

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Radmila Kova - Šarenac

**KORELACIJA ANGIOTENZIN
KONVERTUJU EG ENZIMA (ACE)
SA DOPPLER PARAMETRIMA U PORTNOJ
HIPERTENZIJI**

Doktorska disertacija

Beograd, 2014.

**UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE**

Radmila Kova -Šarenac

**Correlation angiotensin converting enzyme (ACE)
with Doppler parameters in portal hypertension**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2014

MENTOR:

Prof. dr Dragan Tomi - Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.

LANOVI KOMISIJE:

1. Prof. dr Milenko Uglješi , Medicinski fakultet u Beogradu
2. Prof.dr Miodrag Krsti ,Medicinski fakultet u Beogradu
3. Prof.dr Nada Kova evi , prof.u penziji

DATUM ODBRANE: _____

KORELACIJA ANGIOTENZIN KONVERTUJU EG ENZIMA (ACE) SA DOPPLER PARAMETRIMA U PORTNOJ HIPERTENZIJU

Radmila Kova - Šarenac

REZIME

Cilj : Portna hipertenzija je klinički sindrom sa brojnim uzrocima i komplikacijama, a patofiziološki mehanizam njenog nastanka je povećanje pritiska u portnoj veni (> 12 mmHg) zbog anatomske ili funkcionalne opstrukcije protoka krvi u venskom sistemu jetre. Hemodinamika u portnom venskom sistemu je povezana sa brojnim vazo-aktivnim medijatorima. Glavni cilj naseg istraživanja je bio je određivanje protoka u portnoj i slezinskoj veni u dva različita oboljenja (Gošćova bolest i ciroza jetre) ,određivanje nivoa angiotenzin konvertujućeg enzima kod obe grupe pacijenata (ACE) i analiza korelacije nivoa

ACE sa Doppler parametrima u portnoj hipertenziji.

Metodologija : Ispitivali smo 40 pacijenata sa kompenzovanom cirozom jetre i 20 pacijenata sa Gošćovom bolešću. Svim pacijentima su prethodno postavljene dijagnoze u KCS u Beogradu u hospitalnim uslovima. Ispitivanja su obuhvatila: Određivanje ACE enzimске aktivnosti u serumu metodom spektrofotometrije ,Kolor Doppler ultrasonografija (pulsni Doppler mod) Ultrasonografska merenja su obuhvatila: Morfologiju jetre i slezine (promeri, struktura). Portna i slezinska vena su ispitivane kolor kodiranjem lumena, merenjem poprečnog dijametra i protoka (maksimalna brzina, srednja brzina i zapreminski protok). Analizirali smo povezanost protoka u portnoj i slezinskoj veni ,tj povezanost hemodinamike u portnom venskom sistemu sa vrednostima angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) kao jednog od najpotentnijih vazo-aktivnih medijatora.

Rezultati: U ispitivanju hemodinamike u portnom venskom sistemu nasi rezultati su pokazali da postoje statistički visoko značajne razlike u maksimalnim i srednjim brzinama protoka u portnoj veni između grupa pacijenata. Najveće kao maksimalne tako i srednje brzine su izmerene u grupi sa Gošćovom bolešću, gde je protok hiperkinetski. Kada je u pitanju slezinska vena najveća brzina protoka je bila takodje u grupi sa Gošćovom bolešću što odgovara i najvećoj slezini u ovoj grupi pacijenata i pokazuje statističku značajnost. Ovaj rezultat je veoma značajan i govori u prilog povezanosti ovih protoka sa vrednostima ACE. Maksimalne brzine protoka u slezinskoj veni nisu pokazale statistički značajne razlike između grupa pacijenata. Određivanjem vrednosti ACE u serumu kod ispitanika nadjena je najveća prosečna koncentracija ACE u grupi ispitanika sa Gošćovom bolešću 339,42 U/L , u alkoholnoj cirozi 59,80 U/L, a u autoimunoj bolesti jetre 33,59 U/L. Postoji statistički značajna razlika u koncentraciji ACE između grupa. Kod svih ispitanika ustanovljena je jaka linearna korelacija između ACE koncentracije i maksimalne brzine protoka u portnoj veni. Takodje naši rezultati pokazuju, kod pacijenata sa cirozom jetre, jaku linearnu korelaciju između veličine slezine i maksimalne brzine protoka u portnoj veni, kao i jaku linearnu korelaciju između ACE koncentracije i maksimalne brzine protoka u portnoj veni.

Zaključak: Naša ispitivanja hemodinamike u portnom venskom sistemu ukazuju na povezanost ultrazvučnih doppler parametara tj. brzine protoka u portnoj i slezinskoj veni sa koncentracijom ACE u serumu. Ovo ima veliki značaj i doprinosi razumevanju patofiziologije portne hipertenzije u svetlosti efekata vazo-aktivnih supstanci na brojne receptore u elijama jetre i slezine kako u cirozi jetre tako i u Gošćovoj bolesti. Među vazo-aktivnim medijatorima ACE je jedan od najpotentnijih.

KLJUČNE REČI: Ciroza jetre, Gošćova bolest, portna hipertenzija, ACE

Correlation angiotensin converting enzyme (ACE) with Doppler parameters in portal hypertension

Radmila Kovac Šarenac

ABSTRACT

Objective: Portal hypertension is a clinical syndrome with many causes and complications, a pathophysiological mechanism of its formation is increased pressure in the portal vein (> 12 mmHg) due to anatomical or functional obstruction of blood flow in the veins of the liver. Hemodynamics in the portal venous system is connected with a number of vaso-active mediators. The main objective of this study was the determination of the flow in portal vein and splenic vein in two different diseases (Gaucher disease and cirrhosis of the liver), determining the level of angiotensin converting enzyme(ACE) in both groups of patients and the analysis of correlation levels ACE with Doppler parameters in portal hypertension.

Methods: We studied 40 patients with compensated liver cirrhosis and 20 patients with Gaucher disease. All patients previously diagnosis of KCS in Belgrade in the hospital setting. The tests included: Determination of ACE enzyme activity using spectrophotometry, Color Doppler ultrasonography (pulsed Doppler mode) ultrasonography were included: Morphology of the liver and spleen (diameters, structure). Portal and splenic veins were tested color coding lumens, measuring the diameter and cross- flow (maximum speed, average speed and volume flow). We analyzed the correlation of flow in the portal and splenic vein, connections hemodynamics in the portal venous system and the values of the angiotensin converting enzyme (ACE) as one of the most potent vaso-active mediators.

Results: Examination in blood flow in the portal venous system, our results showed that there were statistically significant differences in maximum and medium flow rates in the portal vein between the groups of patients.. Mximum and average speed were measured in a group of Gaucher's disease with hyperkinetic flow. When it comes to the splenic vein largest flow rate was also in the group with Gaucher's illness which corresponds to the maximum spleen in this group of patients and were statistically significant. . This result is very important and supports the connection of these flows and the values of ACE. Maximum flow rate in splenic vein showed no statistically significant differences between the groups of patients. Determining the value of ACE levels in patients discovered the highest average concentration of ACE in the group of patients with Gaucher's illness 339.42 U / L, in alcoholic cirrhosis 59.80 U / L, and autoimmune liver disease 33.59 U / L. There is statistically significant the difference in ACE concentration between the groups in all patients established a strong linear correlation between ACE concentration and maximum flow velocity in portal vein.. Also our results show, in patients with liver cirrhosis, a strong linear correlation between spleen size and maximum speed of the flow in the portal vein, and a strong linear correlation between the concentration of ACE and the maximum flow rate in portal vein.

Conclusion: Our studies of hemodynamics in the portal venous system indicates the correlation of ultrasound Doppler parameters - flow velocity in portal vein and splenic vein with concentration of ACE in blood .This is very important and contributes to the understanding of the pathophysiology of portal hypertension in the light of the effects of vaso-active substances on the number of receptors cells in the liver cirrhosis and in Gaucher disease. Among the vaso-active mediators ACE is one of the most potent.

Keywords: Cirrhosis, Gaucher disease, portal hypertension, ACE

SADRŽAJ

Poglavlje 1. Uvod.....	1
1.1. Portna hipertenzija.....	1
1.2. Portna vena – Doppler ultrasonografija.....	1
1.3. Splahnne vene.....	2
1.4. Splenomegalija	3
1.5. Tipovi portne hipertenzije.....	4
2. Celularne i humoralne komponente u portnoj hipertenziji.....	6
3. Sinusoid jetre.....	8
3.1. Hepati ka stelatna (Ito) elija.....	11
3.2. Protok krvi u sinusoidu.....	13
3.3. Kupffer-ova elija	15
3.4. Fibroza jetre.....	16
4. Sinusoid slezine	17
4.1. Gaucher- ova bolest	17
4.2. Portna hipertenzija u Gaucher-ovoj bolesti.....	19
5. Renin- angiotenzin – aldosteron sistem(RAAS)	20
5.1. RAAS i portna hipertenzija.....	20
Poglavlje 2. Ciljevi istraživanja	24
Poglavlje 3. Metodologija istraživanja	25
Poglavlje 4. Rezultati istraživanja.....	28
Poglavlje 5. Diskusija	85
Poglavlje 6. Zaključci.....	90
Poglavlje 7. Literatura	91

1.UVOD

1.1. PORTNA HIPERTENZIJA

Portna hipertenzija je klinički sindrom sa brojnim uzrocima i komplikacijama, a patofiziološki mehanizam njenog nastanka je povećanje pritiska u portnoj veni (> 12 mmHg) zbog anatomske ili funkcionalne opstrukcije protoka krvi u venskom sistemu jetre. U nekim studijama se definiše kao direktni portni pritisak > 5 mm Hg u odnosu na pritisak u donjoj šupljnoj veni, ili kao povećani slezinski pritisak > 15 mmHg, ili kao portni venski pritisak > 30 cm H₂O stuba. Međutim, direktna merenja portnih pritisaka nisu izvodljiva u kliničkoj praksi. Stoga se izvode neinvazivni modaliteti ispitivanja, a posebno je važna ultrasonografija, koja ima ključnu ulogu u dijagnozi i lečenju portne hipertenzije.

Ultrasonografija je pouzdana neinvazivna tehnika koja omogućuje ispitivanje etiologije, težine i komplikacija, preko vizualizacije jetre, slezine, portne i hepatske cirkulacije. Zato je potrebna primena 2D (B-moda), kolor i dupleks-kolor Doppler moda.

Ciljevi ultrazvučnog ispitivanja portne hipertenzije su:

- postavljanje dijagnoze
- utvrđivanje uzroka
- procena rizika komplikacija

Postoje brojni 2D i Doppler kriterijumi kao dokazi postojanja portne hipertenzije i oni su predmet istraživanja u ovoj studiji.

1.2.Portna vena – Doppler ultrasonografija

Tradicionalno, proširenje portne vene se smatra znakom portne hipertenzije. Međutim, neke studije su pokazale da granični promeri od 13-15 mm imaju senzitivnost u dijagnozi portne hipertenzije u samo 40% (Bolondi i sar 1982, Vilgrain i sar 1990). U stvari, angiografija je pokazala da promer portne vene ne raste sa povećanjem portohepatskog venskog pritiska. Kalibar portne vene se može čak i smanjiti kod prisustva kolateralna, AV šantova i reverznog protoka krvi (La Fortune i sar 1984.). Mada apsolutna veličina portne vene nije pogodan parametar portne hipertenzije, relativna promena lumena u fazama disanja je senzitivniji nalaz, iako se ređe ispituje u praksi. U dubokom

inspirijumu, širenje portne vene <20% ukazuje na portnu hipertenziju, senzitivnost je 80%, a specifičnost 100% (Bolondi i sar 1984.).

Normalno, portna krv teče ka jetri (hepatopetalni protok), kroz sistolu i diastolu, sa blagom respiratornom faznošću i srčanom periodičnošću (slike 1 i 2).

Spektar protoka u portnoj veni kod zdrave osobe je fazni, sa "prozorom" između spektra i bazalne linije (Brakat 2002.). Kod pacijenata sa cirozom jetre faznost se gubi, a "prozor" nestaje (slika 4).

Kod većine pacijenata sa portnom hipertenzijom, protok je još uvek hepatopetalan, ali spektar protoka u Doppler modu pokazuje gubitak respiratorne faznosti i izraženiju kardijalnu periodičnost koja može progredirati do gubitka end-dijastalnog protoka, arterijalizacije krvi ili bidirekcionog protoka.

Sa povećanjem hepatičke fibroze, raste otpor u hepatičkoj arteriji, a portni venski protok postaje reverzan (Ralls 1990.).

Brzine protoka u portnoj veni: normalna brzina protoka je 15 do 30 cm/sec. Kod pacijenata sa PH, brzina varira i zavisi od prisustva i lokalizacije spontanih šantova, povećava se kod rekanalizacije umbilikalne vene, a smanjuje kod splenorenalnih kolateralala.

Turbulentni protok se registruje u hiperkinetskoj portnoj hipertenziji (slike 3 i 4).

Reverzni protok se viđa u cirozi jetre, stadijumi Child B i C.

1.2.Splanhnične vene

Proširenje splanhničnih vena, gornje mesenterične vene (VMS) i slezinske (lijevalne) vene (VL), sa promerima većim od 1 cm, ukazuje na portnu hipertenziju.

Nekoliko studija je pokazalo da su promeri VMS i VL, mereni u ekspirijumu, statistički značajno veći nego kod zdravih osoba, gde su promeri do 8 mm (Zoli i sar 1985.).

Odsustvo varijacije kalibra splanhničnih vena u toku disanja se u početku smatralo visoko senzitivnim (80%) i specifičnim za portnu hipertenziju (Bolondi i sar 1998), pa su neki autori predložili da povećanje promera u fazi inspirijuma >10% bude pokazatelj portne hipertenzije (Rector i sar 1986). Međutim, ovi nalazi nisu bili potvrđeni u drugim



Slika 5 - Splenomegalija (ultrasonografija)

1.5. Tipovi portne hipertenzije

Portna hipertenzija nastaje zbog različitih oštećenja hepatobilijarnog sistema i može se podeliti na pre-sinusoidnu (ekstra- i intra-hepatička), sinusoidnu i post-sinusoidnu. Mada ultrasonografijom nije uvek moguće postaviti tačnu etiologiju PH, moguće je utvrditi da li je ona pre-sinusoidna, sinusoidna ili post-sinusoidna.

Najčešći uzrok PH je **ciroza jetre** u kojoj se povećavaju, prvo intrahepatički otpor, a kasnije i splanhnični protok. Povećan splanhnični protok održava ili pogoršava PH, ali se odražava i na sistemski protok (Laleman i sar 2005, Bosch i sar 2000, Bhatnagar i sar 1985). Značajnu ulogu u ovim fenomenima imaju **aktivirane HSC (hepatičke strelaste ćelije)**.

Dve najozbiljnije komplikacije PH su gastrointestinalno krvarenje i hepatička encefalopatija. Postoji korelacija između širine *venae coronariae ventriculi* (*venae gastricae sinistrae*) i rizika krvarenja iz variksa jednjaka (Wachsberg i Simmons 1994). Obrnuto, hepatofugalni protok u rekanaliziranoj paraumbilikalnoj veni može smanjiti rizik krvarenja iz variksa (efikasan prirodni šant).

Pre-sinusoidna pre-hepatička PH nastaje zbog tromboze portne ili slezinske vene. Sekundarni znaci su splenomegalija, ascites i portosistemske kolaterale. Tromboza portne vene je posledica tromboze umbilikalne vene kod novorođeneta, sepse,

pankreatitisa, tumora pankreasa, traume, ciroze jetre, tumora jetre ili hiperkoagulabilnih stanja.

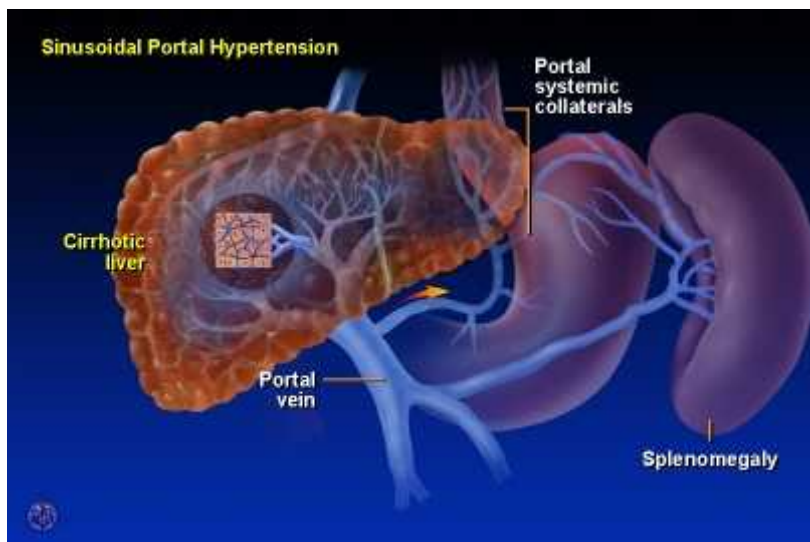
Pre-sinusoidna intrahepatička PH je posledica oboljenja, oštećenja ili kompresije grana portne vene u jetri (šistozomijaza, sarkoidoza, kongenitalna fibroza jetre, toksini).

Sinusoidna portna hipertenzija je posledica oštećenja sinusoida različite etiologije (npr. ciroza jetre) što dovodi do reverzibilne ili ireverzibilne sinusoidne PH (slika 6).

Uzroci mogu biti:

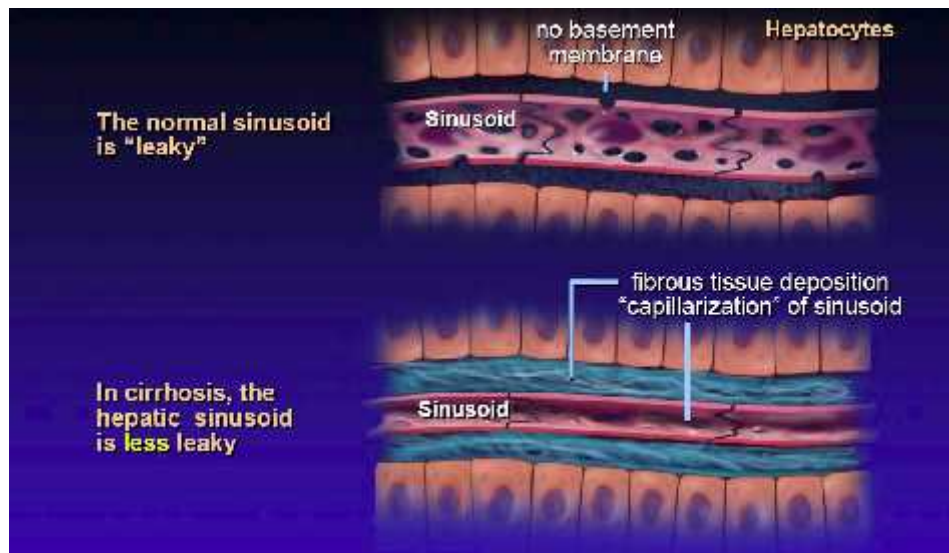
- fibroza u cirozi (oko sinusoida)
- nodulusna regeneracija jetre sa kompresijom sinusoida
- bolesti deponovanja sa bubrenjem Kupffer-ovih ćelija (Gaucher, Hurler i dr.)
- hipervitaminoza A sa bubrenjem Ito ćelija
- deponovanje amiloida i drugih supstanci u Disse-ovim prostorima

Post-sinusoidna (post-hepatička) PH je posledica Budd Chiari-jevog sindroma, venookluzivne bolesti i srčane insuficijencije. Venookluzivna bolest je obično izazvana citostaticima i toksinima, sa okluzijom hepatičkih venula.



Slika 6 - Sinusoidna portna hipertenzija u cirozi jetre, AGA

Kapilarizacija i pseudokapilarizacija sinusoida: u cirozi noj jetri fenestrirani endotel se transformiše u kontinuirani (kapilarizacija), slika 7 (Xu i sar 2003). Ona je bitna za progresiju bolesti i hipoksiju jetre. Kapilarizacija značajno utiče na permeabilnost i procese transfera albumina, lekova, makromolekula, kiseonika i raznih metabolita.



Slika 7 - Kapilarizacija u sinusoidu jetre, AGA

2. Celularne i humoralne komponente u portnoj hipertenziji

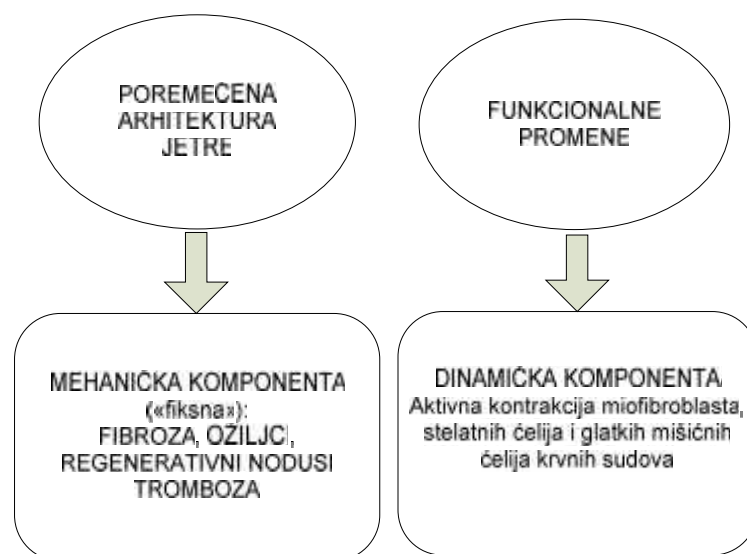
Ove komponente povećavaju intravaskularni tonus (Hautekeete 1997), sheme 1 i 2. Povećani otpor je posledica izmenjene vaskularne arhitekture jetre, a promene su uglavnom “fiksne” zbog fibroze, tromboze, nodulusnih regenerata i kolagenizacije (“kapilarizacije”) Disse-ovih prostora. Vaskularni otpor se smanjuje primenom vazodilatatora, a povećava primenom vazokonstriktora.

Hiperkinetska portna hipertenzija: izmereni protoci u hiperkinetskoj portnoj hipertenziji su veoma brzi, obično preko 50 cm/sec.

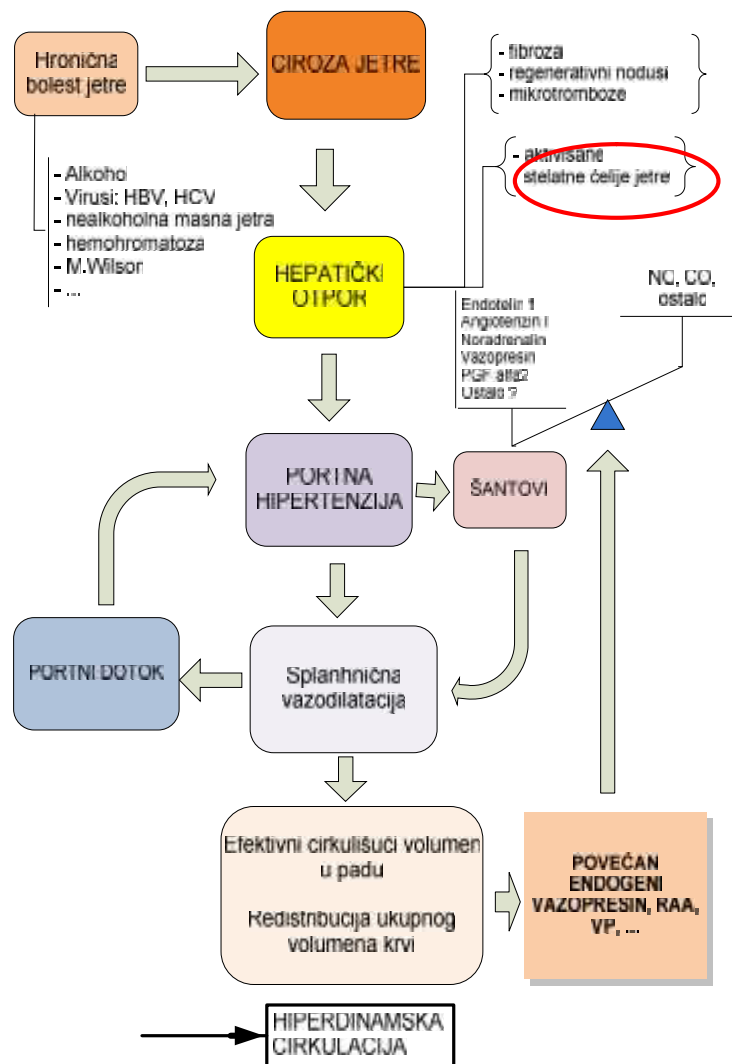
Hiperkinetski protok može se objasniti u svetlosti efekata vazoaktivnih supstanci na brojne receptore u elijama jetre i slezine u cirozi jetre i u Gaucher-ovoj bolesti. Hiperkinetska PH može nastati i zbog masivne splenomegalije, sa arteriovenskim anastomozama (fistulama) na nivou arteriola slezine (Hirner i sar 1978).

