezenteričnoj arteriji su značajni pokazatelji promena u splanhničnoj hemodinamici u portnoj hipertenziji kod bolesnika sa cirozom. Oni su u specifičnim korelacijama sa serumskim NO i NH₃, što ukazuje na različite vazoaktivne efekte ovih medijatora u različitim delovima splanhničnog krvotoka.

7. Ostali ispitivani parametri pokazali su:

- Sistolni i dijasolni krvni pritisak kod bolesnika je normalan, sa negativnom (neznačajnom) korelacijom sa serumskim NO, zbog mogućeg fenomena periferne vazodilatacije
- Vrednost LDH je u pozitivnoj značajnoj korelaciji sa vrednošću serumskog NO u serumu, što se može objasniti činjenicom da je LDH biomarker endotelne disfunkcije, a NO produkt endotela
- Serumski albumini su u značajnoj negativnoj korelaciji sa serumskim NH₃, što pokazuje da sa napredovanjem ciroze jetre raste vrednost amonijaka, a smanjuje se sinteza albumina.

LITERATURA

1. Abdel-bary SA, Safwat E, Ali Hussein H, Hussein AM, Botros SM. Value of renal resistive index in hepatitis C virus related liver cirrhosis and its response to midodrine. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2014; 45:1079-1087.
2. Albrecht J, Zielińska M, Norenberg MD. Glutamine as a mediator of ammonia neurotoxicity: A critical appraisal. *Biochem Pharmacol.* 2010;80(9):1303-8.
3. Anthony PP, Isak KG, Noyak NC, et al. The morphology of cirrhosis: recommendations on definitions, nomenclature, and classification by a working group sponsored by World health organization. *J Clin Pathol* 1978; 31: 395-414.
4. Arkenau HT, Stichtenoth DO, Frölich JC, Manns MP, Böker KH. Elevated nitric oxide levels in patients with chronic liver disease and cirrhosis correlate with disease stage and parameters of hyperdynamic circulation. *Z Gastroenterol.* 2002;40(11):907-13.
5. Atucha NM, Javi F, Nadal A, Iyú D, Alcaraz A, Rodríguez-Barbero A, M., et al. Role of Vascular Nitric Oxide in Experimental Liver Cirrhosis. *Current Vascular Pharmacology* 2005;3: 81-85.
6. Albornoz L, Motta A, Alvarez D et al. Nitric oxide synthase activity in the splanchnic vasculature of patients with cirrhosis: relationship with hemodynamic disturbances. *Journal of Hepatology* 2001; 35: 452–456.
7. Burroughs AK. The Hepatic Artery, Portal Venous System and Portal Hypertension: the Hepatic Veins and Liver in Circulatory Failure, chapter 9, in: *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*, 12th Edition. ed. Dooley JS et al © 2011 by Blackwell Publishing Ltd.
8. Battista S, Bar F, Mengozzi G, Zanon E, Grosso M, Molino G. Hyperdynamic circulation in patients with cirrhosis: direct measurement of nitric oxide levels in hepatic and portal veins. *J Hepatol.* 1997;26(1):75-80.
9. Battista S, Bar F, Mengozzi G, Pollet C, Torchio M, Cavalli G, Rosina F, David E, Cutrin JC, Cavalieri B, Poli G, Molino G. Evidence of an increased nitric oxide production in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(3):869-75.