Hiperkinetski protok postoji i kod velikih arterio-portnih šantova koji mogu biti **ekstrahepatički** (kongenitalni, jatrogeni, traumatski) i **intrahepatički** (u cirozi jetre, hemangiomima i malignim tumorima jetre) (Hirner i sar 1978, Herve i sar 1998, Siablis i sar 2006, Morse i sar 1985, Choi i sar 2002). Aneurizme hepaticke i slezinske arterije mogu stvoriti AV fistule zbog rupture u okolne vene i dovesti do hiperkinetske portne hipertenzije. Oko 3% pacijenata sa cirozom jetre i portnom hipertenzijom ima i pulmonalne šantove (HPS, **hepatopulmonalni sindrom**), sa hiperkinetskim protokom, verovatno povezanim sa aktivnošću ACE (angiotenzin-konvertujućeg enzima) u alveolarnim makrofagima.

Jedna od hipoteza u našoj studiji je da **hiperkinetski portni protok** kod pacijenata sa Gaucher-ovom bolešću može biti povezan sa velikom produkcijom ACE u Gaucher-ovim makrofagima, kao i sa stepenom fibroze u jetri.



Shema 1 - Celularne (mehaničke) i humoralne (dinamske) komponente povećanog intrahepatičkog vaskularnog otpora (Bosch 2000)

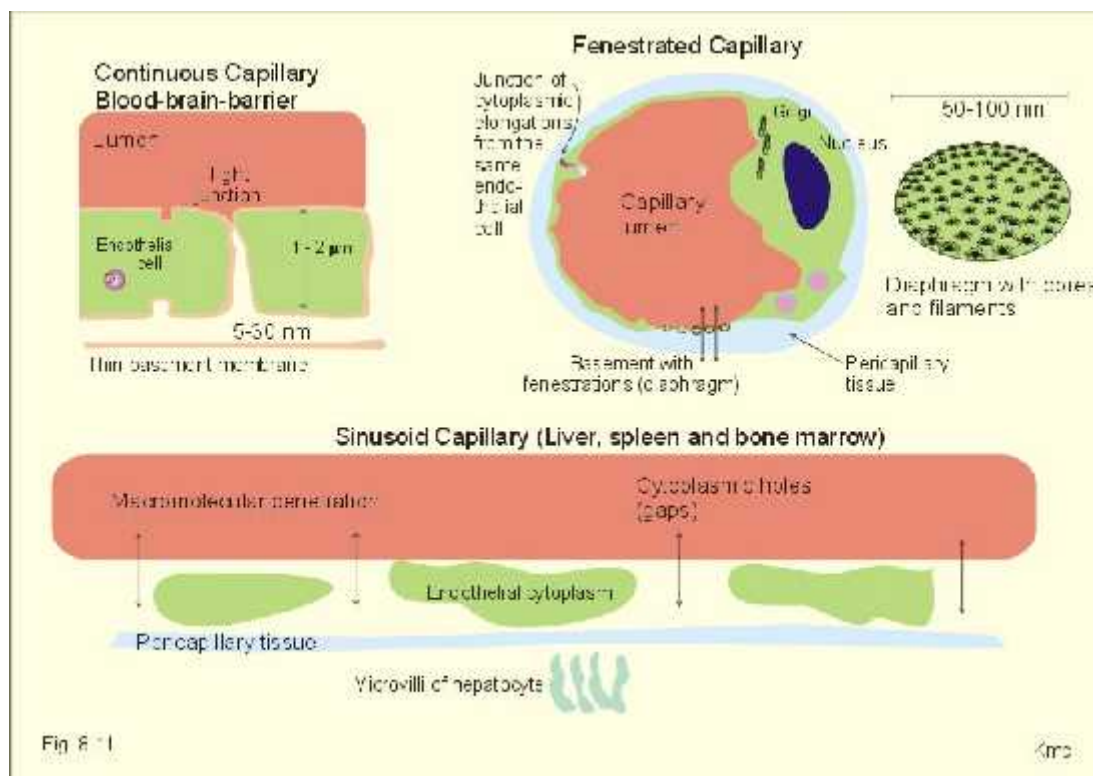


Shema 2 – Patofiziologija portne hipertenzije; aktivacija hepatičkih stielatnih ćelija

3.SINUSOID JETRE

Jetra je najveći i unutrašnji organ u telu (oko 5% telesne mase) sa 4 različita tipa ćelija koji se nalaze u njenom lobulusu: hepatociti, endotelne ćelije, Kupffer-ove ćelije, stielatne (Ito) ćelije, slike 8 i 9.

Definicija sinusoida: sinusoid je specijalizovani, široki kapilar u jetri, slezini i endokrinim žlezdama, bez karakteristika venskog ili arterijskog krvnog suda. Sinusoidi jetre su terminalne grane portne vene. “Jetрино sito”(liver sieve) je selektivna biološka barijera, odnosno dinamički filter (slika 10). Njega čine fenestrirani sinusoidni endotel jetre i Disse-ovi prostori. Endotel je diskontinuiran, bez *laminae basalis* (shema 3).



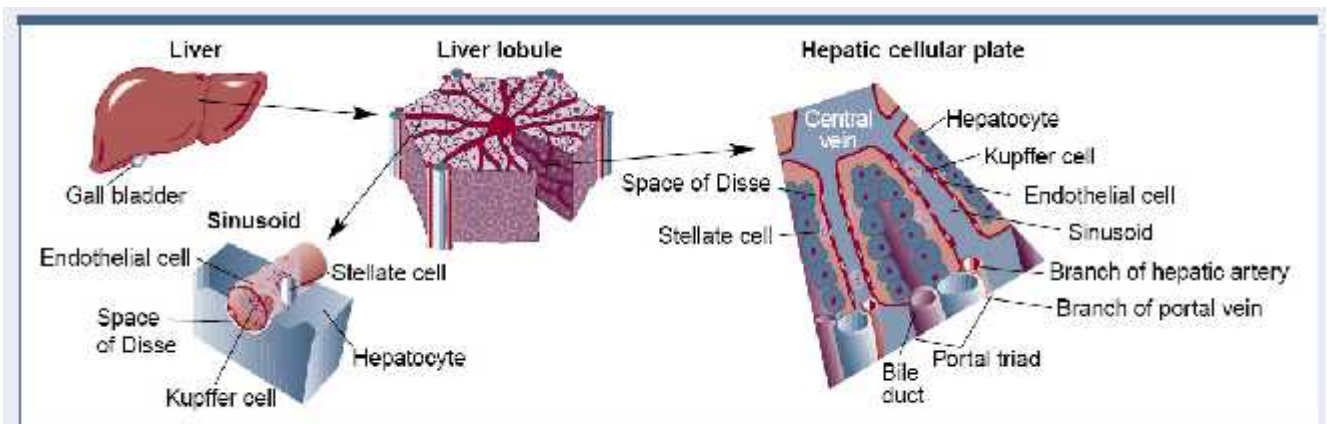
Shema 3 - Fenestrirani kapilar u sinusoidu jetre (Paulev i sar.)

Endotelna elija sinusoida jetre

Fenestrirana struktura endotela u sinusoidu je bitna za normalnu fiziologiju jetre. Endotel je diskontinuiran bez *laminae basalis*, što olakšava prolaz te nosti, velikih molekula, elija, bakterija, parazita, lekova, kiseonika iz sinusoidnog lumena u hepatocite. Plazmatske komponentne prenose se slobodno u oba pravca kroz endotelne fenestracije i u Disse-ov prostor (Braet i Wisse 2002, Le Couteur1 2005). Druge funkcije ovih elija su endocitoza, transcitoza.

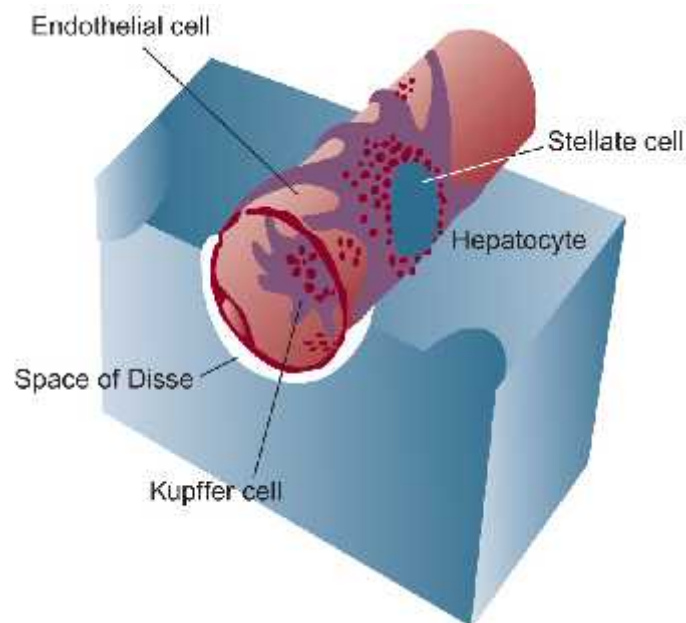
Opisane su specijalizovane kontraktilne endotelne elije u sinusoidima jetre koje u estvuju u lokalnoj kontrolni protoka, a osetljive su na vazoaktivne supstance (Bani sar 2001). Serotonin deluje na **kontrakciju** i **relaksaciju fenestri**. Mehanizam relaksacije fenestri verovatno ide preko miozinskih lanaca i Ca^{++} (Braet i Wisse 2002).

Kada se hepatici sinusoid kontrahuje, povećava se regurgitacioni otpor u slezinskoj veni, kao i **kongestija u slezini**. Kada se hepatici sinusoid proširi, povećava se **kongestija u jetri**, ali se relativno smanjuje kongestija u slezini.



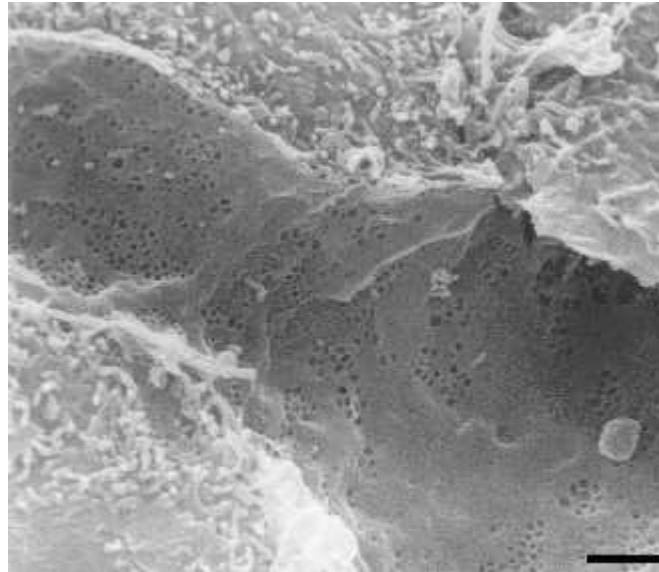
The liver is situated within the portal triad, an extensive network of blood vessels and bile ducts.

Slika 8 - Portna trijada, lobulus jetre; elije jetre; sinusoid: pozicija u lobulusu i vaskularnom sistemu jetre



Ito elija kao metaboli ki most most izme u sinusoida i parenhima ?

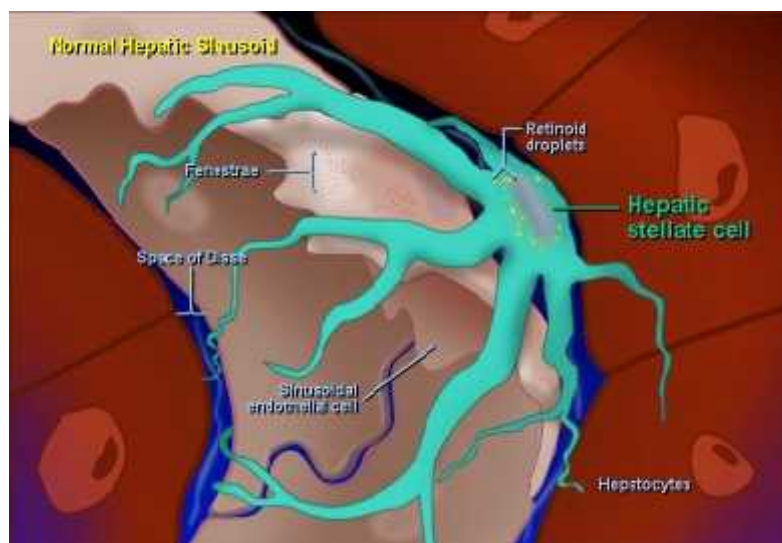
Slika 9 - elije jetre u odnosu na Disse-ov prostor i sinusoid: hepatociti, endotelne, Kupffer-ove i stelatne elije (Friedman 1997)



Slika 10 - Jetrino sito: elektronska mikroskopija pokazuje prolaz hilomikrona (x 30,000), Braet i Wisse 2002

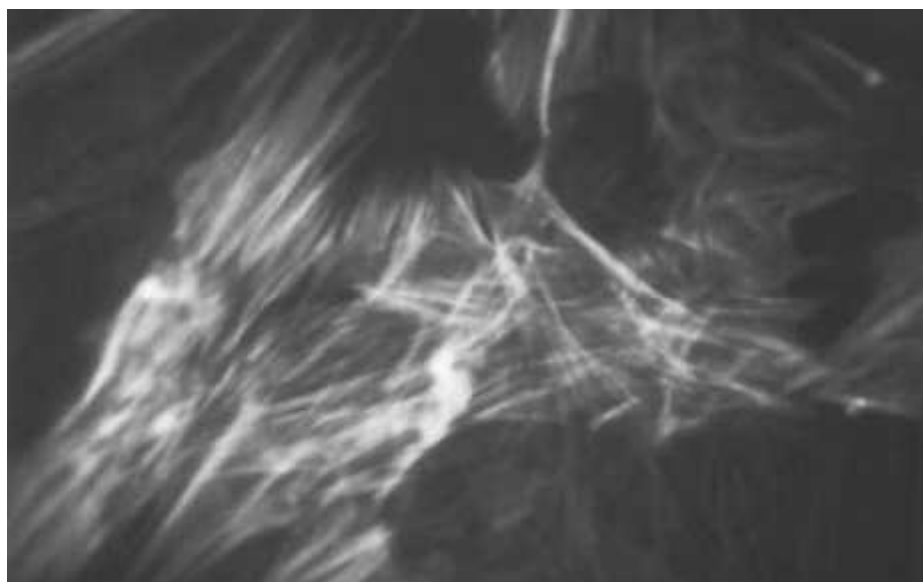
3.1. Hepati ka stelatna elija (Ito elija, HSC elija)

Ito elija je vrsta **makrofaga** u Disse-ovim prostorima. Prvi ih je opisao profesor Toshio Ito 1951. pokazavši da se razlikuju od Kupffer-ovih elija, tako e makrofaga jetre, otkrivenih 1876.godine. Ito elija se naziva i stelatna, zvezdasta, perisinusoidna, mikrovaskularni pericit, lipocit (slika 11). One su prirodno neaktivne i ispunjene masnim kapljicama koje sadrže retinoid (A vitamin) i ine 5-8% svih jetrinih elija. U neaktivnom stanju, karakterišu se dugim elijskim nastavcima, ime održavaju arhitekturu i **regulišu protok krvi**.



Slika 11 – Hepati ka stelatna elija (Ito elija)

Aktivisne stelatne (Ito) elije intenzivno produkuju -glatkomiši ni aktin (slika 12), postaju slične miofibroblastima i svojom kontrakcijom smanjuju kalibar sinusoida (Hautekeete 1997).



Slika 12 - α -glatkomiši ni aktin u humanim stelatnim elijama jetre (Hautekeete 1997)

Hepati ka stelatna elija (HSC) je označena kao ključni medijator u procesu **fibroze**, jer njihova proliferacija i aktivnost dovode do fibroze. Smatra se metaboličkim mostom između sinusoida i parenhima.

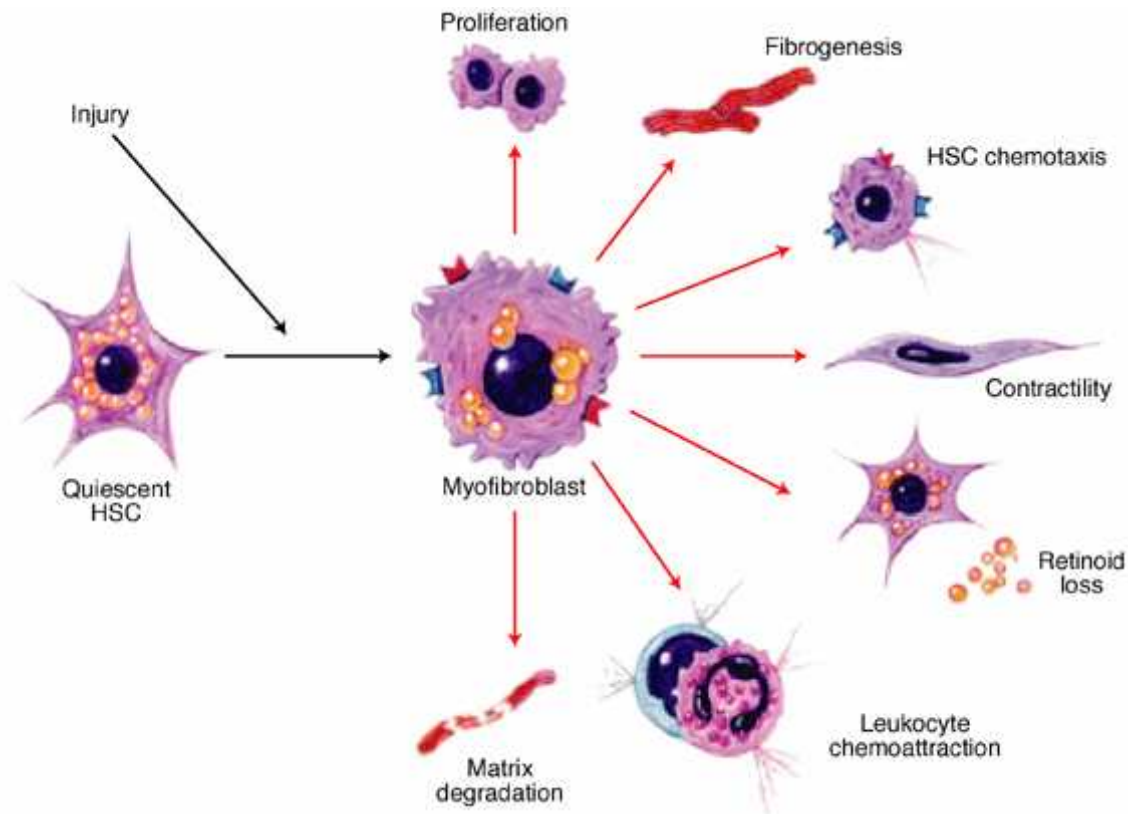
Kod oštećenja jetre one se fenotipski transformišu iz “mirnih” u aktivisane elije, slične miofibroblastima, gube A vitamin, proliferišu, oslobađaju veći broj proinflamatornih citokina i stvaraju velike količine kolagena, koji se deponuje u vidu ožiljaka (slika 13). Takođe imaju i imuno-modularno dejstvo.

One se mogu vratiti u prvobitno stanje ili doživeti apoptozu (programiranu elijsku smrt), u procesu rezolucije (slika 14), Friedman 2000.

Mada su i glatke mišićne elije u portalnim venulama kontraktilne, aktivisane stelatne elije su dominantne (Kawada i sar 1993, Batalier 2000, Oben i sar 2004, Wei i sar 2000, Friedman 2000, Hautekeete 1997).

Kontrakcija i proliferacija Ito elija je povezana sa RAAS sistemom, preko receptora na površini Ito elija:

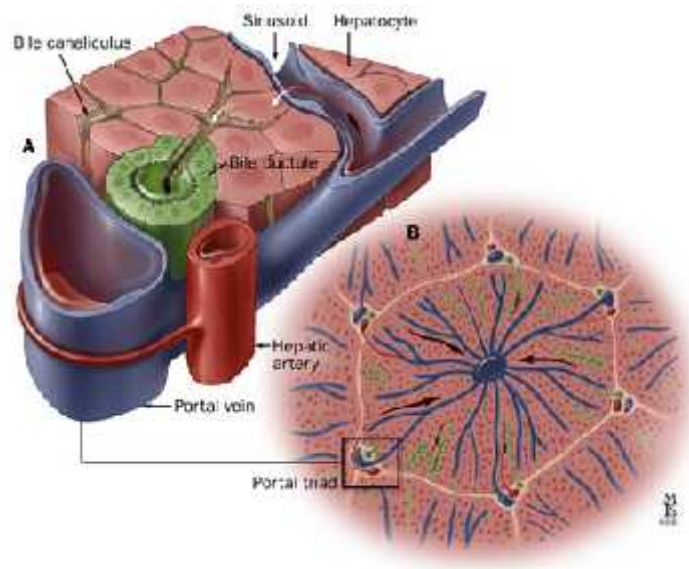
- Angiotenzin I receptor (Wei i sar 2000)
- Angiotenzin II receptor ili fibrogeni citokin (Batalier i sar 2000)



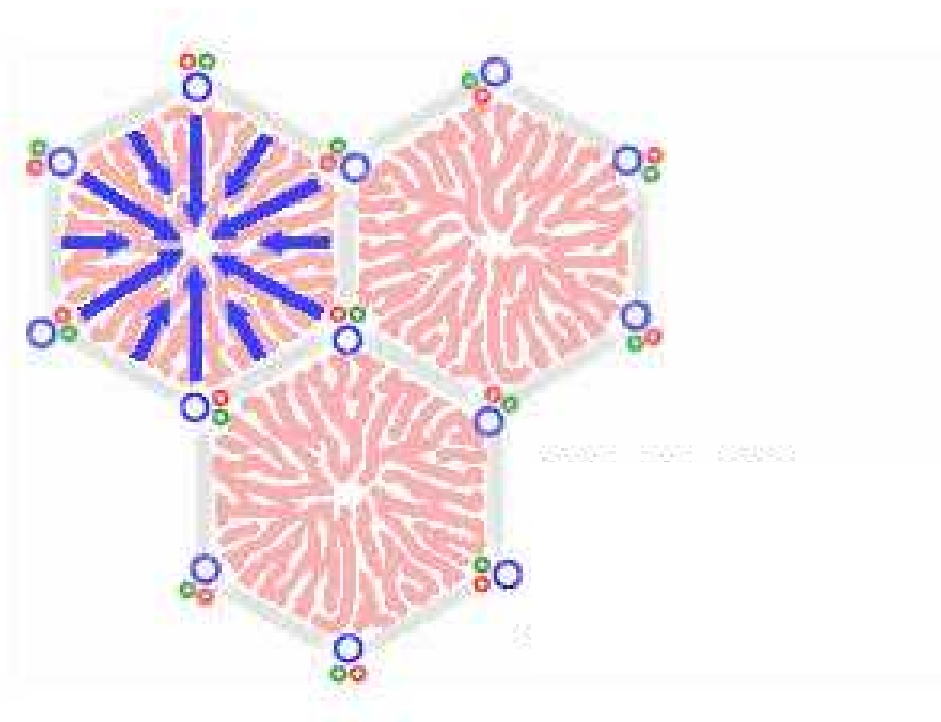
Slika 13 – Aktivacija hepatskih stelatnih elija posle oštećenja jetre; iz oblika bogatih vitaminom A u proliferativne, fibrogene i kontraktilne miofibroblaste (Friedman 2000)

3.2. Protok krvi u sinusoidu

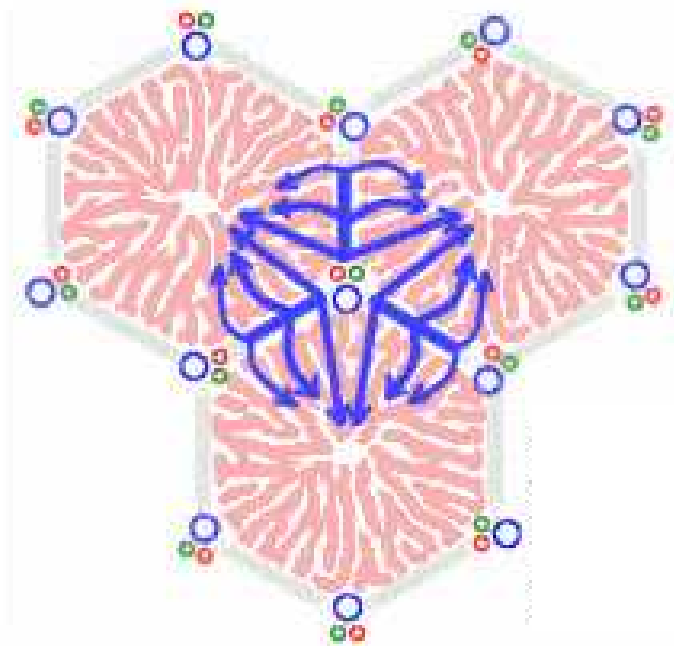
Krv ulazi u lobulus jetre kroz krvne sudove (grane portne vene i hepatske arterije) koji se nalaze u sastavu hepatske trijade, prolazi kroz sinusoidne i napušta lobulus kroz centralnu venu, koja vodi do hepatske vene (slika 14; sheme 4, 5).



Slika 14 - Odnos sinusoida i portne vene u lobulusu



Shema 4 – Lobulus jetre: jedinica koja se drenira preko sinusoida ka centralnoj veni



Shema 5 – Protok krvi u sinusoidu,
iz portne trijade kroz sinusoide

3.3.Kupffer-ova elija

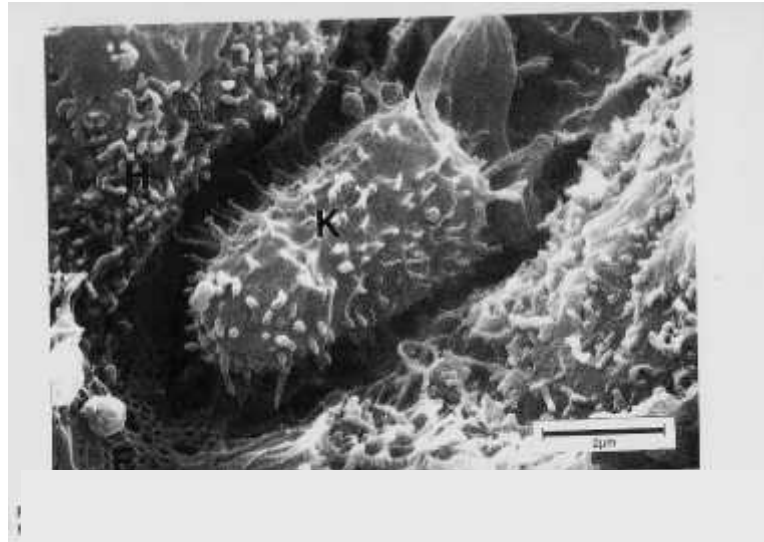
Glavna funkcija ovih elija je imunološko-fagocitna. One uklanjaju štetne molekule, mikroorganizme, ošte ene eritrocite i cirkulišu e tumorske elije.

Kupffer-ove elije su najve i makrofagni rezervoar u organizmu; vode poreklo od monocita koštane srži, imaju fiksirani položaj u sinusoidu, a njihovi citoplazmatski nastavci prolaze u Disse-ove prostore (slika 15).

U ošte enoj jetri, Kupffer-ovi makrofagi, stimulisani inflamatornim faktorima i endotoksinima, stvaraju razite medijatore: NO, TNF , TGF , TGF β , IGF1, gama-interferon, inflamatorne citokine, interleukine koji aktiviraju aferentna vlakna simpatikusa, u estvuju u imunom odgovoru ili oporavku ekstracelularnog matriksa (ECM) kod ošte enja jetre. Stvaranje prostaglandina E2 u Kupffer-ovim elijama je u vezi sa nakupljanjem lipida u jetri (Cheng i sar 1973, Enomoto i sar 2000).

U transplantiranoj jetri Kupffer-ove elije imaju glavnu imunološku ulogu u odbacivanju transplantata (Imamura i sar 1995). Ove elije sli no alveolarnim makrofagima deluju citotoksi no na *Candida albicans* (Ashman i Papadimitriou 1995).

Uloga Kupffer-ovih elija u fibrogenezi je predmet novijih studija u svetlosti reverzibilnosti fibroze i njene terapije, interakcije sa Ito elijama i regeneracije hepatocita.

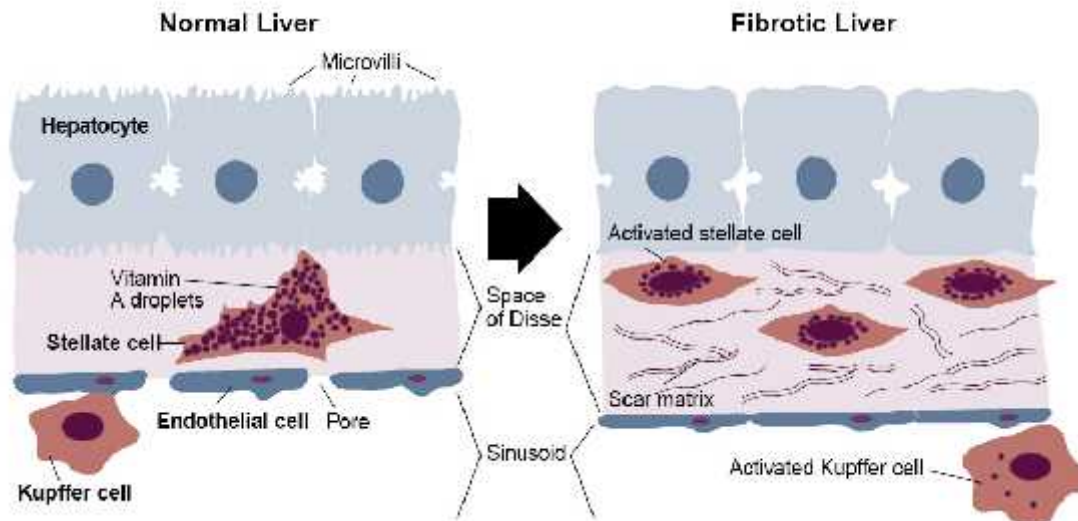


Slika 15 - Kupffer-ovi makrofagi
elektronska mikroskopija (Singh i sar)

3.4.Fibroza jetre

Fibrogeneza u jetri zapo inje hroni nim ošte enjem hepatocita koje može biti izazvano hroni nom konzumacijom alkohola, drugim toksinima, virusnim hepatitisom, metaboli kim bolestima, bilijarnom holestazom ili autoimunim bolestima. Hepatociti regenerišu, zamenjuju i elije izgubljene nekrozom ili apoptozom. Aktivnost Ito elija vodi u depoziciju kolagena tip I i III u ekstracelularnom matriksu ECM (po etak fibroze), sa gubitkom fenestri u sinusoidu i aktivacijom Kupffer-ovih elija (slika 16).

Ciroza kao završni stadijum procesa fibroze se karakteriše masivnom akumulacijom ECM u jetri, što dovodi do formiranja nodulusa. Posledica je kompletno narušena arhitektura jetre i visok otpor protoku krvi u jetri.



Slika 16 – Proces fibroze
fibroza oko centralne vene u ošte enoj jetri
(Friedman 2000)

4.Fenestrirani sinusoid slezine

U slezini tako e postoje fenestrirani sinusoidi, kao i u jetri, a nežne fibrile prave osnovu endotelnog zida sinusoida, slika 17.

Slezina je važan organ, intermedijerno postavljen u sistemsnoj cirkulaciji. S obzirom na mikroanatomiju, slezina ima kompleksne funkcije u **regulaciji protoka krvi**, imunitetu i hematopoezi (Galíndez i Aggio 1997).

S obzirom da je slezina veoma vaskularizovan organ, njeno uve anje dovodi do velikih promena u cirkulišu em volumenu krvi u portnom venskom sistemu, ali i u sistemsnoj cirkulaciji.

4.1.Gaucher-ova bolest

To je retko nasledno oboljenje lizozoma u kojima nedostaje enzim β -glukozidaza (gluko-cerebrozidaza), pa se glukozil-ceramid taloži u makrofagima jetre (Kupffer-ove elije), slezine, koštane srži i drugih organa. Ovi makrofagi postaju “Gaucher-ove elije”.

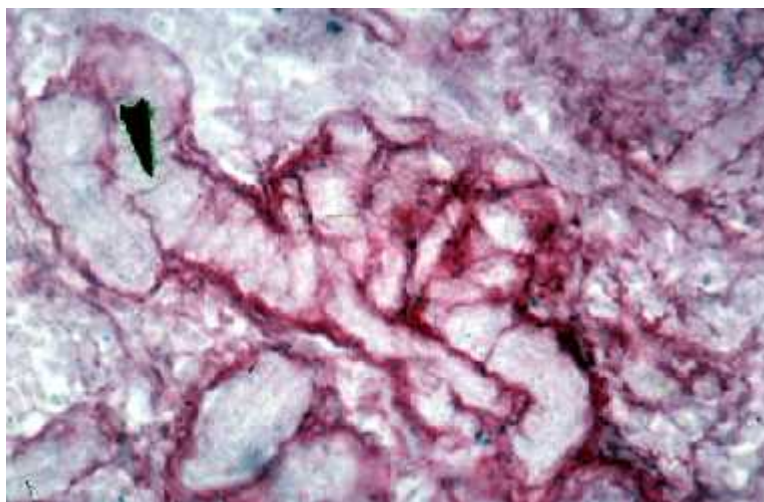
Povećana sinteza i ekspresija **ACE** u citoplazmi i na površini Gaucher-ovih makrofaga dokazana je još ranije metodom imunofluorescencije, kao i drugim metodama (Silverstein 1980, Sadhukhan 1998), slika 18.

ACE je nespecifični indikator nakupljanja lipida u makrofagu, a određivanje njegove koncentracije u krvi se koristi za biohemijski monitoring Gaucher-ove bolesti, uz još dva enzima - kiselu fosfatazu i hitotriozidazu (Vellodi i sar 2005, Lieberman 1976).

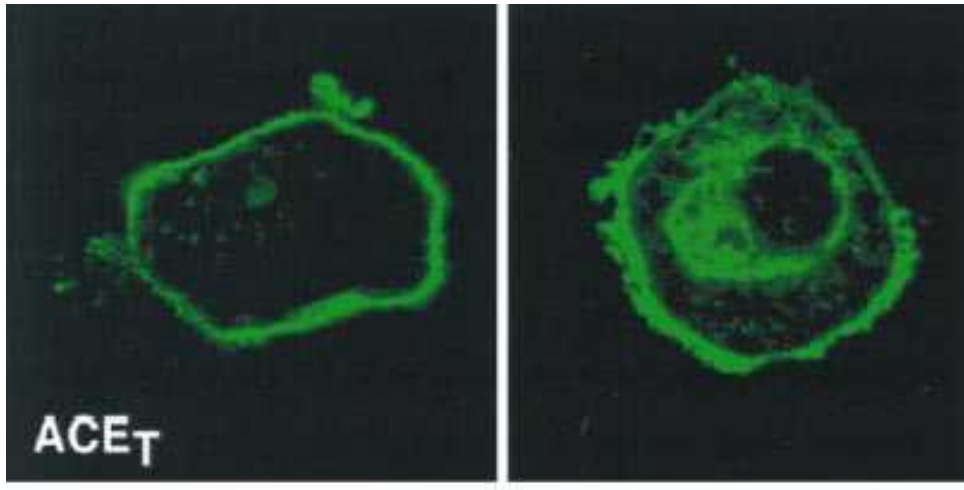
Gaucher-ova elija (makrofag) u jetri je transformisana Kupffer-ova elija tokom akumulacije gluko-cerebrozida u lizozomima (slika 19). Nabubrele Gaucher-ove elije i fibroza izazivaju mehaničku **opstrukciju na nivou sinusoida** jetre i slezine, dovode i do hepatosplenomegalije.

U terapiji Gaucher-ove bolesti koristi se supstitucijski enzim (Cerezyme®), koga preuzimaju Kupffer-ove elije.

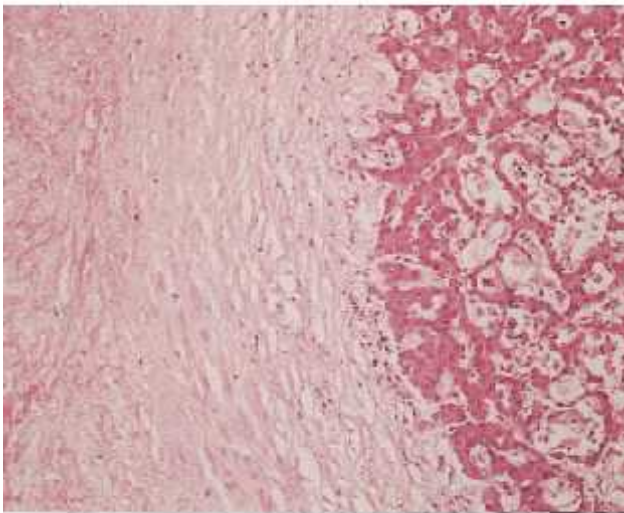
ACE i ciroza jetre: neke studije pokazuju prisustvo **ACE2** u nodulusima ciroze jetre (slika 20), što zahteva dalja istraživanja (Paizis 2005).



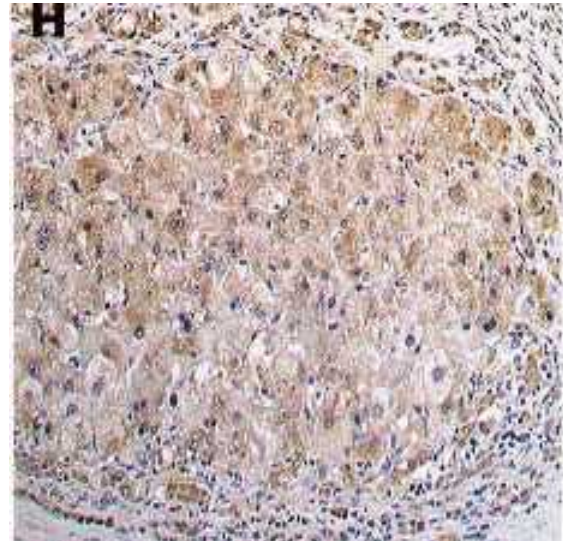
Slika 17 – Sinusoidi slezine



Slika 18 - elijska ekspresija ACE na površini i u citoplazimi makrofaga (Sadhukhan 1998)



Slika 19 - Kupffer-ovi makrofagi (desno) transformisani u Gaucher-ove elije, ispunjene glukocerebrozidom



Slika 20 - **ACE2** ekspresija u nodulusu u cirozi noj jetri (Paizis i sar 2005)

4.2. Portna hipertenzija u Gaucher-ovoj bolesti

Saznanja o patogenezi portne hipertenzije u Gaucher-ovoj bolesti zna ajno su evoluirala u proteklom periodu. Choulot i sar su 1981. prikazali slu ajeve portne hipertenzije kod bolesnika sa Gaucher-ovom boleš u, smatraju i da je ona posledica intrahepatikog bloka. Lachmann i sar su 2000. opisali masivnu hepaticku fibrozu kod pacijenata sa Gaucher-ovom boleš u i portnom hipertenzijom.

Pove ana sinteza ACE u Gaucher-ovoj bolesti, kao i u cirozi jetre, može biti povezana sa izmenjenim protokom u portnom sistemu.

Zbog toga smo postavili hipotezu o povezanosti nivoa serumskog ACE sa brzinama i otporima protoku u portnom sistemu.

5.RENIN - ANGIOTENZIN – ALDOSTERON SISTEM (RAAS)

Postoje brojna istraživanja o ulozi vazoaktivnih medijatora u hemodinamici portnog sistema. Među njima, značajnu ulogu ima angiotenzin konvertujuć i enzim (**ACE**), koji se stvara u makrofagima i drugim mezenhimnim ćelijama. Na ovim ćelijama ACE ima površnu ekspresiju, odakle prelazi u krvotok.

RAAS sistem se aktivira kao odgovor na hipotenziju, hiponatremiju, hipovolemiju i stimulaciju simpatikusa. **ACE** je centralna komponenta renin-angiotenzin sistema i učestvuje u regulaciji krvnog pritiska i homeostazi (shema 6). RAAS je povezan sa funkcijom endotela. Tiegerstedt i Bergman su 1898. otkrili presornu supstancu u ekstraktu bubrežnog tkiva i nazvali je renin (Laleman i sar 2005). Dalja istraživanja su povezala renin sa stvaranjem mnogih vazoaktivnog peptida u plazmi, nazvanog hipertenzin, za koji se kasnije ustanovilo da predstavlja angiotenzin.

Renin pretvara angiotenzinogen u angiotenzin I; inaktivni angiotenzin I pretvara se u aktivni angiotenzin II pod uticajem angiotenzin konvertujućeg enzima (**ACE**); **ACE2** učestvuje u razgradnji Angiotenzina I(1-10) u Angiotenzin(1-9); **ACE2** učestvuje u razgradnji Angiotenzina II(1-8) u **vazodilatatorni** angiotenzin(1-7).

5.1.RAAS i portna hipertenzija

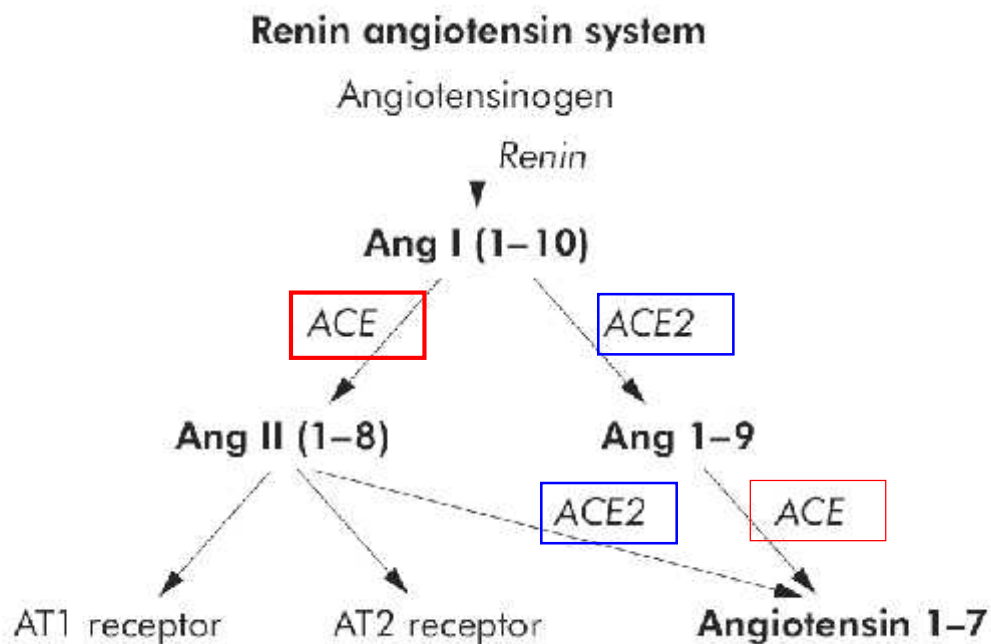
Vaskulogena komponenta i biohemijski medijatori u portnoj hipertenziji su predmet brojnih studija. Aldosteron iz kore nadbubrežnih žlezda povećava protok krvi u jetri, preko reapsorpcije Na i vode u bubrežima. Kateholamini iz medule nadbubrežnih žlezda izazivaju kontrakciju hepatičkih sinusoida i omogućuju katabolizam proteina, šećera i masti u jetri.

U ovoj studiji smo ispitivali validnost ACE kao vazoaktivnog medijatora u cirozi jetre i u Gaucher-ovoj bolesti. Poznato je da u ovim bolestima dolazi do aktivacije makrofaga sa posledici no pove anom produkcijom ACE, kao i do promene brzina protoka u portnom sistemu. Dokaz korelacije izme u koncentracije ACE u krvi i brzine protoka u portnom sistemu osnažuje stav da renin-angiotenzin-aldosteron sistem (**RAAS**) u estvuje u patogenezi portne hipertenzije.

Do sada je dokazano da su plazmatske koncentracije angiotenzina II (A II) pove ane kod pacijenata sa cirozom, a postoje i studije o prisustvu A II na površini stelatnih elija jetre. U literaturi je relativno malo podataka o uticaju ACE na portni protok.

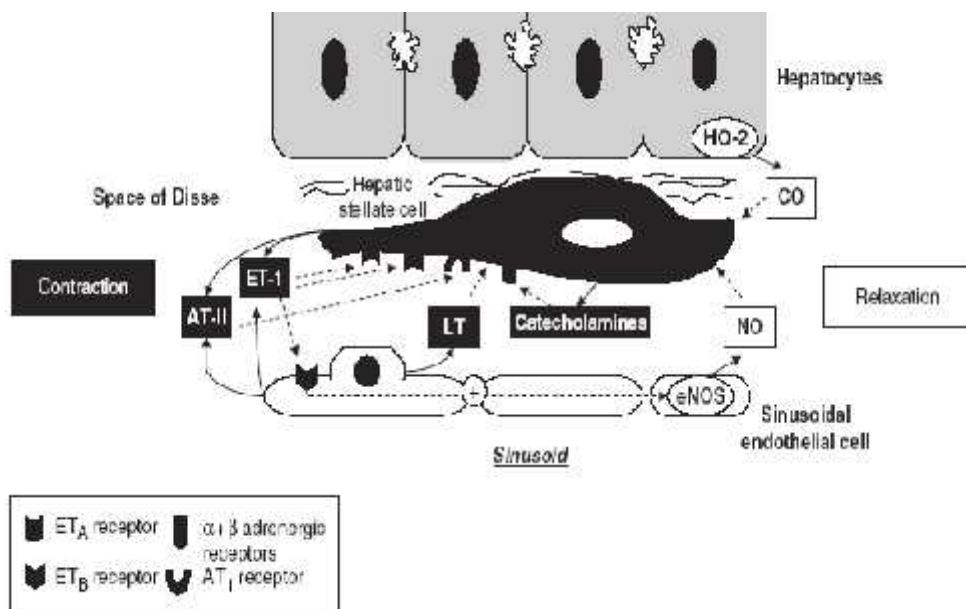
S druge strane, nivo ACE u serumu može imati prakti ni zna aj u izboru vazoaktivne terapije u portnoj hipertenziji, obzirom da je upotreba beta-blokatora do sada pokazala slab efekat. Antagonisti AT II receptora kao antihipertenzivni agensi daju dobre rezultate kod pacijenata sa portnom hipertenzijom, što ovoj studiji daje klini ki zna aj (Erdos 1990). Blokada RAAS preko inhibitora ACE dovodi do smanjenja portnog pritiska u cirozi jetre, eliminacijom soli i vode.

Danas je poznato da je angiotenzin II najpotentnija **vazokonstriktorna** supstanca u organizmu. Skeggs i sar su 1956. otkrili angiotenzin-konvertuju i enzim ACE u plazmi, ije je poreklo u endotelu krvnih sudova. Zna se da 40% ukupnog ACE ini ACE2 enzim, koji je intrigantan, jer na njega **ne deluju** ACE-inhibitori. Funkcije **ACE2** su razgradnja Ang I(1-10) u Ang(1-9) i Ang II(1-8) u **vazodilatatorni** heptapeptid angiotenzin(1-7). AT II se smatra potencijalnim medijatorom portne hipertenzije, jer je njegov nivo u plazmi pove an kod pacijenata sa cirozom jetre (Rockey 2003). Mogu i mehanizmi kojima ATII uti e na portni protok su: pove anje adrenergi kog vazokonstriktornog uticaja, direktni kontraktilni uticaj na aktivisane stelatne elije i retencija natrijuma i vode pod uticajem aldosterona.