10. Berzigotti A, Ashkenazi E, Revertera E, Abraldes JG, Bosch J. Non-invasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension. *Disease Markers* 2011;31:129–138.
11. Bolognesi M, Sacerdoti D, Merkel C, Gerunda G, Maffei-Faccioli A, Angeli P, Jemolo RM, Bombonato G, Gatta A. Splenic Doppler impedance indices: influence of different portal hemodynamic conditions. *Hepatology*. 1996 May;23(5):1035-40.
12. Bosch J. Vascular deterioration in cirrhosis: the big picture. *J Clin Gastroenterol*. 2007; 41(Suppl 3):S247–S253.
13. Bosch J, Abraldes JG, Fernández M, García-Pagán JC. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: new targets in the treatment of portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53(3):558–67.
14. Cahill PA, Redmond EM, Hodges R, Zhang S, Sitzmann JV. Increased endothelial nitric oxide synthase activity in the hyperemic vessels of portal hypertensive rats. *J Hepatol* 1996;25:370-378.
15. Cardenas A, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *Annals of Hepatology* 2003; 2(1): 23-29.
16. Clària J, Jiménez W, Ros J, Asbert M, Castro A, Arroyo V, *et al*. Pathogenesis of arterial hypotension in cirrhotic rats with ascites: role of endogenous nitric oxide. *Hepatology* 1992; 15:343-349.
17. Coll M, Martell M, Raurell I, Ezkurdia N, Cuenca S, Hernández- Losa J, *et al*. Atrophy of mesenteric sympathetic innervation may contribute to splanchnic vasodilation in rat portal hypertension. *Liver Int* 2010; 30:593-602.
18. Dudenhofer AA, Loureiro-Silva MR, Cadelina GW, Gupta T, Groszmann RJ. Bioactivation of nitroglycerin and vasomotor response to nitric oxide are impaired in cirrhotic rat livers. *Hepatology* 2002;36:381–385.
19. Fitzgerald RT, Wright SM, Samant RS, Kumar M, Ramakrishnaiah RH, Van Hemert R, Brown AT, Angtuaco EJ. Elevation of serum lactate dehydrogenase at posterior reversible encephalopathy syndrome onset in chemotherapy-treated cancer patients. *J Clin Neurosci* 2014; 21(9):1575-8.

20. Gadano AC, Sogni p, Heller j, Moreau r, Bories PN, Lebrec D. Vascular nitric oxide production during the development of two experimental models of portal hypertension. *J Hepatol* 1999;30: 896-903.
21. Glišić TM, Perišić MD, Dimitrijevic S, Jurišić V Doppler assessment of splanchnic arterial flow in patients with liver cirrhosis: correlation with ammonia plasma levels and MELD score. *J Clin Ultrasound* 2014 Jun;42(5):264-9.
22. Groszmann RJ, Loureiro-Silva M, Tsai MH. *The Biology of Portal Hypertension*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
23. Hamza SM, Kaufman S. Splenorenal reflex modulates renal blood flow in the rat. *J Physiol* 2004; 558 (Pt 1):277-82.
24. Hamza SM, Kaufman S. Effect of mesenteric vascular congestion on reflex control of renal blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293(5):R1917-22.
25. Hamza SM, Kaufman S. Role of spleen in integrated control of splanchnic vascular tone: physiology and pathophysiology. *Can J Physiol Pharmacol* 2009;87(1):1-7.
26. Hamza SM, Kaufman S. Splenic neurohormonal modulation of mesenteric vascular tone. *Exp Physiol*. 2012;97(9):1054-64.
27. Helmy A, Jalan R, Newby DE, Hayes PC, Webb DJ. Role of angiotensin II in the regulation of basal and sympathetically stimulated vascular tone in patients with early and advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2000; 118:565–72.
28. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*. 2006; 43 Suppl 1(2):S121–S131.
29. Iwakiri Y, Groszmann RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *J Hepatol*. 2007;46:927–934.
30. Iwao T, Oho K, Sakai T, Tayama C, Sato M, Nakano R, Yamawaki M, Toyonaga A. Splanchnic and extrasplanchnic arterial haemodynamics in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1997;27:817-823.
31. Kaufman S, Levasseur J. Effect of portal hypertension on splenic blood flow, intrasplenic extravasation and systemic blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;284(6):R1580-5.

32. Kato GJ, McGowan V, Machado RF, Little JA, Taylor J, Morris CR, et al. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease. *Blood* 2006;107(6):2279–2285.
33. Laffi G, Foschi M, Masini E, Simoni A, Mugnai L, La Villa G, et al. Increased production of nitric oxide by neutrophils and monocytes from cirrhotic patients with ascites and hyperdynamic circulation. *Hepatology* 1995;22:1666-1673.
34. Langer Da, Shah VH. Nitric oxid and portal hypertension: Interface of vasoreactivity and angiogenesis. *J Hepatol* 2006; 44: 209-16.
35. Liu HQ, Gaskari SA, Lee SS. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: Pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol* 2006; 12(6): 837-842.
36. Lluch P, Torondel B, Medina P, Segarra G, Del Olmo JA, Serra MA, Rodrigo JM. Plasma concentrations of nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in human alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2004;41(1):55-9.
37. Loureiro-Silva MR, Cadelina GW, Groszmann RJ. Deficit in nitric oxide production in cirrhotic rat livers is located in the sinusoidal and postsinusoidal areas. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284:G567–G574.
38. Macedo P, Lauth WW. Potentiation to vasodilators by nitric oxide synthase blockade in superior mesenteric, but not hepatic artery. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1997; 272:507-51.
39. Maroto A, Ginès A, Saló J, Clària J, Ginès P, Anibarro L, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J. Diagnosis of functional kidney failure of cirrhosis with Doppler sonography: prognostic value of resistive index. *Hepatology*. 1994; 20:839-44.
40. Martin PY, Ginès P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *NEJM* 1998;339(8):533-541.
41. Martinez-Hernandez A, Martinez J. The role of capillarization in hepatic failure: studies in carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *Hepatology* 1991;14:864–874.
42. Mattson D L, Wu F. Nitric oxide synthase activity and isoforms in rat renal vasculature. *Hypertension* 2000; 35(Part 2): 337–41.