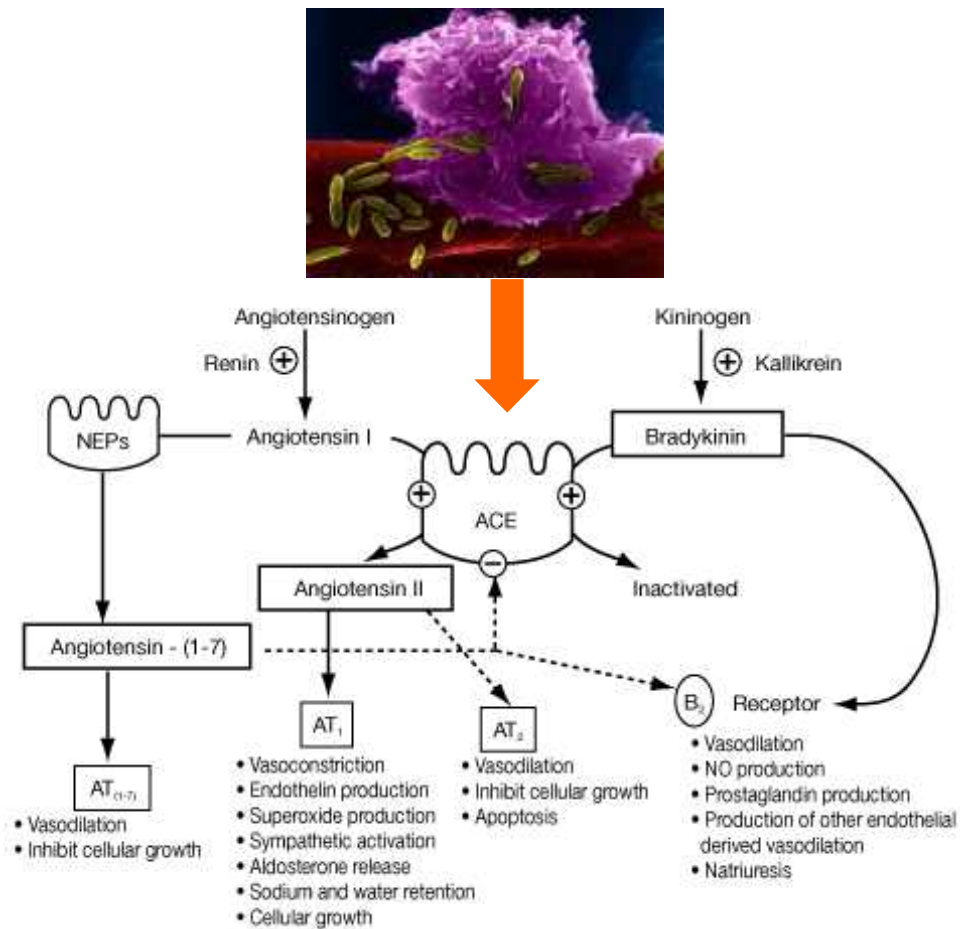
Shema 6 – Dijagram endokrine kaskade renin-angiotenzin sistema (RAAS) (Paizis i sar 2005)

ACE i Ito elija: aktivisane Ito elije jetre stvaraju ACE, koji je uklju en u dva sistema koji regulišu krvni pritisak (**RAAS** i bradikinin-kalikrein sistem), shema 7.



Shema 7 – Vazokonstriktori na površini stelatne elije (Paizis i sar 2005)

Ito elije imaju stratešku poziciju u sinusoidu, u regulaciji portnog protoka. Na njihovoj površini nalaze se brojni vazokonstriktori, ija se ekspresija pove avava u cirozi jetre: kateholamini, endotelini (ET), angiotenzin I i II, leukotrieni, TGF, PDGF, MMP-2, MCP-1, koji pove avaju vaskularni tonus, shema 8 (Battaller 2000, Wei 2000, Oben 2004, Paizis 2005).



Shema 8 – Aktivisani makrofag: uloga ACE, AT I i II, bradikininina (Bernstein, Emory University)

Poglavlje 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Hipoteze:

- I. Izmenjena portna hemodinamika može biti u vezi sa povećanom sintezom ACE kod bolesnika sa cirozom jetre i sa Goševom bolešću u
- II. Kod pacijenata koji nisu na vazoaktivnoj terapiji **određuje se** povećanje brzina protoka u portnom venskom sistemu u korelaciji sa nivoom serumskog ACE

Ciljevi:

1. Cilj ove prospektivne studije bio je određivanje **hemodinamskih parametara** u portnoj i slezinskoj veni, hepatici i slezinskoj arteriji
2. Određivanje **modaliteta portne hipertenzije** u dva različita oboljenja (Goševa bolest i ciroza jetre) na osnovu izmerenih parametara
3. Određivanje **nivoa ACE** u serumu kod obe grupe pacijenata i korelacija Doppler parametara sa serumskom koncentracijom ACE
4. Procena **znatnosti ACE** kao biohemijskog markera u cirozi jetre i Goševoj bolesti

Poglavlje 3. **METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA**

U ovoj studiji je ispitano **40** pacijenata sa kompenzovanom cirozom jetre i **20** pacijenata sa Gošeovom boleš u. Ispitivanje je bilo prospektivno-retrospektivno, sa prethodno postavljenim dijagnozama bolesti u okviru hospitalnih ispitivanja u Institutu za digestivne bolesti i Institutu za hematologiju Kliničkog centra Srbije. Metode ispitivanja bile su neškodljive za pacijente. Period ispitivanja bio je od 2001. do juna 2007.

Svim ispitanicima urađeno je dupleks kolor Doppler ispitivanje portne i slezinske vene. Protokol ispitivanja obuhvatio je merenja dijametara navedenih vena i protoke krvi.

U vreme ispitivanja pacijenti nisu bili na vazoaktivnoj, diuretskoj, statinskoj i steroidnoj terapiji, nemaju dokazanu sarkoidozu i tuberkulozu i nisu bili mlađi od 20 godina (pošto je nivo ACE u serumu povećan kod mlađih osoba).

Ispitivanja su obuhvatila:

1. **Određivanje ACE enzimske aktivnosti u serumu** metodom spektrofotometrije u biohemijskoj laboratoriji KCS Beograd (Trinity Biotech kit).
Pacijentima je prvo uzimana krv, a zatim meren protok u portnom sistemu Doppler ultrasonografijom u uslovima jutarnjeg gladovanja, u fazi dubokog inspirijuma
2. **Kolor Doppler ultrasonografija (pulsni Doppler mod)** je obavljena u Odeljenju za abdominalnu ultrasonografiju Instituta za digestivne bolesti KCS.
Merenja su obavljena na kolor-doppler mašinama Toshiba Core Vision i Toshiba Xario, konveksnom sondom od 3-6 MHz. Ispitivanje je izvođeno u jutarnjim uslovima, 6-8 sati nakon poslednjeg obroka. Pregled su uvek obavljala dva ista lekara. Fotodokumentacija je pravljena pomoću termoprintera.

Ultrasonografska merenja su obuhvatila:

- *Morfologiju jetre i slezine* (promeri, struktura)
uzdužni promer desnog režnja jetre >15cm je smatran hepatomegalijom
uzdužni dijametar slezine >12cm smatran je 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 izmeru u uzdužne osovine krvnog suda i pravca prostiranja ultrazvučnog talasa od 60°.

- *Slezina vena* je ispitivana u hilusu slezine ili u visini repa pankreasa. omeri slezinske vene >10mm smatrani su patološkim (ukazuje na portnu hipertenziju)
- *Zapreminski protok* u portnoj veni računat je na osnovu srednje brzine protoka i površine preseka krvnog suda, prema formuli (Moriyasu 1986):

$$FV (Q) = \text{area} \times V_{\text{mean}} \times 60$$

izraženo u mL/min

$$V_{\text{mean}} = \text{srednja brzina u portnoj veni (cm/sec)}$$

Area je površina krvnog suda na mestu merenja (cm²) i dobija se iz formule, gde je **r** prečnik krvnog suda:

$$\text{area} = (\text{r}/2)^2$$

Srednja brzina protoka (V_{mean}) se dobija iz jednačine (Moriyasu 1986):

$$V_{\text{mean}} = 0.57 \times V_{\text{max}}$$

Analiza volumenskog protoka je najteža za izvođenje. Ona zavisi od ugla insonacije, tačnog merenja promera krvnog suda, tortuoznosti suda i analitičke metode ultrazvučne mašine. Zbog ovih ograničenja, preporučivalo se merenje velikih krvnih sudova (Dickey 1997).

Ispitivani su pacijenti bez komplikacija (tromboze vena portnog sistema, kavernozna portna vena, ascites, encefalopatija, gastrointestinalna krvarenja), kao i bez hirurških šantova i tumora.

Statistička analiza

Sakupljeni relevantni podaci uneti su u **anketni upitnik**, a zatim obrađeni statističkim metodama u programima Excell®, SPSS® (Milan Gaji, Institut za medicinsku statistiku i informatiku Medicinskog fakulteta u Beogradu, Bojana Spasenović, apsolvent Matematičkog fakulteta i Dušan Savić, dipl. matematičar):

I. Deskriptivna statistika

II. Analiti ka statistika:

1) Metode za procenu zna ajnosti razlike:

- b) χ^2 kvadrat test
- c) Mann-Whitney-ev U test
- d) analiza varijanse (ANOVA)
- e) test sume rangova (Kruskal-Wallis)
- f) Student-ov t-test

p vrednost <0.05 je smatrana statisti ki zna ajnom, a $<0,01$ visoko statisti ki zna ajnom.

2) Metode za procenu zna ajnosti povezanosti:

- a) *Pearson-ova* parametarska linearna korelacija sa regresijom

Ja ina korelacije odre ivana je na osnovu tabele (Cohen 1988), a grafikoni rasipanja sa trend-linijom ra eni su u Excell-u.

korelacija	negativna	pozitivna
slaba	-0,29 do -0,10	0,10 do 0,29
jaka	-0,49 do -0,30	0,30 do 0,49
vrlo jaka	-1,00 do -0,50	0,50 do 1,00

Poglavlje 4.Rezultati

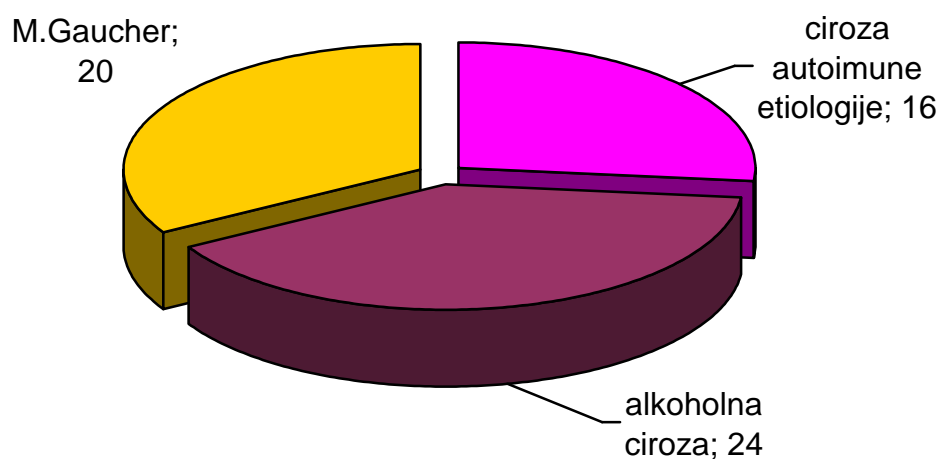
Prospektivno-retrospektivna studija obuhvatila je dve grupe pacijenata sa poremećajem hemodinamike u portnom sistemu

1. **40 pacijenata sa kompenzovanom cirozom jetre** (grafikon 1, tabela 1):

- 24 sa alkoholnom cirozom
- 16 sa cirozom autoimune etiologije

Pacijenti su ležali u Institutu za digestivne bolesti KCS.

2. **20 pacijenata sa Goševom bolešću** (tabela 2) koji su ležali u Institutu za hematologiju i Klinici za gastroenterologiju-hepatologiju KCS.



Grafikon 1 – Ispitanici po grupama

	pacijent	godište	starost	pol	Dg
1.	J.V.	1978	28	ž	ciroza autoimune etiologije
2.	T.P.	1943	63	m	alkoholna ciroza
3.	P.S.	1971	35	m	alkoholna ciroza
4.	J.B.	1987	19	ž	ciroza autoimune etiologije
5.	M.J.	1962	44	ž	ciroza autoimune etiologije
6.	R.B.	1946	60	m	alkoholna ciroza
7.	V.L.	1949	47	ž	ciroza autoimune etiologije
8.	P.Z.	1971	35	ž	ciroza autoimune etiologije
9.	L.B.	1939	67	ž	alkoholna ciroza
10.	T.Z.	1961	45	ž	ciroza autoimune etiologije
11.	I.J.	1947	61	ž	ciroza autoimune etiologije
12.	K.Z.	1982	25	ž	ciroza autoimune etiologije
13.	Š.G.	1976	30	m	alkoholna ciroza
14.	M.D.	1936	71	ž	alkoholna ciroza
15.	R.Lj.	1966	41	m	alkoholna ciroza
16.	N.S.	1931	76	m	alkoholna ciroza
17.	M.M.	1939	68	m	alkoholna ciroza
18.	N.A.	1985	22	m	ciroza autoimune etiologije
19.	P.R.	1983	24	m	ciroza autoimune etiologije
20.	M.B.	1938	69	m	alkoholna ciroza
21.	R.S.	1947	60	m	alkoholna ciroza
22.	D.T.	1965	42	m	alkoholna ciroza
23.	H.D.	1958	49	m	alkoholna ciroza
24.	M.J.	1962	45	m	alkoholna ciroza
25.	Ž.Š.	1953	54	ž	ciroza autoimune etiologije
26.	M.Z.	1950	57	m	alkoholna ciroza
27.	P.Lj.	1948	59	ž	ciroza autoimune etiologije
28.	Dž.S.	1959	48	m	alkoholna ciroza
29.	V.R.	1951	56	m	alkoholna ciroza
30.	Z.M.	1949	58	m	alkoholna ciroza
31.	K.Lj.	1945	62	ž	ciroza autoimune etiologije
32.	Š.P.	1950	57	m	alkoholna ciroza
33.	M.V.	1947	60	ž	ciroza autoimune etiologije
34.	M.V.	1954	53	m	alkoholna ciroza
35.	P.N.	1948	59	m	alkoholna ciroza
36.	M.D.	1956	51	ž	ciroza autoimune etiologije
37.	U.N.	1947	60	m	alkoholna ciroza
38.	B.M.	1947	60	m	alkoholna ciroza
39.	P.J.	1935	72	ž	ciroza autoimune etiologije
40.	S.V.	1951	56	m	alkoholna ciroza

Tabela 1 - Podaci o ispitanicima sa cirozom jetre
(starost, pol, etiologija)

	pacijent	godiste	starost	pol	Dg
1.	J.R.	1955	50	2	M.Gaucher
2.	B.M.	1958	47	2	M.Gaucher
3.	M.B.	1958	47	2	M.Gaucher
4.	H.N.	1969	36	1	M.Gaucher
5.	L.S.	1966	39	2	M.Gaucher
6.	P.N.	1982	23	1	M.Gaucher
7.	P.A.	1975	30	1	M.Gaucher
8.	M.A.	1974	31	1	M.Gaucher
9.	S.S.	1986	20	2	M.Gaucher
10.	S.M.	1986	20	2	M.Gaucher
11.	L.S.	1965	40	2	M.Gaucher
12.	T.N.	1956	49	1	M.Gaucher
13.	B.S.	1975	30	2	M.Gaucher
14.	V.D.	1952	53	2	M.Gaucher
15.	Dj.J.	1955	50	2	M.Gaucher
16.	Z.R.	1950	55	1	M.Gaucher
17.	T.J.	1930	75	2	M.Gaucher
18.	Dj.S.	1976	25	1	M.Gaucher
19.	V.M.	1958	45	2	M.Gaucher
20.	Z.M.	1945	61	1	M.Gaucher

Tabela 2 - Podaci o ispitanicima sa Gaucher-ovom boleš u (starost, pol, etiologija)

Distribucija po polu

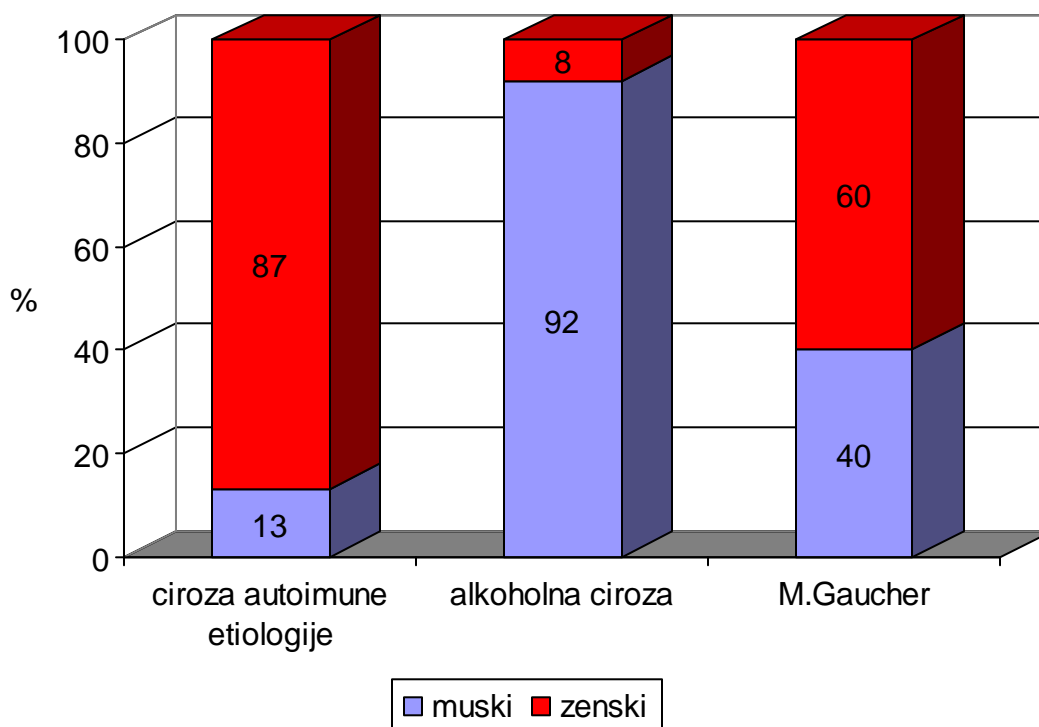
U grupi od 40 pacijenata sa cirozom jetre bilo je 24 (60%) muškarca i 16 (40%) žena (tabele 1, 2 i 3, grafikoni 2 i 3). U grupi od 20 pacijenata sa Gaucher-ovom boleš u bilo je 8 (40%) muškaraca i 12 (60%) žena. Postoji značajna razlika u polnoj distribuciji u ispitivanim grupama (χ^2 test), $p < 0,001$, tabela 4 (dominacija žena u autoimunoj bolesti jetre, dominacija muškaraca u alkoholnoj cirozi, neznačajna razlika u Gaucher-ovoj bolesti).

dijagnoza	pol		ukupno
	muški	ženski	
ciroza autoimune etiologije	2 (12,5%)	14 (87,5%)	16 (100%)
alkoholna ciroza	22 (91,7%)	2 (8,3%)	24 (100%)
M.Gaucher	8 (40%)	12 (60%)	20 (100%)

Tabela 3 – Ispitanici sa cirozom jetre i Gaucher-ovom boleš u: distribucija po polu

	vrednost	df	značajnost
Pearson-ov χ^2 test	26,317	2	0,000

Tabela 4 – Razlika u distribuciji po polu u ispitivanim grupama



Grafikon 2 – Distribucija po polu: % ispitanika po grupama

Distribucija po starosti

Ciroza jetre

Prose na starost ispitanika sa cirozom jetre je $51 \pm 14,76$ godina; kod muškaraca $52 \pm 13,86$ godina, a kod žena $50 \pm 16,41$ (tabela 5, grafikon 3).

starost	prose na starost	SD
ciroza	51	14,76
muški	52	13,86
ženski	50	16,41

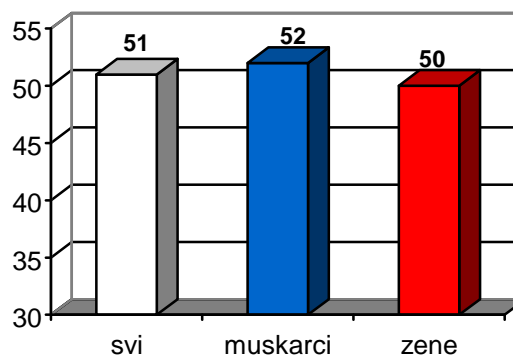


Tabela 5 i grafikon 3 – Prose na starost ispitanika sa cirozom jetre

Gaucher-ova bolest

Prose na starost svih ispitanika je $41,30 \pm 14,59$ godina, prose na starost muškaraca $38,75 \pm 14,37$ godina, a žena $43 \pm 15,10$ (tabela 6 i grafikon 4).