43. Montasser MF, Abdella HM, Samy AH. Evaluation of venous ammonia level, splenic longitudinal diameter, portal vein and splenic vein diameters as non-invasive indicators for the presence of portosystemic collaterals in Egyptian cirrhotic patients. *Open Journal of Gastroenterology* 2014; 4: 265-274.
44. Møller S, Hobolth L, Winkler C, Bendtsen F, Christensen E. Determinants of the hyperdynamic circulation and central hypovolaemia in cirrhosis. *Gut* 2011;60:1254–9.
45. Node K, Kitakaze M, Yoshikawa H, Kosaka H, Hori M. Reduced plasma concentrations of nitrogen oxide in individuals with essential hypertension. *Hypertension* 1997;30:405-8.
46. Olde Damink SW, Dejong CH, Deutz NE, Redhead DN, Hayes PC, Soeters PB, Jalan R. Kidney plays a major role in ammonia homeostasis after portosystemic shunting in patients with cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;29:189-194.
47. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, Easley KA, Karafa MT, Van Lente F, Arroliga AC, Mullen KD. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med.* 2003;114(3):188-93.
48. Palmer R, Ferrige A, Moncada S. Nitric oxide accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327:527-526.
49. Papadopoulos N, Soultati A, Goritsas C, Lazaropoulou C, Achimastos A, Adamopoulos A, Dourakis SP. Nitric oxide, ammonia, and CRP levels in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: is there a connection? *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(10):713-9.
50. Perišić M, Čulafić Dj, Kerkez M. Specificity of splenic blood flow in liver cirrhosis. *Romanian Journal of Internal Medicine (Rom J Intern Med)* 2005;43:41-51.
51. Piscaglia F, Gaiani S, Gramantieri L, Zironi G, Siringo S, Bolondi L. Superior mesenteric artery impedance in chronic liver diseases: relationships with disease severity and portal circulation. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1925-1930.
52. Popov D, Krasteva R, Ivanova R, Mateva L, Krastev Z. Doppler Parameters of Hepatic and Renal Hemodynamics in Patients with Liver Cirrhosis *Int J Nephrol.* Volume 2012 (2012), 9 pages.
53. Rossi P, Ricci P, Broglia P. *Portal Hypertension: Diagnostic Imaging and Imaging-guided Therapy.* Springer-Verlag Berlin 2000, p.71.

54. Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C, Angeli P, Gatta A. Renal vasoconstriction in cirrhosis evaluated by duplex Doppler ultrasonography. *Hepatology* 1993;17(2):219-24.
55. Sacerdoti D, Merkel C, Bolognesi M, Amodio P, Angeli P, Gatta A. Hepatic arterial resistance in cirrhosis with and without portal vein thrombosis: relationships with portal hemodynamics. *Gastroenterology* 1995;108(4):1152-8.
56. Sacerdoti D, Mania D, Jiang H, Pesce P, Gaiani S, Gatta A, Bolognesi M. Increased EETs participate in peripheral endothelial dysfunction of cirrhosis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2012; 98(3-4):129-32.
57. Sarela AI, Mihaimeed FMA, Batten JJ, Davidson BR, Mathie RT. Hepatic and splanchnic nitric oxide activity in patients with cirrhosis. *Gut* 1999;44:749-753.
58. Sato S, Ohnishi K, Sugita S, Okuda K. Splenic artery and superior mesenteric artery blood flow: nonsurgical Doppler US measurement in healthy subjects and patients with chronic liver disease. *Radiology* 1987; 164(2):347-352.
59. Taourel P, Blanc P, Dauzat M, Chabre M, Pradel J, Gallix B, Larrey D, Bruel JM. Doppler study of mesenteric, hepatic, and portal circulation in alcoholic cirrhosis: relationship between quantitative Doppler measurements and the severity of portal hypertension and hepatic failure. *Hepatology* 1998;28(4):932-936.
60. Schroeder ET, Shear L, Sancetta SM, Gabuzda GJ. Renal failure in patients with cirrhosis of the liver. Evaluation of intrarenal blood flow by para-aminohippurate extraction and response to angiotensin. *Am J Med.* 1967; 43(6):887-96.
61. Spahr L, Martin PY, Giostra E, Niederberger M, Lang U, Capponi A, Hadengue A: Acute effects of nitric oxide synthase inhibition on systemic, hepatic, and renal hemodynamics in patients with cirrhosis and ascites. *J Investig Med* 2002, 50: 116–124.
62. Steven W.M. Olde Damink, Cornelis H.C. Dejong, Nicolaas E.P. Deutz, Doris N. Redhead, Peter C. Hayes, Peter B. Soeters, Rejiv Jalan. Kidney plays a major role in ammonia homeostasis after portosystemic shunting in patients with cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G189-G194.
63. Tsai MH, Iwakiri Y, Cadelina G, Sessa WC, Groszmann RJ. Mesenteric vasoconstriction triggers nitric oxide overproduction in the superior mesenteric artery of portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 2003;125:1452–1461.

64. Unceta R, Rodríguez M, Mariscal G, Sierra M, Herrera M. Renal Doppler ultrasonography and its relationship with the renal function in patients with liver cirrhosis. *Medicina Clinica* 2001; 116: 561-564.
65. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet* 1991; 337: 776-778.
66. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91-96.
67. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology* 2002;35:478-491.
68. Wiest R, Shah V, Sessa WC, Groszmann RJ. NO overproduction by eNOS precedes hyperdynamic splanchnic circulation in portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1999; 276: G1043-G1051.

BIOGRAFIJA

Dr Tijana Glišić je rođena 28. jula 1978. godine u Beogradu. Medicinski fakultet u Beogradu je upisala 1997. godine, a diplomirala je 2004. godine sa prosečnom ocenom 8,51. Poslediplomske studije iz gastroenterologije i hepatologije upisala je školske 2004/2005. godine, a magistarsku tezu pod nazivom „Značaj bodovnih sistema u proceni težine i ishoda akutnog pankreatitisa” odbranila je u januaru 2008. godine. Po završetku opšteg lekarskog staža, u maju 2005. godine počela je da volontira na Odeljenju urgentne gastroenterologije u Urgentnom centru Kliničkog centra Srbije. Od februara 2008. do januara 2010. godine bila je zaposlena na određeno vreme u Urgentnom centru Kliničkog centra Srbije, a od istog meseca 2010. godine je zaposlena na neodređeno vreme na Klinici za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog centra Srbije. U aprilu 2010. godine započela je specijalizaciju iz interne medicine, a specijalistički ispit je položila u junu 2014. godine sa odličnim uspehom. U sklopu stručnog usavršavanja edukovala se iz oblasti ultrasonografske dijagnostike kod Prof. Mirjane Perišić, boravila na različitim evropskim kongresima gastroenterologa, kao i domaćim kongresima gastroenterologa sa međunarodnim učešćem, usavršavala se u letnjoj školi gastroenterologije u organizaciji ASNEMGE/AEGE u Pragu, i imala učešće u predavanjima i posterskim sesijama u okviru Postgraduate coursa na evropskom Bridging Meetingu iz gastroenterologije. Autor je i koautor pet stručnih radova i publikacija, od kojih je jedan objavljen u časopisu indeksiranom u CC/SCI bazi podataka.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Tijana Glišić

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

**„Neinvazivno ispitivanje arterijske splahnhične cirkulacije u cirozi jetre:
povezanost sa serumskim azot monoksidom (NO) i amonijakom”**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 20.04.2015

Tijana Glišić

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Tijana Glišić

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada „**Neinvazivno ispitivanje arterijske splahnhične cirkulacije u cirozi
jetre: povezanost sa serumskim azot monoksidom (NO) i amonijakom**“

Mentor Prof dr Mirjana Perišić

Komentor Prof dr Vladimir Jurišić

Potpisani Tijana Glišić

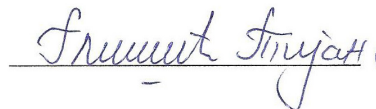
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 20.04.2015.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

“Neinvazivno ispitivanje arterijske splahnhične cirkulacije u cirozi jetre:

povezanost sa serumskim azot monoksidom (NO) i amonijakom”

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 20.04.2015.