U proseku, najmlađi ispitanici su bili u grupi sa Gaucher-ovom bolešću.

starost	prose na starost	SD
M.Gaucher	41,30	14,59
muški	38,75	14,37
ženski	43	15,10

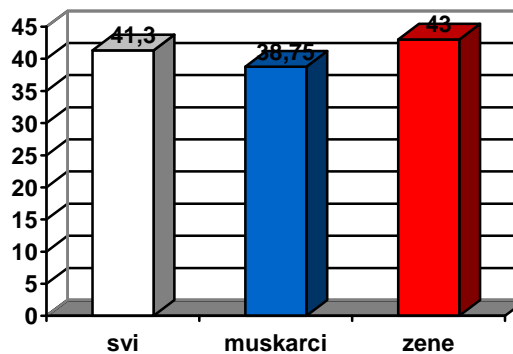


Tabela 6 i grafikon 4 – Prose na starost ispitanika sa Gaucher-ovom bolešću

Starost po grupama ispitanika

Jednofaktorska analiza varijanse (ANOVA), kao i multipla poređenja (tabele 7, 8 i 9) pokazuju statistički značajne razlike u starosti među grupama i to:

- izmeđ u autoimune i alkoholne ciroze ($p = 0,013$).
- izmeđ u alkoholne ciroze i Gaucher-ove bolesti ($p = 0,001$).

starost	broj	prose na starost	mediana	SD
ciroza autoimune etiologije	16	44,25	46	16,82
alkoholna ciroza	24	55,83	57,50	11,36
M.Gaucher	20	41,30	42,50	14,59

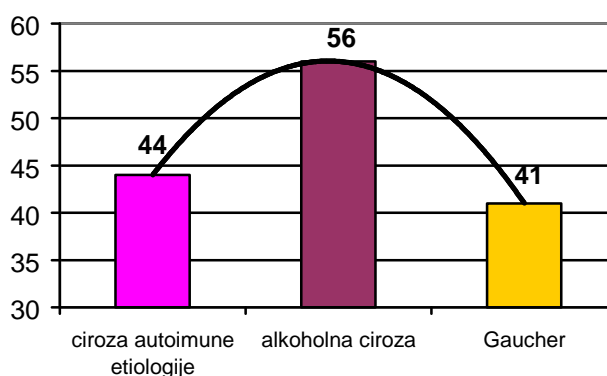


Tabela 7 i grafikon 5 – Poređenje starosti pacijenata (prosek) u ispitivanim grupama

	suma kvadrata	dF	srednja vrednost kvadrata	F	p značajnost
izmeđ u grupa	2594,867	2	1297,433	6,572	0,003
unutar grupa	11252,533	57	197,413		
ukupno	13847,400	59			

Tabela 8 – ANOVA: značajnost razlika u starosti izmeđ u grupa

Dg	Dg	razlika izmeđ u srednjih vrednosti	značajnost razlike
ciroza autoimune etiologije	alkoholna ciroza	-11,5833	0,013
	M.Gaucher	2,9500	0,534
alkoholna ciroza	ciroza autoimune etiologije	11,5833	0,013
	M.Gaucher	14,5333	0,001
M.Gaucher	ciroza autoimune etiologije	-2,9500	0,534
	alkoholna ciroza	-14,5333	0,001

Tabela 9 – Multipla poređenja starosti izmeđ u grupa

Promer desnog lobusa jetre - ultrasonografija

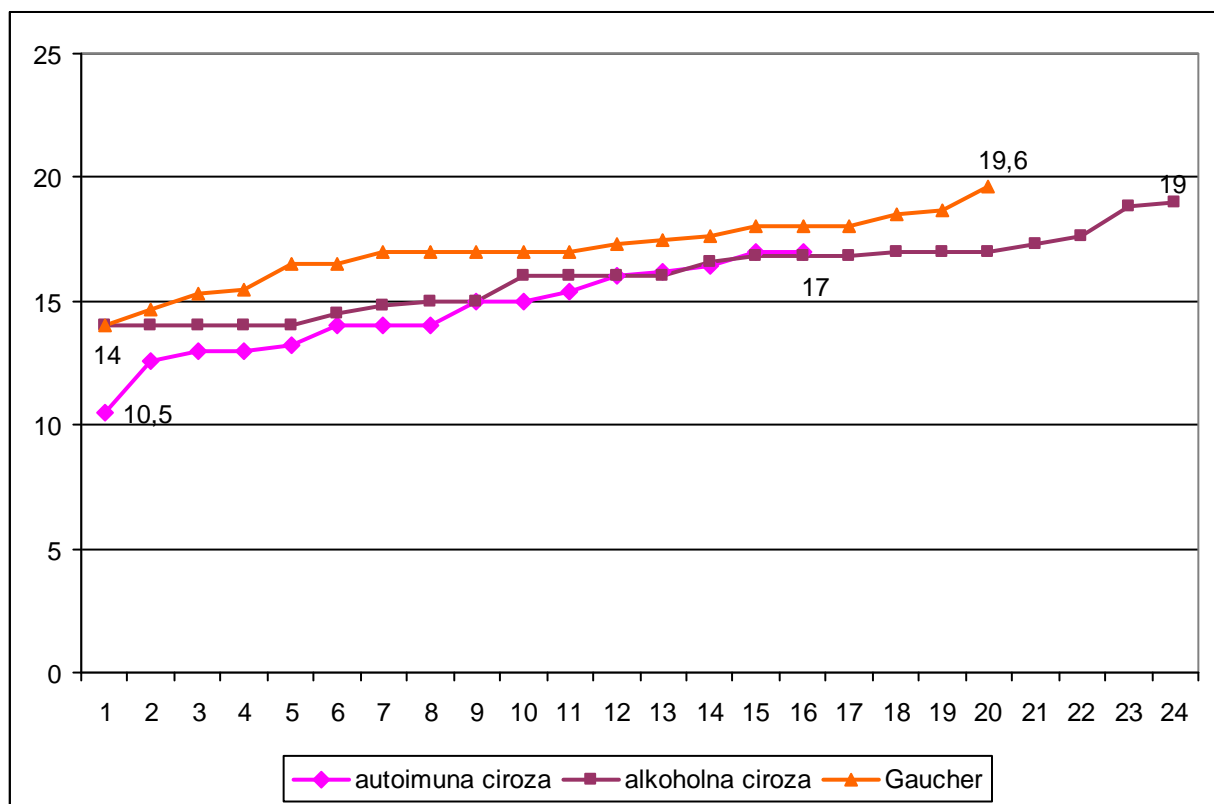
Promeri desnog lobusa jetre kod pacijenata sa cirozom su prikazani u tabeli 10, grafikonu 6, a za 20 pacijenata sa Gaucher-ovom boleš u u tabeli 11 i grafikonu 6.

pacijent		promer desnog lobusa jetre (cm)	Dg
1.	J.V.	17	ciroza autoimune etiologije
2.	T.P.	17,6	alkoholna ciroza
3.	P.S.	14	alkoholna ciroza
4.	J.B.	17	ciroza autoimune etiologije
5.	M.J.	13	ciroza autoimune etiologije
6.	R.B.	14,5	alkoholna ciroza
7.	V.L.	12,6	ciroza autoimune etiologije
8.	P.Z.	13	ciroza autoimune etiologije
9.	L.B.	15	alkoholna ciroza
10.	T.Z.	13,2	ciroza autoimune etiologije
11.	I.J.	15	ciroza autoimune etiologije
12.	K.Z.	14	ciroza autoimune etiologije
13.	Š.G.	14	alkoholna ciroza
14.	M.D.	16,6	alkoholna ciroza
15.	R.Lj.	17	alkoholna ciroza
16.	N.S.	16,8	alkoholna ciroza
17.	M.M.	16	alkoholna ciroza
18.	N.A.	16	ciroza autoimune etiologije
19.	P.R.	16,4	ciroza autoimune etiologije
20.	M.B.	18,8	alkoholna ciroza
21.	R.S.	16	alkoholna ciroza
22.	D.T.	16,8	alkoholna ciroza
23.	H.D.	16,8	alkoholna ciroza
24.	M.J.	17	alkoholna ciroza
25.	Ž.Š.	14	ciroza autoimune etiologije
26.	M.Z.	16	alkoholna ciroza
27.	P.Lj.	10,5	ciroza autoimune etiologije
28.	Dž.S.	14	alkoholna ciroza
29.	V.R.	17	alkoholna ciroza
30.	Z.M.	16	alkoholna ciroza
31.	K.Lj.	16,2	ciroza autoimune etiologije
32.	Š.P.	14	alkoholna ciroza
33.	M.V.	14	ciroza autoimune etiologije
34.	M.V.	17,3	alkoholna ciroza
35.	P.N.	14,8	alkoholna ciroza
36.	M.D.	15	ciroza autoimune etiologije
37.	U.N.	19	alkoholna ciroza
38.	B.M.	15	alkoholna ciroza
39.	P.J.	15,4	ciroza autoimune etiologije
40.	S.V.	14	alkoholna ciroza

Tabela 10 – Promeri desnog lobusa jetre kod ispitanika sa cirozom jetre

pacijenti		desni lobus jetre (cm)	Dg
1.	J.R.	14	M.Gaucher
2.	B.M.	19,6	M.Gaucher
3.	M.B.	18,7	M.Gaucher
4.	H.N.	17,5	M.Gaucher
5.	L.S.	17	M.Gaucher
6.	P.N.	18	M.Gaucher
7.	P.A.	18	M.Gaucher
8.	M.A.	18	M.Gaucher
9.	S.S.	17,3	M.Gaucher
10.	S.M.	17	M.Gaucher
11.	L.S.	17	M.Gaucher
12.	T.N.	18,5	M.Gaucher
13.	B.S.	16,5	M.Gaucher
14.	V.D.	14,7	M.Gaucher
15.	Dj.J.	15,5	M.Gaucher
16.	Z.R.	17,6	M.Gaucher
17.	T.J.	17	M.Gaucher
18.	Dj.S.	15,3	M.Gaucher
19.	V.M.	17	M.Gaucher
20.	Z.M.	16,5	M.Gaucher

Tabela 11 – Promeri desnog lobusa jetre kod pacijenata sa Gaucher-ovom boleš u



Grafikon 6 – Promeri desnog lobusa jetre (cm) kod svih ispitanika

Promer desnog lobusa jetre po grupama pacijenata

Poređenje promera desnog lobusa jetre prikazano je u tabeli 12 i grafikonu 7.

Dg	broj pacijenata	Promer desnog lobusa jetre (cm)				
		srednja vrednost	SD	mediana	Najmanja vrednost	Najveća vrednost
ciroza autoimune etiologije	16	14,52	1,81	14,50	10,50	17,0
alkoholna ciroza	24	16,00	1,50	16,00	14,00	19,00
M.Gaucher	20	17,04	1,37	17,00	14,00	19,60

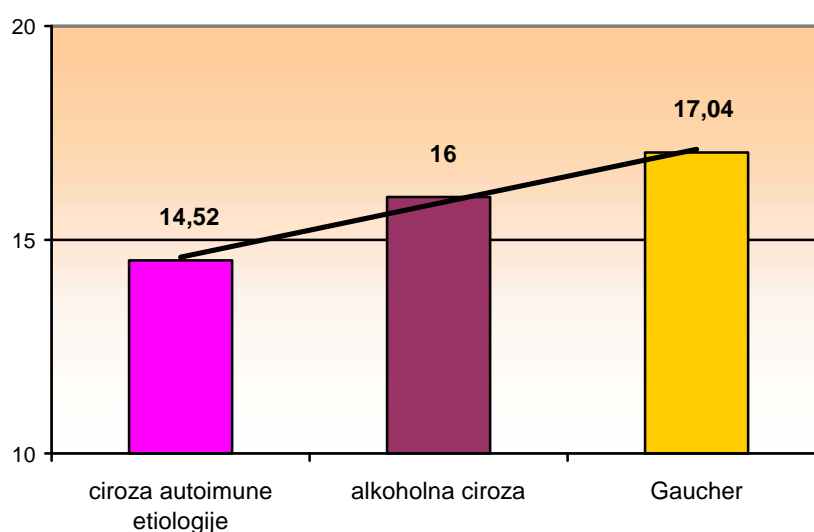


Tabela 12 i grafikon 7 – Prose ni promeri desnog lobusa jetre (srednja vrednost) u ispitivanim grupama

Jednofaktorska analiza varijanse, kao i multipla poređenja (tabele 13 i 14) pokazuju statistički značajne razlike u promerima desnog lobusa jetre među ispitivanim grupama (ANOVA, $F=11,757$, $p=0,000$). Najveći promeri desnog lobusa bili su kod pacijenata sa Gaucher-ovom bolešću.

	suma kvadrata	dF	srednja vrednost kvadrata	F	p značajnost
između grupa	56,380	2	28,190	11,757	0,000
unutar grupa	136,670	57	2,398		
ukupno	193,050	59			

Tabela 13 – ANOVA: značajnosti razlika u promjerima desnog lobusa između grupa

Dg	Dg	razlika između u srednjih vrednosti	značajnost razlike
ciroza autoimune etiologije	alkoholna ciroza	-1,4813	0,004
	M.Gaucher	-2,5163	0,000
alkoholna ciroza	ciroza autoimune etiologije	1,4813	0,004
	M.Gaucher	-1,0350	0,031
M.Gaucher	ciroza autoimune etiologije	2,5163	0,000
	alkoholna ciroza	-1,0350	0,031

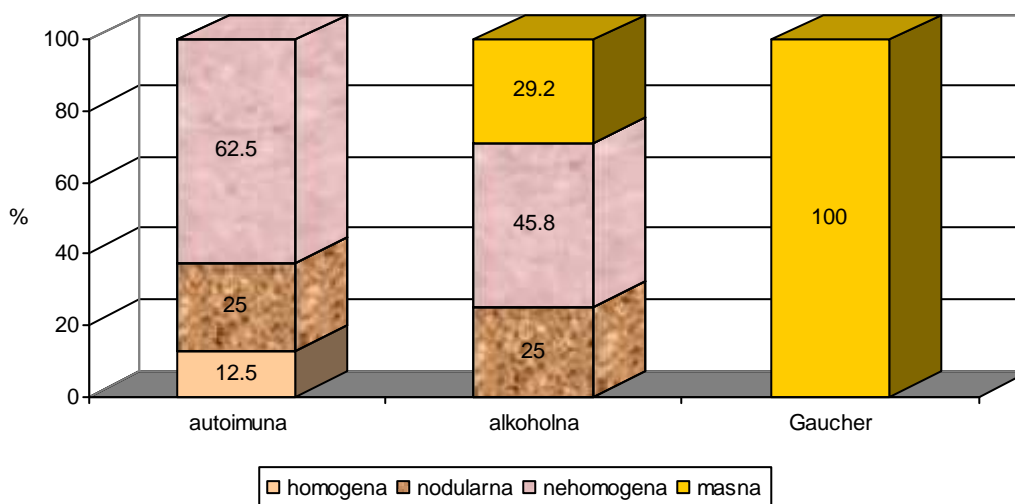
Tabela 14 – Multipla poređenja promera desnog lobusa jetre između grupa

Struktura jetre je prikazana u grafikonu 8.

Ciroza autoimune etiologije: 62,5% pacijenata je imalo nehomogenu jetru, 25% nodularnu strukturu, a 12,5% homogenu jetru.

Alkoholna ciroza: 45,8% pacijenata je imalo nehomogenu strukturu jetre, 29,2% je imalo masnu jetru, a 25% nodularnu strukturu, grafikon 8.

Gaucher-ova bolest: svi pacijenti su imali masnu jetru.



Grafikon 8 - Struktura jetre u ispitivanim grupama

Promer portne vene

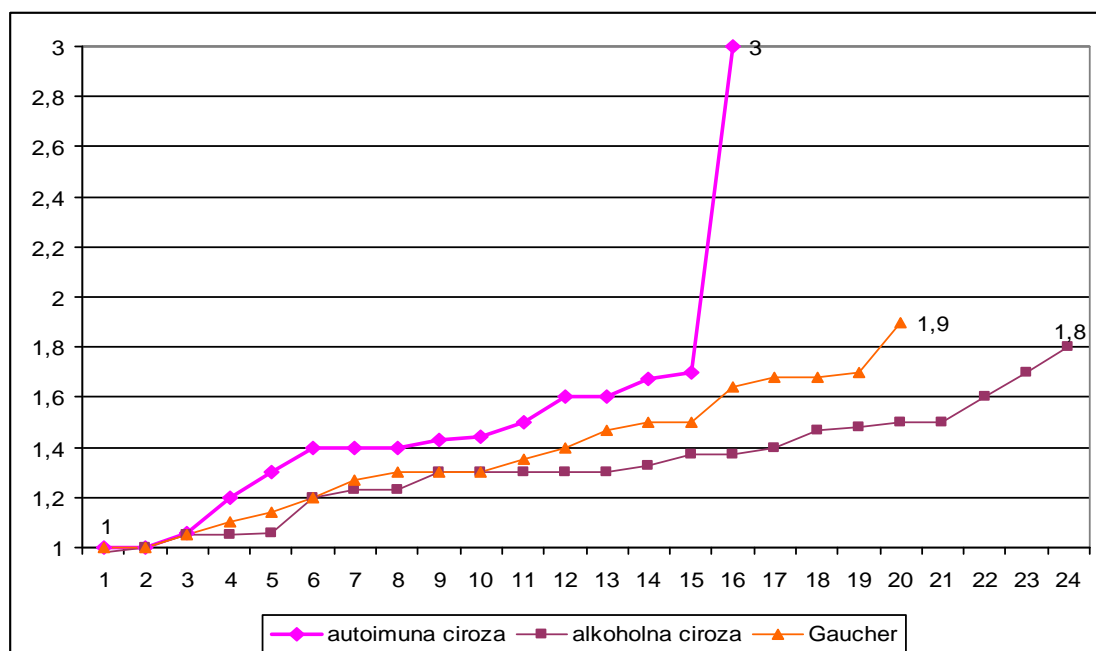
Promeri portne vene kod pacijenata sa cirozom jetre prikazani su u tabeli 15, grafikonu 9. Promeri portne vene kod pacijenata sa Gaucher-ovom boleš u prikazani u tabeli 16 i grafikonu 11.

pacijent		promer portne vene (cm)	Dg
1.	J.V.	3	ciroza autoimune etiologije
2.	T.P.	1,06	alkoholna ciroza
3.	P.S.	1,37	alkoholna ciroza
4.	J.B.	1,44	ciroza autoimune etiologije
5.	M.J.	1,6	ciroza autoimune etiologije
6.	R.B.	1,05	alkoholna ciroza
7.	V.L.	1,3	ciroza autoimune etiologije
8.	P.Z.	1,5	ciroza autoimune etiologije
9.	L.B.	1,37	alkoholna ciroza
10.	T.Z.	1,06	ciroza autoimune etiologije
11.	I.J.	1,7	ciroza autoimune etiologije
12.	K.Z.	1,67	ciroza autoimune etiologije
13.	Š.G.	0,98	alkoholna ciroza
14.	M.D	1,05	alkoholna ciroza
15.	R.Lj.	1,4	alkoholna ciroza
16.	N.S.	1,48	alkoholna ciroza
17.	M.M.	1,47	alkoholna ciroza
18.	N.A.	1,4	ciroza autoimune etiologije
19.	P.R.	1,43	ciroza autoimune etiologije
20.	M.B.	1,3	alkoholna ciroza
21.	R.S.	1,3	alkoholna ciroza
22.	D.T.	1,23	alkoholna ciroza
23.	H.D.	1,23	alkoholna ciroza
24.	M.J.	1,6	alkoholna ciroza
25.	Ž.Š.	1,2	ciroza autoimune etiologije
26.	M.Z.	1,3	alkoholna ciroza
27.	P.Lj.	1,4	ciroza autoimune etiologije
28.	Dž.S.	1,3	alkoholna ciroza
29.	V.R.	1,5	alkoholna ciroza
30.	Z.M.	1,8	alkoholna ciroza
31.	K.Lj.	1,4	ciroza autoimune etiologije
32.	Š.P.	1,33	alkoholna ciroza
33.	M.V.	1	ciroza autoimune etiologije
34.	M.V.	1,3	alkoholna ciroza
35.	P.N.	1	alkoholna ciroza
36.	M.D.	1,6	ciroza autoimune etiologije
37.	U.N.	1,7	alkoholna ciroza
38.	B.M.	1,2	alkoholna ciroza
39.	P.J.	1	ciroza autoimune etiologije
40.	S.V.	1,5	alkoholna ciroza

Tabela 15 - Promeri portne vene kod pacijenata sa cirozom jetre

pacijenti		portna vena, promer (cm)	Dg
1.	J.R.	1,27	M.Gaucher
2.	B.M.	1	M.Gaucher
3.	M.B.	1,4	M.Gaucher
4.	H.N.	1,64	M.Gaucher
5.	L.S.	1,1	M.Gaucher
6.	P.N.	1,9	M.Gaucher
7.	P.A.	1,3	M.Gaucher
8.	M.A.	1	M.Gaucher
9.	S.S.	1,7	M.Gaucher
10.	S.M.	1,5	M.Gaucher
11.	L.S.	1,14	M.Gaucher
12.	T.N.	1,3	M.Gaucher
13.	B.S.	1,47	M.Gaucher
14.	V.D.	1,2	M.Gaucher
15.	Dj.J.	1,05	M.Gaucher
16.	Z.R.	1,68	M.Gaucher
17.	T.J.	1,5	M.Gaucher
18.	Dj.S.	1,35	M.Gaucher
19.	V.M.	1,3	M.Gaucher
20.	Z.M.	1,68	M.Gaucher

Tabela 16 - Promeri portne vene (cm) kod pacijenata sa Gaucher-ovom boleš u



Grafikon 9 - Promeri portne vene (cm) kod svih ispitanika

Promer portne vene u grupama pacijenata

Prosečne vrednosti, medijana, minimalni i maksimalni promeri prikazani su u tabeli 17 i grafikonu 10.

Dg	broj pacijenata	Portna vena promer (cm)				
		srednja vrednost	SD	mediana	Najmanja vrednost	Najveća vrednost
ciroza autoimune etiologije	16	1,48	0,46	1,42	1,00	3,00
alkoholna ciroza	24	1,33	0,21	1,30	0,98	1,80
M.Gaucher	20	1,37	0,26	1,33	1,00	1,90

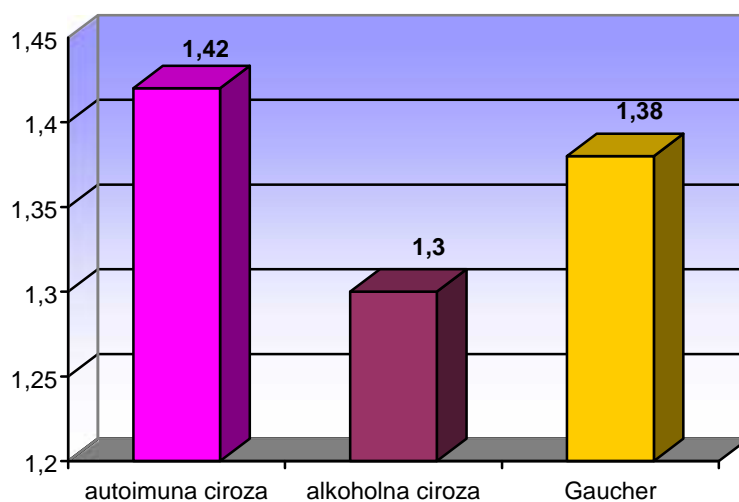


Tabela 17 i grafikon 10 – Promeri portne vene (medijana) u ispitivanim grupama

Jednofaktorska analiza varijanse ne pokazuje statistički značajne razlike u promerima portne vene među ispitivanim grupama, tabela 18 (ANOVA, $F = 1,217$, $p = 0,304$).

	suma kvadrata	dF	srednja vrednost kvadrata	F	p značajnost
između grupa	0,234	2	0,117	1,217	0,304
unutar grupa	5,491	57	0,096		
ukupno	5,726	59			

Tabela 18 – ANOVA: značajnost razlika u promerima portne vene između grupa

Površina popre nog preseka portne vene

Površine popre nog preseka portne vene kod pacijenata sa cirozom jetre prikazane su u tabeli 19, grafikonu 11. Površine popre nog preseka portne vene kod pacijenata sa Gaucher-ovom boleš u prikazane su u tabeli 20 i grafikonu 11.

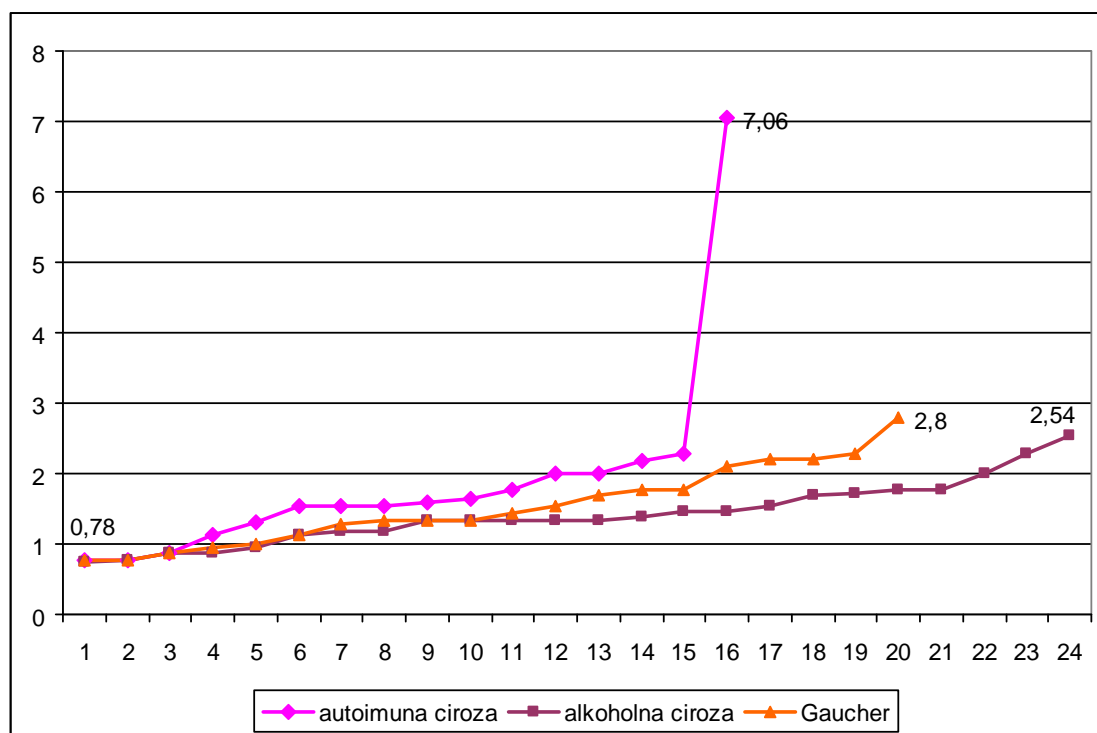
pacijent		popre ni presek portne vene (cm ²)	Dg
1.	J.V.	7,06	ciroza autoimune etiologije
2.	T.P.	0,96	alkoholna ciroza
3.	P.S.	1,47	alkoholna ciroza
4.	J.B.	1,63	ciroza autoimune etiologije
5.	M.J.	2	ciroza autoimune etiologije
6.	R.B.	0,86	alkoholna ciroza
7.	V.L.	1,32	ciroza autoimune etiologije
8.	P.Z.	1,76	ciroza autoimune etiologije
9.	L.B.	1,47	alkoholna ciroza
10.	T.Z.	0,88	ciroza autoimune etiologije
11.	I.J.	2,27	ciroza autoimune etiologije
12.	K.Z.	2,19	ciroza autoimune etiologije
13.	Š.G.	0,75	alkoholna ciroza
14.	M.D.	0,86	alkoholna ciroza
15.	R.Lj.	1,54	alkoholna ciroza
16.	N.S.	1,72	alkoholna ciroza
17.	M.M.	1,7	alkoholna ciroza
18.	N.A.	1,54	ciroza autoimune etiologije
19.	P.R.	1,6	ciroza autoimune etiologije
20.	M.B.	1,33	alkoholna ciroza
21.	R.S.	1,33	alkoholna ciroza
22.	D.T.	1,19	alkoholna ciroza
23.	H.D.	1,19	alkoholna ciroza
24.	M.J.	2	alkoholna ciroza
25.	Ž.Š.	1,13	ciroza autoimune etiologije
26.	M.Z.	1,33	alkoholna ciroza
27.	P.Lj.	1,54	ciroza autoimune etiologije
28.	Dž.S.	1,33	alkoholna ciroza
29.	V.R.	1,76	alkoholna ciroza
30.	Z.M.	2,54	alkoholna ciroza
31.	K.Lj.	1,54	ciroza autoimune etiologije
32.	Š.P.	1,39	alkoholna ciroza

33.	M.V.	0,78	ciroza autoimune etiologije
34.	M.V.	1,33	alkoholna ciroza
35.	P.N.	0,78	alkoholna ciroza
36.	M.D.	2	ciroza autoimune etiologije
37.	U.N.	2,27	alkoholna ciroza
38.	B.M.	1,13	alkoholna ciroza
39.	P.J.	0,78	ciroza autoimune etiologije
40.	S.V.	1,76	alkoholna ciroza

Tabela 19 - Popre ni preseci portne vene kod pacijenata sa cirozom jetre

pacijenti		popre ni presek portne vene (cm ²)	Dg
1.	J.R.	1,27	M.Gaucher
2.	B.M.	0,78	M.Gaucher
3.	M.B.	1,53	M.Gaucher
4.	H.N.	2,11	M.Gaucher
5.	L.S.	0,95	M.Gaucher
6.	P.N.	2,8	M.Gaucher
7.	P.A.	1,33	M.Gaucher
8.	M.A.	0,78	M.Gaucher
9.	S.S.	2,27	M.Gaucher
10.	S.M.	1,77	M.Gaucher
11.	L.S.	1	M.Gaucher
12.	T.N.	1,33	M.Gaucher
13.	B.S.	1,69	M.Gaucher
14.	V.D.	1,13	M.Gaucher
15.	Dj.J.	0,86	M.Gaucher
16.	Z.R.	2,2	M.Gaucher
17.	T.J.	1,77	M.Gaucher
18.	Dj.S.	1,43	M.Gaucher
19.	V.M.	1,33	M.Gaucher
20.	Z.M.	2,2	M.Gaucher

Tabela 20 - Popre ni preseci portne vene (cm²) kod pacijenata sa Gaucher-ovom boleš u



Grafikon 11 - Popre ni preseki portne vene (cm²) kod svih ispitanika

Površina popre nog preseka portne vene u ispitivanim grupama

Pore enje površine popre nog preseka portne vene u ispitivanim grupama prikazano je u tabeli 21 i grafikonu 12 .

Dg	broj pacijenata	Popre ni presek portne vene (cm ²)				
		srednja vrednost	SD	mediana	Najmanja vrednost	Najve a vrednost
ciroza autoimune etiologije	16	1,88	1,46	1,57	0,78	7,06
alkoholna ciroza	24	1,42	0,45	1,33	0,75	2,54
M.Gaucher	20	1,53	0,57	1,38	0,78	2,80

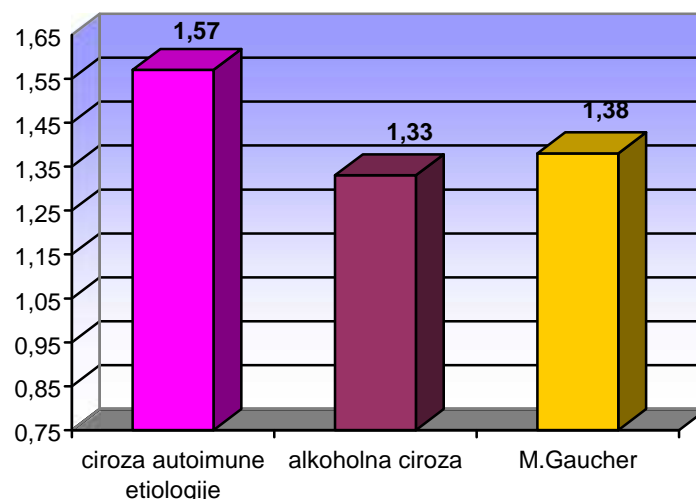


Tabela 21 i grafikon 12 – Površine popre nih preseka portne vene (mediana) u ispitivanim grupama

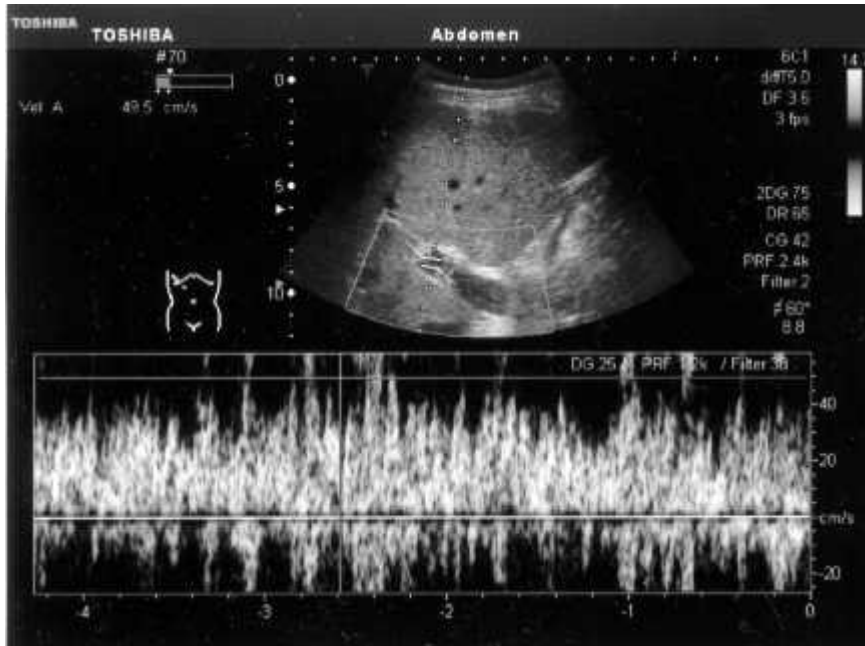
Jednofaktorska analiza varijanse ne pokazuje statistički značajne razlike u površinama popre nih preseka portne vene između grupa (ANOVA, $F = 1,406$, $p = 0,254$), tabela 22.

	suma kvadrata	dF	srednja vrednost kvadrata	F	p značajnost
između grupa	2,104	2	1,052	1,406	0,254
unutar grupa	42,652	57	0,748		
ukupno	44,756	59			

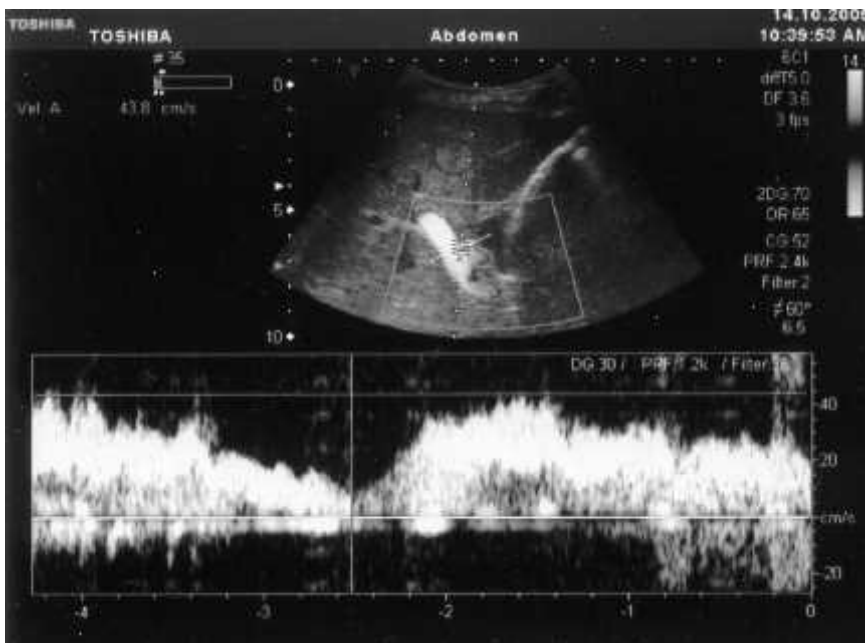
Tabela 22 – ANOVA: značajnost razlika u površinama popre nih preseka portne vene između grupa

Brzina protoka u portnoj veni u cirozi jetre – Doppler ultrasonografija

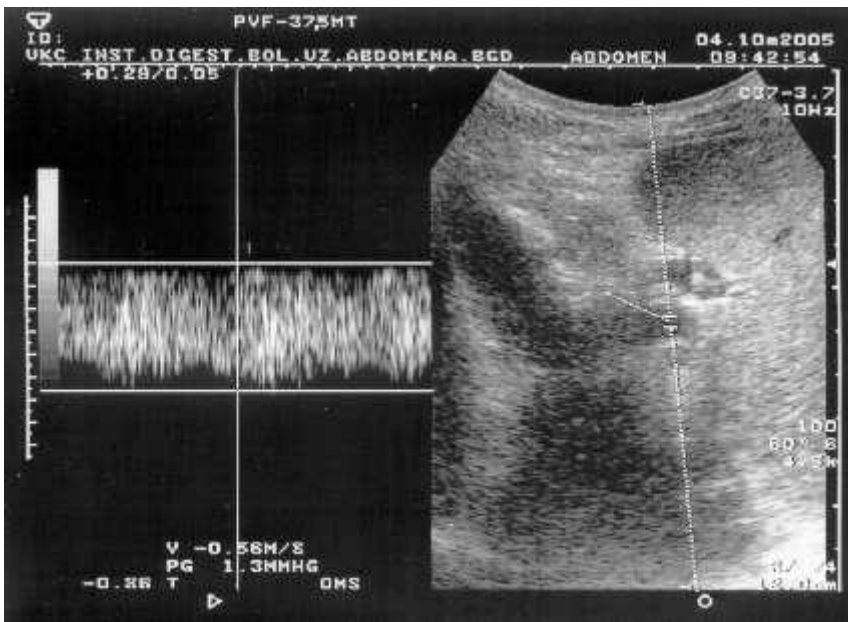
Protok u portnoj veni je bio varijabilan, hiperkinetski ili turbulentan, (slike 45-47), a u nekim slučajevima hipokinetski (slika 48).



Slika 21 - Doppler ultrasonografija:
hiperkinetski **turbulentan** protok u dilatiranoj portnoj veni



Slika 22 - Doppler ultrasonografija:
hiperkinetski fazi an protok u portnoj veni



Slika 23 - Doppler ultrasonografija:
hiperkinetski fazi an protok u portnoj veni

Maksimalna brzina protoka u portnoj veni - Doppler

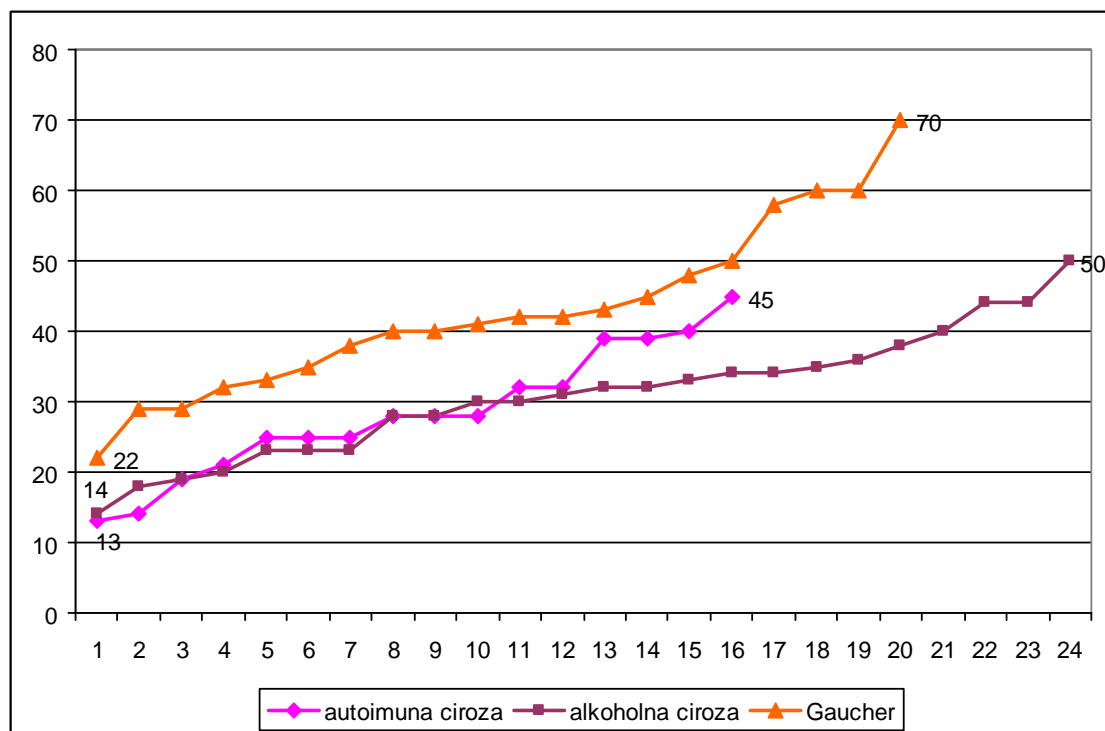
Maksimalne brzine protoka u portnoj veni kod pacijenata sa cirozom jetre prikazane su u tabeli 23 i grafikonu 13. Kod pacijenata sa Gaucher-ovom bolešću maksimalne brzine prikazane su u tabeli 24 i grafikonu 13.

pacijent		maksimalna brzina protoka u portnoj veni (cm/sec)	Dg
1.	J.V.	45	ciroza autoimune etiologije
2.	T.P.	33	alkoholna ciroza
3.	P.S.	30	alkoholna ciroza
4.	J.B.	40	ciroza autoimune etiologije
5.	M.J.	28	ciroza autoimune etiologije
6.	R.B.	23	alkoholna ciroza
7.	V.L.	21	ciroza autoimune etiologije
8.	P.Z.	25	ciroza autoimune etiologije
9.	L.B.	28	alkoholna ciroza
10.	T.Z.	28	ciroza autoimune etiologije
11.	I.J.	32	ciroza autoimune etiologije
12.	K.Z.	14	ciroza autoimune etiologije
13.	Š.G.	44	alkoholna ciroza
14.	M.D.	31	alkoholna ciroza
15.	R.Lj.	28	alkoholna ciroza
16.	N.S.	44	alkoholna ciroza
17.	M.M.	23	alkoholna ciroza
18.	N.A.	39	ciroza autoimune etiologije
19.	P.R.	32	ciroza autoimune etiologije
20.	M.B.	18	alkoholna ciroza
21.	R.S.	23	alkoholna ciroza
22.	D.T.	50	alkoholna ciroza
23.	H.D.	30	alkoholna ciroza
24.	M.J.	34	alkoholna ciroza
25.	Ž.Š.	25	ciroza autoimune etiologije
26.	M.Z.	32	alkoholna ciroza
27.	P.Lj.	19	ciroza autoimune etiologije
28.	Dž.S.	38	alkoholna ciroza
29.	V.R.	19	alkoholna ciroza
30.	Z.M.	14	alkoholna ciroza
31.	K.Lj.	28	ciroza autoimune etiologije
32.	Š.P.	36	alkoholna ciroza
33.	M.V.	13	ciroza autoimune etiologije
34.	M.V.	20	alkoholna ciroza
35.	P.N.	35	alkoholna ciroza
36.	M.D.	25	ciroza autoimune etiologije
37.	U.N.	32	alkoholna ciroza
38.	B.M.	40	alkoholna ciroza
39.	P.J.	39	ciroza autoimune etiologije
40.	S.V.	34	alkoholna ciroza

Tabela 23 – Maksimalne brzine protoka u portnoj veni kod pacijenata sa cirozom jetre

pacijenti		maksimalna brzina protoka u portnoj veni (cm/sec)	Dg
1.	J.R.	58	M.Gaucher
2.	B.M.	43	M.Gaucher
3.	M.B.	29	M.Gaucher
4.	H.N.	22	M.Gaucher
5.	L.S.	35	M.Gaucher
6.	P.N.	45	M.Gaucher
7.	P.A.	60	M.Gaucher
8.	M.A.	48	M.Gaucher
9.	S.S.	40	M.Gaucher
10.	S.M.	41	M.Gaucher
11.	L.S.	38	M.Gaucher
12.	T.N.	60	M.Gaucher
13.	B.S.	70	M.Gaucher
14.	V.D.	50	M.Gaucher
15.	Dj.J.	32	M.Gaucher
16.	Z.R.	29	M.Gaucher
17.	T.J.	42	M.Gaucher
18.	Dj.S.	33	M.Gaucher
19.	V.M.	42	M.Gaucher
20.	Z.M.	40	M.Gaucher

Tabela 24 – Maksimalne brzine protoka u portnoj veni (cm/sec) kod pacijenata sa Gaucher-ovom boleš u



Grafikon 13 – Maksimalne brzine protoka u portnoj veni (cm/sec) kod svih ispitanika

Maksimalna brzina protoka u portnoj veni u ispitivanim grupama

Najve e brzine su izmerene u grupi sa Gaucher-ovom boleš u (tab. 25 i graf. 14).

Dg	broj pacijenata	Maksimalna brzina u portnoj veni (cm/sec)				
		srednja vrednost	SD	mediana	najmanja vrednost	najve a vrednost
ciroza autoimune etiologije	16	28,31	9,25	28,00	13,00	45,00
alkoholna ciroza	24	30,79	8,91	31,50	14,00	50,00
M.Gaucher	20	42,85	12,09	41,50	22,00	70,00

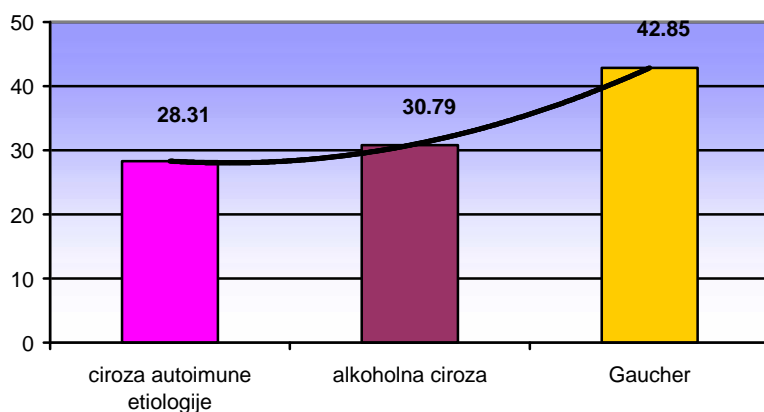


Tabela 25 i grafikon 14 – Maksimalne brzine u portnoj veni (srednja vrednost) u ispitivanim grupama

Jednofaktorska analiza varijanse i multipla pore enja izme u grupa pokazuju statisti ki visoko zna ajne razlike u maksimalnim brzinama u portnoj veni, tabele 26 i 27 (ANOVA, $F = 11,277$ $p = 0,000$).

	suma kvadrata	dF	srednja vrednost kvadrata	F	p zna ajnost
izme u grupa	2329,704	2	1164,852	11,277	0,000
unutar grupa	5887,946	57	103,297		
ukupno	8217,650	59			

Tabela 26 – ANOVA: zna ajnost razlika u maksimalnim brzinama u portnoj veni izme u grupa

Dg	Dg	razlika izme u srednjih vrednosti	zna ajnost razlike
ciroza autoimune etiologije	alkoholna ciroza	-2,4792	0,453
	M.Gaucher	-14,5375	0,000
alkoholna ciroza	ciroza autoimune etiologije	2,4792	0,453
	M.Gaucher	-12,0583	0,000
M.Gaucher	ciroza autoimune etiologije	14,5375	0,000
	alkoholna ciroza	12,0583	0,000

Tabela 27 – Multipla pore enja maksimalnih brzina u portnoj veni izme u grupa

Srednja brzina protoka u portnoj veni

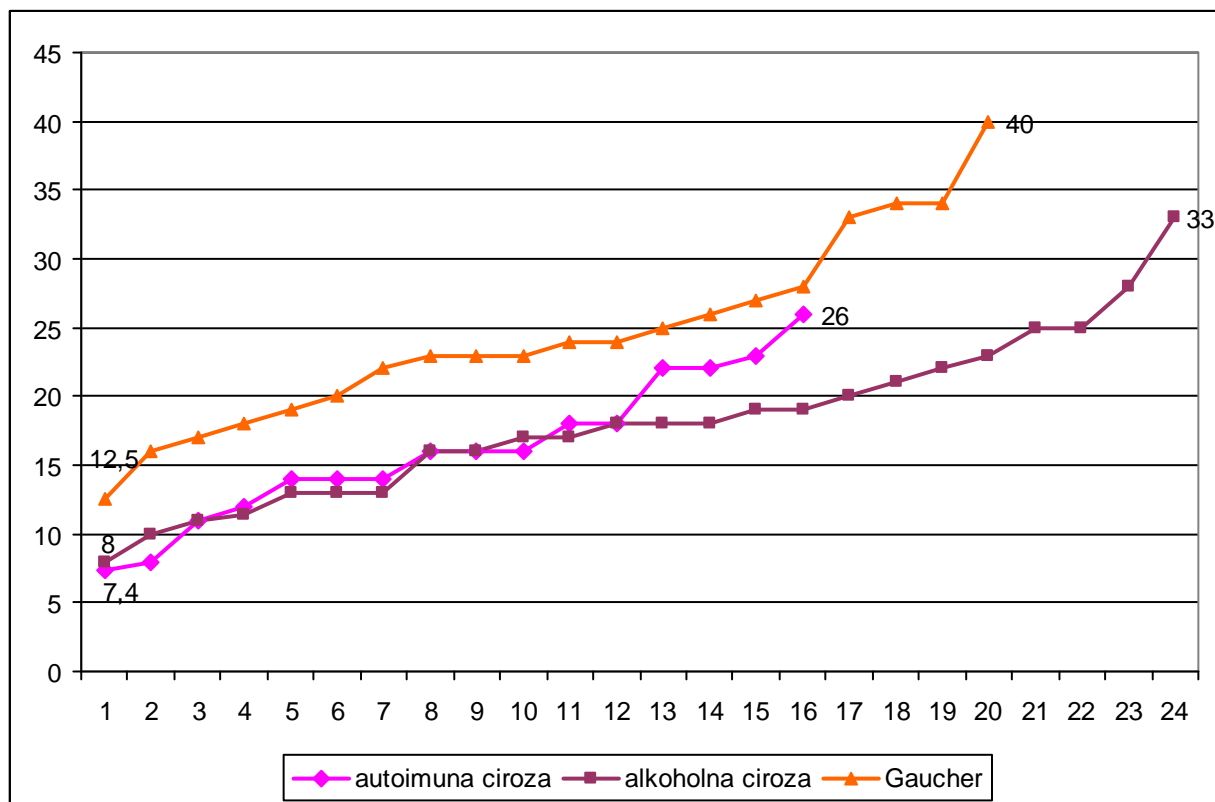
Srednje brzine protoka u portnoj veni kod pacijenata sa cirozom jetre, izmerene Doppler ultrasonografijom, prikazane su u tabeli 28 i grafikonu 15. Za pacijente sa M.Gaucher-ovom boleš u, srednje brzine prikazane su u tabeli 29 i grafikonu 15.

pacijent		srednja brzina protoka u portnoj veni (cm/sec)	Dg
1.	J.V.	26	ciroza autoimune etiologije
2.	T.P.	33	alkoholna ciroza
3.	P.S.	17	alkoholna ciroza
4.	J.B.	23	ciroza autoimune etiologije
5.	M.J.	16	ciroza autoimune etiologije
6.	R.B.	13	alkoholna ciroza
7.	V.L.	12	ciroza autoimune etiologije
8.	P.Z.	14	ciroza autoimune etiologije
9.	L.B.	16	alkoholna ciroza
10.	T.Z.	16	ciroza autoimune etiologije
11.	I.J.	18	ciroza autoimune etiologije
12.	K.Z.	8	ciroza autoimune etiologije
13.	Š.G.	25	alkoholna ciroza
14.	M.D	18	alkoholna ciroza
15.	R.Lj.	16	alkoholna ciroza
16.	N.S.	25	alkoholna ciroza
17.	M.M.	13	alkoholna ciroza
18.	N.A.	22	ciroza autoimune etiologije
19.	P.R.	18	ciroza autoimune etiologije
20.	M.B.	10	alkoholna ciroza
21.	R.S.	13	alkoholna ciroza
22.	D.T.	28	alkoholna ciroza
23.	H.D.	17	alkoholna ciroza
24.	M.J.	19	alkoholna ciroza
25.	Ž.Š.	14	ciroza autoimune etiologije
26.	M.Z.	18	alkoholna ciroza
27.	P.Lj.	11	ciroza autoimune etiologije
28.	Dž.S.	22	alkoholna ciroza
29.	V.R.	11	alkoholna ciroza
30.	Z.M.	8	alkoholna ciroza
31.	K.Lj.	16	ciroza autoimune etiologije
32.	Š.P.	21	alkoholna ciroza
33.	M.V.	7,4	ciroza autoimune etiologije
34.	M.V.	11,4	alkoholna ciroza
35.	P.N.	20	alkoholna ciroza
36.	M.D.	14	ciroza autoimune etiologije
37.	U.N.	18	alkoholna ciroza
38.	B.M.	23	alkoholna ciroza
39.	P.J.	22	ciroza autoimune etiologije
40.	S.V.	19	alkoholna ciroza

Tabela 28 – Maksimalna brzina protoka u portnoj veni kod pacijenata sa cirozom jetre

pacijenti		srednja brzina protoka u portnoj veni (cm/sec)	Dg
1.	J.R.	33	M.Gaucher
2.	B.M.	25	M.Gaucher
3.	M.B.	17	M.Gaucher
4.	H.N.	12,5	M.Gaucher
5.	L.S.	20	M.Gaucher
6.	P.N.	26	M.Gaucher
7.	P.A.	34	M.Gaucher
8.	M.A.	27	M.Gaucher
9.	S.S.	23	M.Gaucher
10.	S.M.	23	M.Gaucher
11.	L.S.	22	M.Gaucher
12.	T.N.	34	M.Gaucher
13.	B.S.	40	M.Gaucher
14.	V.D.	28	M.Gaucher
15.	Dj.J.	18	M.Gaucher
16.	Z.R.	16	M.Gaucher
17.	T.J.	24	M.Gaucher
18.	Dj.S.	19	M.Gaucher
19.	V.M.	24	M.Gaucher
20.	Z.M.	23	M.Gaucher

Tabela 29 – Srednje brzine protoka u portnoj veni (cm/sec) kod pacijenata sa Gaucher-ovom boleš u



Grafikon 15 – Srednje brzine protoka u portnoj veni (cm/sec) kod svih ispitanika

Srednja brzina protoka u portnoj veni u ispitivanim grupama

Najve e srednje brzine su izmerene u grupi sa Gaucher-ovom boleš u (tabela 30 i grafikon 16).

Dg	broj pacijenata	Srednja brzina u portnoj veni (cm/sec)				
		srednja vrednost	SD	mediana	najmanja vrednost	najve a vrednost
ciroza autoimune etiologije	16	16,09	5,29	16,00	7,40	26,00
alkoholna ciroza	24	18,10	5,97	18,00	8,00	33,00
M.Gaucher	20	24,43	6,85	23,50	12,50	40,00

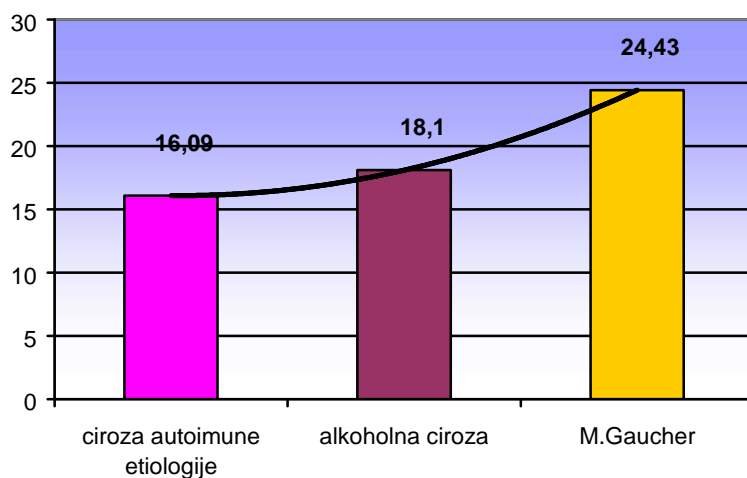


Tabela 30 i grafikon 16 – Srednje brzine u portnoj veni u ispitivanim grupama (prosek)

Jednofaktorska analiza varijanse i multipla pore enja izme u grupa pokazuju statisti ki visoko zna ajne razlike u srednjim brzinama u portnoj veni, tabele 31 i 32 (ANOVA, $F = 9,577$, $p = 0,000$ i $p = 0,001$).

	suma kvadrata	dF	srednja vrednost kvadrata	F	p zna ajnost
izme u grupa	716,707	2	358,353	9,577	0,000
unutar grupa	2132,795	57	37,417		
ukupno	2849,502	59			

Tabela 31 – ANOVA: zna ajnost razlika u srednjim brzinama u portnoj veni izme u grupa

Dg	Dg	razlika izme u srednjih vrednosti	zna ajnost razlike
ciroza autoimune etiologije	alkoholna ciroza	-2,0125	0,312
	M.Gaucher	-8,3375	0,000
alkoholna ciroza	ciroza autoimune etiologije	2,0125	0,312
	M.Gaucher	-6,3250	0,001
M.Gaucher	ciroza autoimune etiologije	8,3375	0,000
	alkoholna ciroza	6,3250	0,001

Tabela 32 – Multipla pore enja srednjih brzina u portnoj veni izme u grupa

Zapreminski protok u portnoj veni (FV)

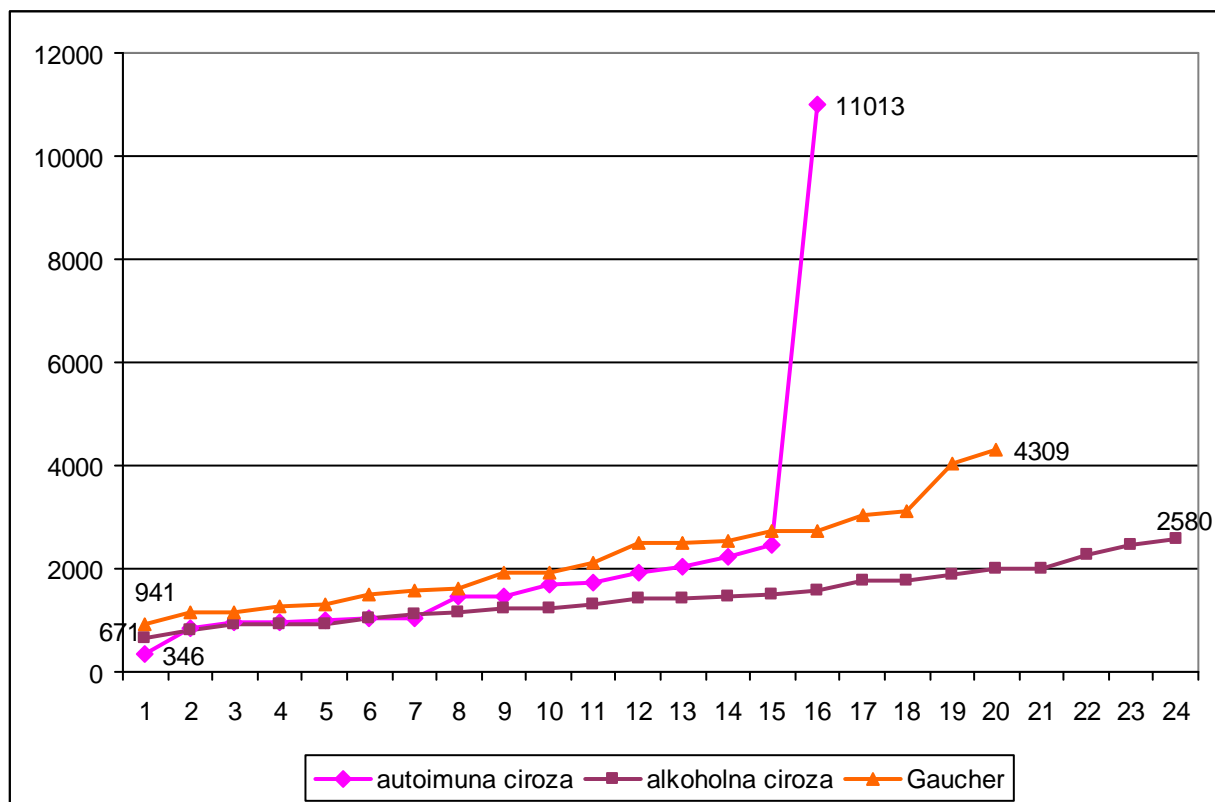
Vrednosti zapreminskog protoka u portnoj veni kod pacijenata sa cirozom jetre prikazane su u tabeli 33, grafikonu 17. Postoje velike varijacije od 346 - 11013 mL/min. Zapreminski protoci u Gaucher-ovoj bolesti prikazani su u tabeli 34 i grafikonu 17.

pacijent		zapreminski protok u portnoj veni (mL/min)	Dg
1.	J.V.	11013	ciroza autoimune etiologije
2.	T.P.	1901	alkoholna ciroza
3.	P.S.	1499	alkoholna ciroza
4.	J.B.	2249	ciroza autoimune etiologije
5.	M.J.	1920	ciroza autoimune etiologije
6.	R.B.	671	alkoholna ciroza
7.	V.L.	950	ciroza autoimune etiologije
8.	P.Z.	1478	ciroza autoimune etiologije
9.	L.B.	1411	alkoholna ciroza
10.	T.Z.	845	ciroza autoimune etiologije
11.	I.J.	2452	ciroza autoimune etiologije
12.	K.Z.	1051	ciroza autoimune etiologije
13.	Š.G.	1125	alkoholna ciroza
14.	M.D.	929	alkoholna ciroza
15.	R.Lj.	1478	alkoholna ciroza
16.	N.S.	2580	alkoholna ciroza
17.	M.M.	1326	alkoholna ciroza
18.	N.A.	2033	ciroza autoimune etiologije
19.	P.R.	1728	ciroza autoimune etiologije
20.	M.B.	798	alkoholna ciroza
21.	R.S.	1037	alkoholna ciroza
22.	D.T.	1999	alkoholna ciroza
23.	H.D.	1214	alkoholna ciroza
24.	M.J.	2280	alkoholna ciroza
25.	Ž.Š.	949	ciroza autoimune etiologije
26.	M.Z.	1436	alkoholna ciroza
27.	P.Lj.	1016	ciroza autoimune etiologije
28.	Dž.S.	1756	alkoholna ciroza
29.	V.R.	1162	alkoholna ciroza
30.	Z.M.	1219	alkoholna ciroza
31.	K.Lj.	1478	ciroza autoimune etiologije
32.	Š.P.	1751	alkoholna ciroza
33.	M.V.	346	ciroza autoimune etiologije
34.	M.V.	910	alkoholna ciroza
35.	P.N.	936	alkoholna ciroza
36.	M.D.	1680	ciroza autoimune etiologije
37.	U.N.	2452	alkoholna ciroza
38.	B.M.	1559	alkoholna ciroza
39.	P.J.	1040	ciroza autoimune etiologije
40.	S.V.	2006	alkoholna ciroza

Tabela 33 – Zapreminski protok u portnoj veni kod pacijenata sa cirozom jetre

pacijenti		zapreminski protok u portnoj veni (mL/min)	Dg
1.	J.R.	2519	M.Gaucher
2.	B.M.	1170	M.Gaucher
3.	M.B.	1517	M.Gaucher
4.	H.N.	1588	M.Gaucher
5.	L.S.	1140	M.Gaucher
6.	P.N.	4309	M.Gaucher
7.	P.A.	2713	M.Gaucher
8.	M.A.	1264	M.Gaucher
9.	S.S.	3133	M.Gaucher
10.	S.M.	2482	M.Gaucher
11.	L.S.	1299	M.Gaucher
12.	T.N.	2713	M.Gaucher
13.	B.S.	4056	M.Gaucher
14.	V.D.	1932	M.Gaucher
15.	Dj.J.	941	M.Gaucher
16.	Z.R.	2112	M.Gaucher
17.	T.J.	2543	M.Gaucher
18.	Dj.S.	1614	M.Gaucher
19.	V.M.	1915	M.Gaucher
20.	Z.M.	3036	M.Gaucher

Tabela 34 – Zapreminski protok u portnoj veni (mL/min) kod pacijenata sa Gaucher-ovom boleš u



Grafikon 17 – Zapreminski protok u portnoj veni (mL/min) kod svih ispitanika

Zapreminski protok u portnoj veni u ispitivanim grupama

Poreenje zapreminskih protoka (FV) portne vene prikazano je u tabeli 35 i grafikonu 18. Najve i zapreminski protoci su bili u grupi sa Gaucher-ovom boleš u.

Dg	broj pacijenata	Zapreminski protok portne vene (mL/min)				
		srednja vrednost	SD	mediana	najmanja vrednost	najve a vrednost
ciroza autoimune etiologije	16	2014,25	2467,03	1478,00	346,00	11013,00
alkoholna ciroza	24	1476,46	523,81	1423,50	671,00	2580,00
M.Gaucher	20	2199,80	948,41	2022,00	941,00	4309,00

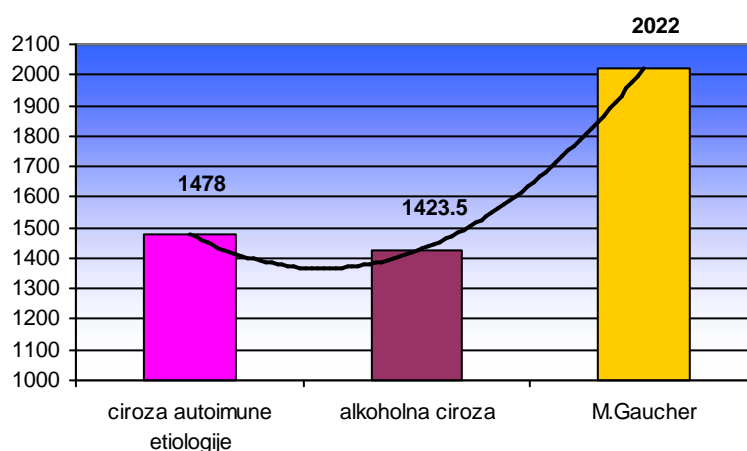


Tabela 35 i grafikon 18 – Zapreminski protok u portnoj veni (mediana) u ispitivanim grupama

Kruskal-Wallis-ov test je pokazao statisti ki zna ajne razlike u zapreminskim protocima u portnoj veni izme u ispitivanih grupa ($\chi^2 = 8,637$, $p < 0,05$), tabele 36 i 37.

FV portne vene (mL/min)	Dg	N	srednji rang
	ciroza autoimune etiologije	16	26,47
	alkoholna ciroza	24	25,40
	M.Gaucher	20	39,85

FV portne vene	
χ^2	8,637
df	2
zna ajnost p	0,013

Tabele 36 i 37 – Kruskal-Wallis-ov test: uporeenje FV portne vene izme u ispitivanih grupa

Mann-Whitney test nije pokazao statistički značajne razlike u zapreminskim protocima izme u autoimune i alkoholne ciroze ($U = 188,5$ $p > 0,05$), tabele 38 i 39.

	Dg	N	srednji rang	suma rangova
FV portne vene (mL/min)	ciroza autoimune etiologije	16	20,72	331,50
	alkoholna ciroza	24	20,35	388,50
	ukupno	40		
	FV portne vene			
	Mann Whitney U	188,500		
	Z	- 0,097		
	značajnost p	0,923		

Tabele 38 i 39 – Mann-Whitney test: upoređenje FV portne vene izme u dve grupe: autoimune i alkoholne ciroze

Mann-Whitney test je pokazao statistički značajne razlike u FV portne vene izme u autoimune bolesti jetre i Gaucher-ove bolesti ($U=92,00$ $p=0,030$), tabele 40 i 41.

	Dg	N	srednji rang	suma rangova
FV portne vene (mL/min)	ciroza autoimune etiologije	16	14,25	228,00
	M.Gaucher	20	21,90	438,00
	ukupno	36		
	FV portne vene			
	Mann Whitney U test	92,000		
	Z	- 2,165		
	značajnost p	0,030		

Tabele 40 i 41 – Mann-Whitney test: upoređenje FV portne vene izme u dve grupe: autoimune bolesti jetre i Gaucher-ove bolesti

Mann-Whitney test je pokazao visoko statistički značajne razlike u FV između alkoholne ciroze i Gaucher-ove bolesti ($U = 121,000$, $p = 0,005$), tabele 42 i 43.

	Dg	N	srednji rang	suma rangova
FV portne vene (mL/min)	alkoholna ciroza	24	17,54	421,00
	M.Gaucher	20	28,45	569,00
	ukupno	44		
	FV portne vene			
	Mann Whitney U test	121,000		
	Z	- 2,805		
	značajnost p	0,005		

Tabele 42 i 43 – Mann-Whitney test: upoređenje FV portne vene izme u dve grupe: alkoholne ciroze i Gaucher-ove bolesti

Veli ina slezine - ultrasonografija

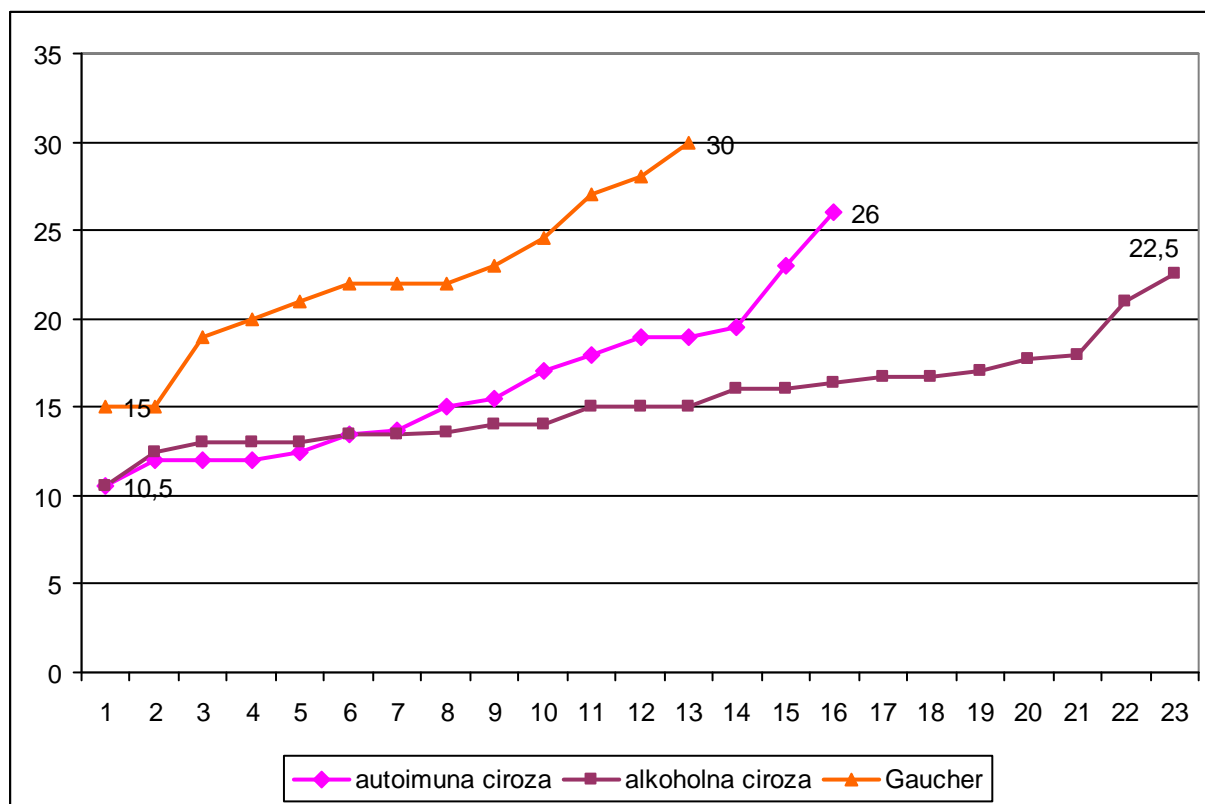
Uzdužni promer slezine kod 23 pacijenta sa cirozom je prikazana u tabeli 44 i grafikonu 19. Nalaz kod 13 pacijenata sa Gaucher-ovom boleš u prikazan je u tabeli 45 i grafikonu 19 (7 pacijenata je splenektomisano).

pacijent		Promeri slezine (cm)	Dg
1.	J.V.	26	ciroza autoimune etiologije
2.	T.P.	13,5	alkoholna ciroza
3.	P.S.	15	alkoholna ciroza
4.	J.B.	23	ciroza autoimune etiologije
5.	M.J.	10,5	ciroza autoimune etiologije
6.	R.B.	15	alkoholna ciroza
7.	V.L.	15,5	ciroza autoimune etiologije
8.	P.Z.	15	ciroza autoimune etiologije
9.	L.B.	13	alkoholna ciroza
10.	T.Z.	19,5	ciroza autoimune etiologije
11.	I.J.	12	ciroza autoimune etiologije
12.	K.Z.	19	ciroza autoimune etiologije
13.	Š.G.	16,7	alkoholna ciroza
14.	M.D	12,5	alkoholna ciroza
15.	R.Lj.	16	alkoholna ciroza
16.	N.S.	18	alkoholna ciroza
17.	M.M.	13,5	alkoholna ciroza
18.	N.A.	17	ciroza autoimune etiologije
19.	P.R.	13,5	ciroza autoimune etiologije
20.	M.B.	15	alkoholna ciroza
21.	R.S.	13,6	alkoholna ciroza
22.	D.T.	17,7	alkoholna ciroza
23.	H.D.	16	alkoholna ciroza
24.	M.J.		alkoholna ciroza
25.	Ž.Š.	12	ciroza autoimune etiologije
26.	M.Z.	16,4	alkoholna ciroza
27.	P.Lj.	12	ciroza autoimune etiologije
28.	Dž.S	22,5	alkoholna ciroza
29.	V.R.	14	alkoholna ciroza
30.	Z.M.	21	alkoholna ciroza
31.	K.Lj.	13,7	ciroza autoimune etiologije
32.	Š.P.	10,5	alkoholna ciroza
33.	M.V.	12,5	ciroza autoimune etiologije
34.	M.V.	14	alkoholna ciroza
35.	P.N.	16,7	alkoholna ciroza
36.	M.D.	18	ciroza autoimune etiologije
37.	U.N.	13	alkoholna ciroza
38.	B.M.	13	alkoholna ciroza
39.	P.J.	19	ciroza autoimune etiologije
40.	S.V.	17	alkoholna ciroza

Tabela 44 – Uzdužni promer slezine kod 23 pacijenta sa cirozom jetre

pacijenti		Dužina slezine (cm)	Dg
1.	J.R.		M.Gaucher
2.	B.M.		M.Gaucher
3.	M.B.		M.Gaucher
4.	H.N.	27	M.Gaucher
5.	L.S.		M.Gaucher
6.	P.N.	19	M.Gaucher
7.	P.A.		M.Gaucher
8.	M.A.		M.Gaucher
9.	S.S.	30	M.Gaucher
10.	S.M.	24,6	M.Gaucher
11.	L.S.	22	M.Gaucher
12.	T.N.	22	M.Gaucher
13.	B.S.	21	M.Gaucher
14.	V.D.	15	M.Gaucher
15.	Dj.J.	15	M.Gaucher
16.	Z.R.	28	M.Gaucher
17.	T.J.		M.Gaucher
18.	Dj.S.	20	M.Gaucher
19.	V.M.	23	M.Gaucher
20.	Z.M.	22	M.Gaucher

Tabela 45 – Uzdužni promer slezine (cm) kod 13 pacijenata sa Gaucher-ovom boleš u



Grafikon 19 – Uzdužni promer slezine (cm) kod svih ispitanika

Najveća srednja vrednost je u grupi sa Gaucher-ovom bolešću ($22,2 \pm 4,51\text{cm}$), dok su srednje vrednosti u druge dve grupe slične ($16,14 \pm 4,38\text{cm}$ i $15,37 \pm 2,75\text{cm}$). Najveću slezinu imao je pacijent sa Gaucher-ovom bolešću (30 cm), tabela 46 i grafikon 20.

Dg	broj pacijenata	Veličina slezine (cm)				
		srednja vrednost	SD	mediana	najmanja vrednost	najveća vrednost
ciroza autoimune etiologije	16	16,14	4,38	15,25	10,50	26,00
alkoholna ciroza	23	15,37	2,75	15,00	10,50	22,50
M.Gaucher	13	22,20	4,51	22,00	15,00	30,00

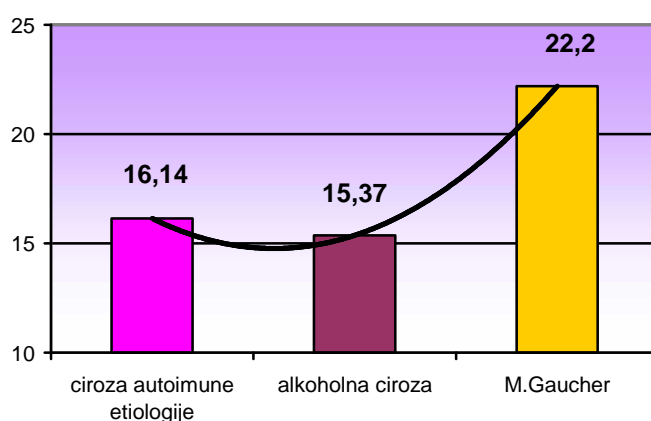


Tabela 46 i grafikon 20

Veličina slezine u ispitivanim grupama (srednja vrednost)

Jednofaktorska analiza varijanse i multipla poređenja između grupa pokazuju statistički značajno veće slezine kod pacijenata sa Gaucher-ovom bolešću, u odnosu na ostale grupe, tabele 47 i 48 (ANOVA, $F = 14,720$, $p = 0,000$).

	suma kvadrata	dF	srednja vrednost kvadrata	F	p značajnost
između grupa	419,066	2	209,533	14,720	0,000
unutar grupa	697,502	49	14,235		
ukupno	1116,568	51			

Tabela 47 – ANOVA: značajnost razlika u veličini slezine između ispitivanih grupa

Dg	Dg	razlika između srednjih vrednosti	značajnost razlike
ciroza autoimune etiologije	alkoholna ciroza	0,7636	0,537
	M.Gaucher	-6,0625	0,000
alkoholna ciroza	ciroza autoimune etiologije	-0,7636	0,537
	M.Gaucher	-6,8261	0,000
M.Gaucher	ciroza autoimune etiologije	6,0625	0,000
	alkoholna ciroza	6,8261	0,000

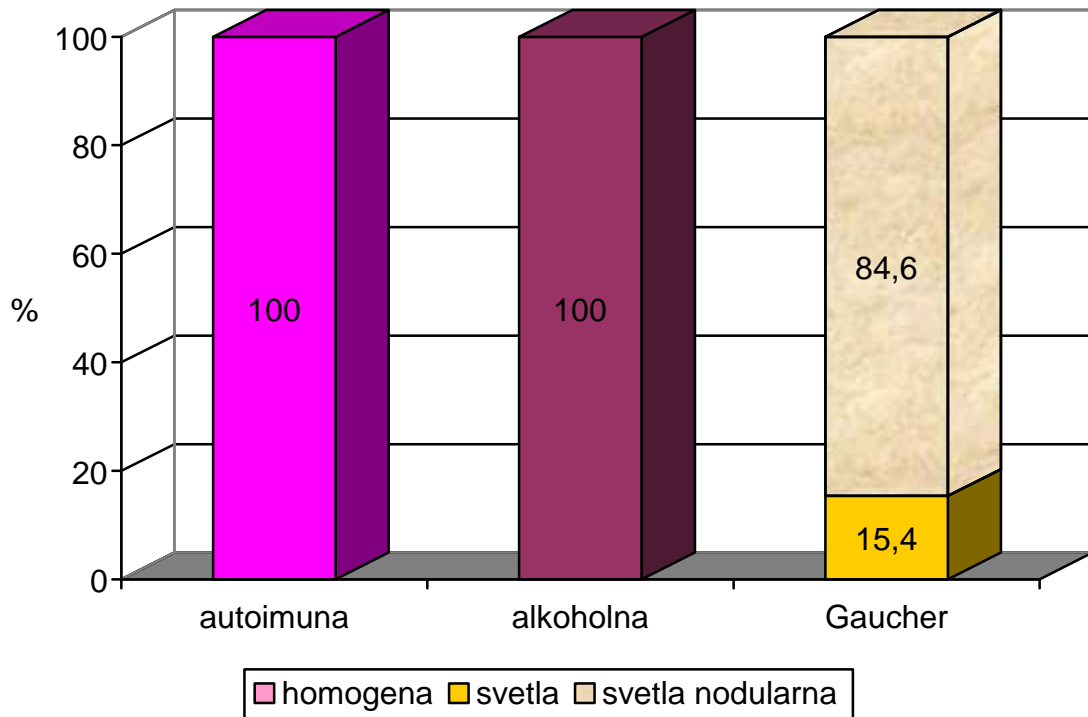
Tabela 48 – Multipla poređenja veličine slezine (srednje vrednosti) između grupa

Struktura slezine prikazana je u grafikonu 21.

Ciroza autoimune etiologije: 100% pacijenata sa homogenom slezinom

Alkoholna ciroza: 100% pacijenata sa homogenom slezinom

Gaucher-ova bolest: 84,6% pacijenata sa svetlom nodularnom slezinom
25,4% sa svetlom homogenom slezinom



Grafikon 21 - Struktura slezine u ispitivanim grupama

Promer slezinske vene - ultrasonografija

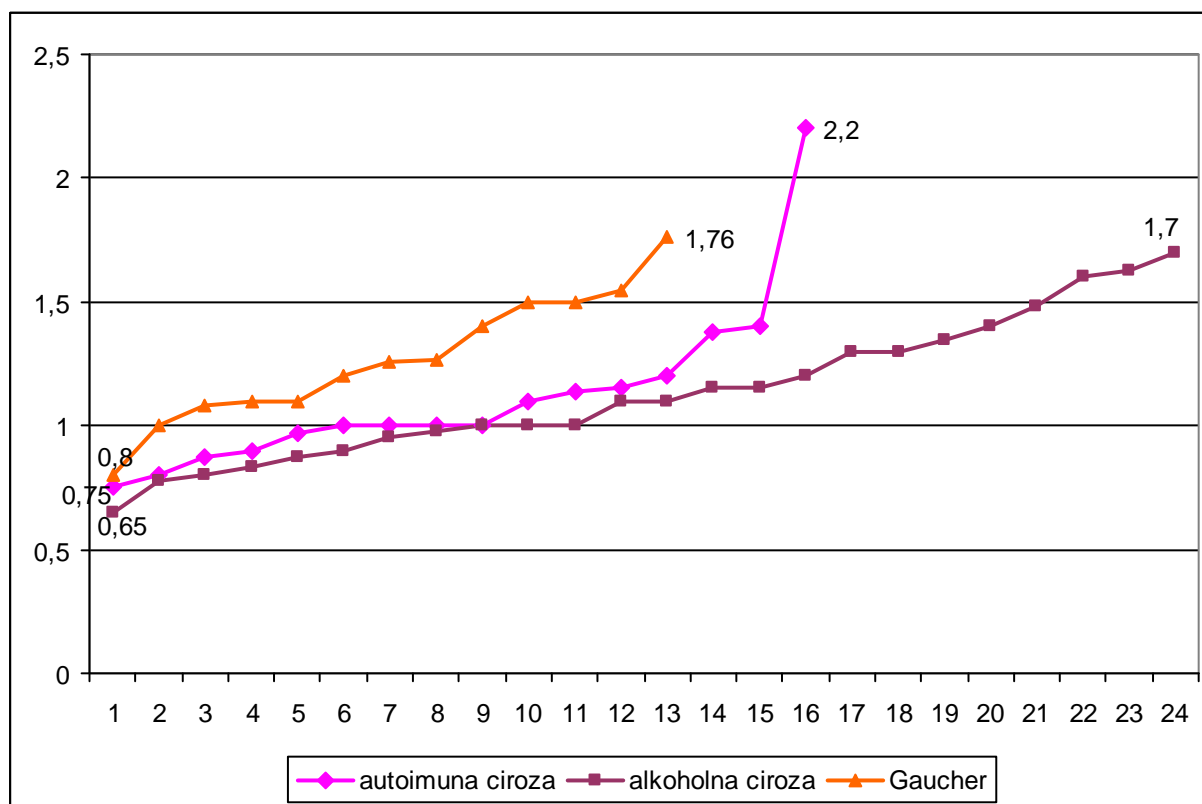
Promeri slezinske vene kod 24 pacijenta sa cirozom jetre prikazani su u tabeli 49 i grafikonu 22, a kod 13 pacijenata sa Gaucher-ovom boleš u u tabeli 50 i grafikonu 22.

pacijent		promer slezinske vene (cm)	Dg
1.	J.V.	2,2	ciroza autoimune etiologije
2.	T.P.	0,87	alkoholna ciroza
3.	P.S.	1,1	alkoholna ciroza
4.	J.B.	1	ciroza autoimune etiologije
5.	M.J.	0,75	ciroza autoimune etiologije
6.	R.B.	1,3	alkoholna ciroza
7.	V.L.	1	ciroza autoimune etiologije
8.	P.Z.	0,97	ciroza autoimune etiologije
9.	L.B.	1	alkoholna ciroza
10.	T.Z.	1	ciroza autoimune etiologije
11.	I.J.	0,87	ciroza autoimune etiologije
12.	K.Z.	1,38	ciroza autoimune etiologije
13.	Š.G.	0,95	alkoholna ciroza
14.	M.D	0,78	alkoholna ciroza
15.	R.Lj.	1,2	alkoholna ciroza
16.	N.S.	1,48	alkoholna ciroza
17.	M.M.	1,15	alkoholna ciroza
18.	N.A.	1	ciroza autoimune etiologije
19.	P.R.	1,14	ciroza autoimune etiologije
20.	M.B.	0,65	alkoholna ciroza
21.	R.S.	0,9	alkoholna ciroza
22.	D.T.	1,4	alkoholna ciroza
23.	H.D.	1,15	alkoholna ciroza
24.	M.J.	1,35	alkoholna ciroza
25.	Ž.Š.	0,9	ciroza autoimune etiologije
26.	M.Z.	1,3	alkoholna ciroza
27.	P.Lj.	1,1	ciroza autoimune etiologije
28.	Dž.S.	1,6	alkoholna ciroza
29.	V.R.	0,98	alkoholna ciroza
30.	Z.M.	1,63	alkoholna ciroza
31.	K.Lj.	1,15	ciroza autoimune etiologije
32.	Š.P.	0,83	alkoholna ciroza
33.	M.V.	0,8	ciroza autoimune etiologije
34.	M.V.	1	alkoholna ciroza
35.	P.N.	0,8	alkoholna ciroza
36.	M.D.	1,2	ciroza autoimune etiologije
37.	U.N.	1,1	alkoholna ciroza
38.	B.M.	1	alkoholna ciroza
39.	P.J.	1,4	ciroza autoimune etiologije
40.	S.V.	1,7	alkoholna ciroza

Tabela 49 - Promeri slezinske vene kod pacijenata sa cirozom jetre

pacijenti		Promer slezinske vene (cm)	Dg
1.	J.R.		M.Gaucher
2.	B.M.		M.Gaucher
3.	M.B.		M.Gaucher
4.	H.N.	27	M.Gaucher
5.	L.S.		M.Gaucher
6.	P.N.	19	M.Gaucher
7.	P.A.		M.Gaucher
8.	M.A.		M.Gaucher
9.	S.S.	30	M.Gaucher
10.	S.M.	24,6	M.Gaucher
11.	L.S.	22	M.Gaucher
12.	T.N.	22	M.Gaucher
13.	B.S.	21	M.Gaucher
14.	V.D.	15	M.Gaucher
15.	Dj.J.	15	M.Gaucher
16.	Z.R.	28	M.Gaucher
17.	T.J.		M.Gaucher
18.	Dj.S.	20	M.Gaucher
19.	V.M.	23	M.Gaucher
20.	Z.M.	22	M.Gaucher

Tabela 50 – Promer slezinske vene (cm) kod 13 pacijenata sa Gaucher-ovom boleš u



Grafikon 22 – Promer slezinske vene (cm) kod svih ispitanika

Pore enje promera slezinske vene prikazano je u tabeli 51, grafikonu 23. Najve a mediana je u grupi sa Gaucher-ovom boleš u (1,26), dok su mediane u grupama sa autoimunom i alkoholnom cirozom sli ne (1,0 i 1,1). Najširu slezinsku venu imao je pacijent sa Gaucher-ovom boleš u (2,2 cm), što odgovara najve oj slezini u ovoj grupi.

Dg	broj pacijenata	Promer slezinske vene (cm)				
		srednja vrednost	SD	mediana	najmanja vrednost	najve a vrednost
ciroza autoimune etiologije	16	1,12	0,34	1,00	0,75	2,20
alkoholna ciroza	24	1,13	0,29	1,10	0,65	1,70
M.Gaucher	13	1,27	0,26	1,26	0,80	1,76

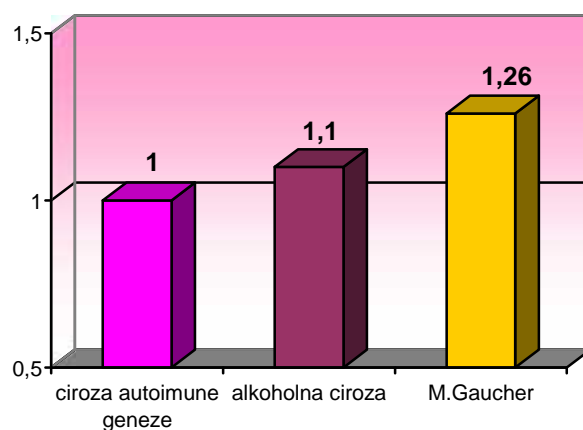


Tabela 51 i grafikon 23 – Promer slezinske vene u ispitivanim grupama (mediana)

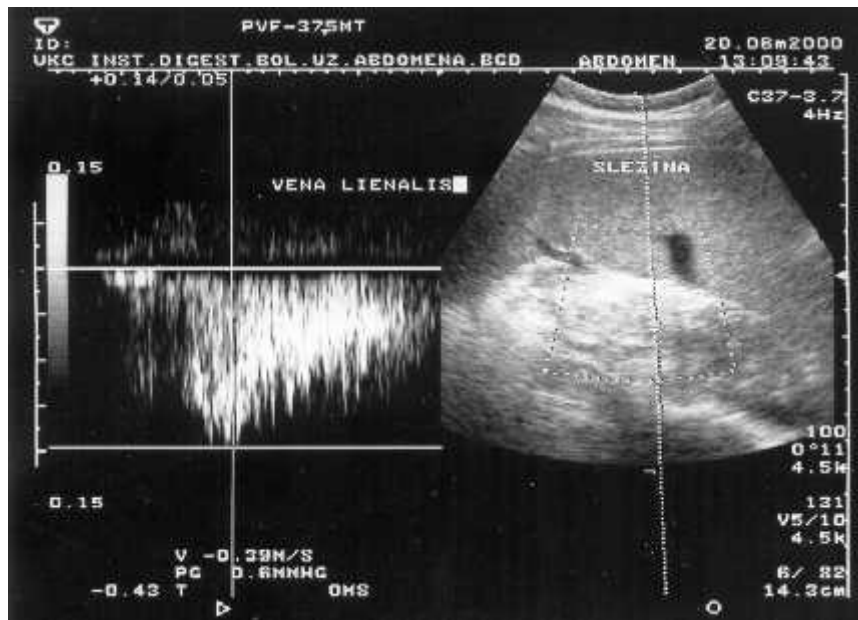
Jednofaktorska analiza varijanse ne pokazuje statisti ki zna ajno ve e promere slezinske vene kod pacijenata sa Gaucher-ovom boleš u, u odnosu na ostale grupe, tabela 52 (ANOVA, $F = 1,152$, $p = 0,324$).

	suma kvadrata	dF	srednja vrednost kvadrata	F	p zna ajnost
izme u grupa	0,206	2	0,103	1,152	0,324
unutar grupa	4,467	50	0,089		
ukupno	4,673	52			

Tabela 52 – ANOVA: zna ajnost razlika u promerima slezinske vene izme u ispitivanih grupa

Protok u slezinskoj veni u cirozi jetre – Doppler ultrasonografija

Protok u slezinskoj veni je bio fazi an u 30 od 40 pacijenata, slika 50.



Slika 24 - Doppler ultrasonografija:
fazi an protok u slezinskoj veni $V_{max} = 0.39$

Maksimalna brzina protoka u slezinskoj veni – Doppler ultrasonografija

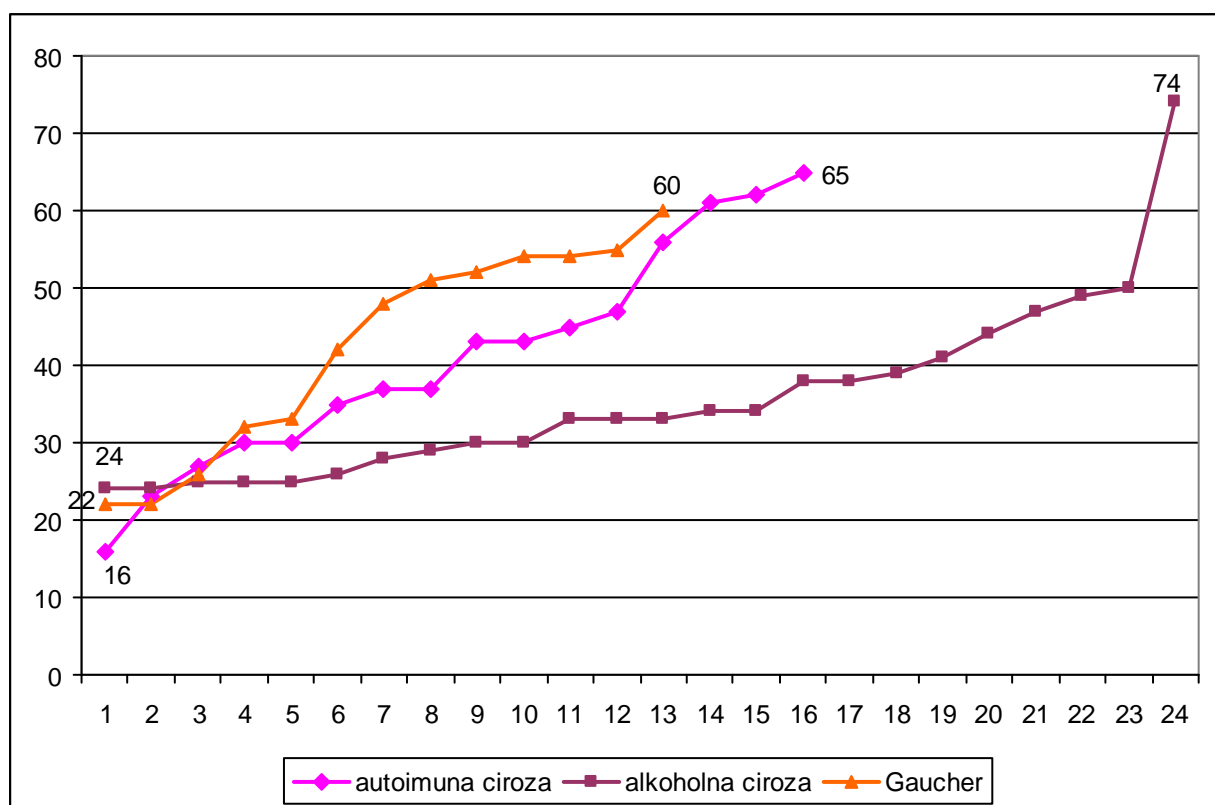
Maksimalne brzine protoka u slezinskoj veni kod pacijenata sa cirozom jetre prikazane su u tabeli 53 i grafikonu 24, a kod pacijenata sa Gaucher-ovom boleš u u tabeli 54 i grafikonu 24.

pacijent		brzina protoka u slezinskoj veni (cm/sec)	Dg
1.	J.V.	37	ciroza autoimune etiologije
2.	T.P.	39	alkoholna ciroza
3.	P.S.	74	alkoholna ciroza
4.	J.B.	27	ciroza autoimune etiologije
5.	M.J.	30	ciroza autoimune etiologije
6.	R.B.	33	alkoholna ciroza
7.	V.L.	47	ciroza autoimune etiologije
8.	P.Z.	35	ciroza autoimune etiologije
9.	L.B.	25	alkoholna ciroza
10.	T.Z.	56	ciroza autoimune etiologije
11.	I.J.	43	ciroza autoimune etiologije
12.	K.Z.	65	ciroza autoimune etiologije
13.	Š.G.	44	alkoholna ciroza
14.	M.D	34	alkoholna ciroza
15.	R.Lj.	49	alkoholna ciroza
16.	N.S.	47	alkoholna ciroza
17.	M.M.	25	alkoholna ciroza
18.	N.A.	37	ciroza autoimune etiologije
19.	P.R.	43	ciroza autoimune etiologije
20.	M.B.	24	alkoholna ciroza
21.	R.S.	25	alkoholna ciroza
22.	D.T.	50	alkoholna ciroza
23.	H.D.	38	alkoholna ciroza
24.	M.J.	28	alkoholna ciroza
25.	Ž.Š.	23	ciroza autoimune etiologije
26.	M.Z.	33	alkoholna ciroza
27.	P.Lj.	30	ciroza autoimune etiologije
28.	Dž.S.	30	alkoholna ciroza
29.	V.R.	30	alkoholna ciroza
30.	Z.M.	34	alkoholna ciroza
31.	K.Lj.	45	ciroza autoimune etiologije
32.	Š.P.	24	alkoholna ciroza
33.	M.V.	16	ciroza autoimune etiologije
34.	M.V.	41	alkoholna ciroza
35.	P.N.	26	alkoholna ciroza
36.	M.D.	61	ciroza autoimune etiologije
37.	U.N.	33	alkoholna ciroza
38.	B.M.	38	alkoholna ciroza
39.	P.J.	62	ciroza autoimune etiologije
40.	S.V.	29	alkoholna ciroza

Tabela 53 – Maksimalne brzine protoka u slezinskoj veni kod pacijenata sa cirozom jetre

pacijenti		Maksimalna brzina protoka u slezinskoj veni (cm/sec)	Dg
1.	J.R.		M.Gaucher
2.	B.M.		M.Gaucher
3.	M.B.		M.Gaucher
4.	H.N.	22	M.Gaucher
5.	L.S.		M.Gaucher
6.	P.N.	48	M.Gaucher
7.	P.A.		M.Gaucher
8.	M.A.		M.Gaucher
9.	S.S.	52	M.Gaucher
10.	S.M.	22	M.Gaucher
11.	L.S.	32	M.Gaucher
12.	T.N.	51	M.Gaucher
13.	B.S.	33	M.Gaucher
14.	V.D.	54	M.Gaucher
15.	Dj.J.	26	M.Gaucher
16.	Z.R.	60	M.Gaucher
17.	T.J.		M.Gaucher
18.	Dj.S.	42	M.Gaucher
19.	V.M.	54	M.Gaucher
20.	Z.M.	55	M.Gaucher

Tabela 54 – Maksimalne brzine protoka u slezinskoj veni kod pacijenata sa Gaucher-ovom boleš u



Grafikon 24 – Maksimalne brzine protoka u slezinskoj veni (cm/sec) kod svih ispitanika

Maksimalna brzina protoka u slezinskoj veni u ispitivanim grupama

Poređenje maksimalnih brzina u slezinskoj veni prikazano je u tabeli 55 i grafikonu 25. Najveća mediana je u grupi sa Gaucher-ovom bolešću (48), a u svim grupama najveće izmerene vrednosti ukazuju na hiperkinetski protok (65; 74; 60).

Dg	broj pacijenata	Maksimalna brzina u slezinskoj veni (cm/sec)				
		srednja vrednost	SD	mediana	najmanja vrednost	najveća vrednost
ciroza autoimune etiologije	16	41,06	14,51	40	16	65
alkoholna ciroza	24	35,54	11,42	33	24	74
M. Gaucher	13	42,38	13,64	48	22	60

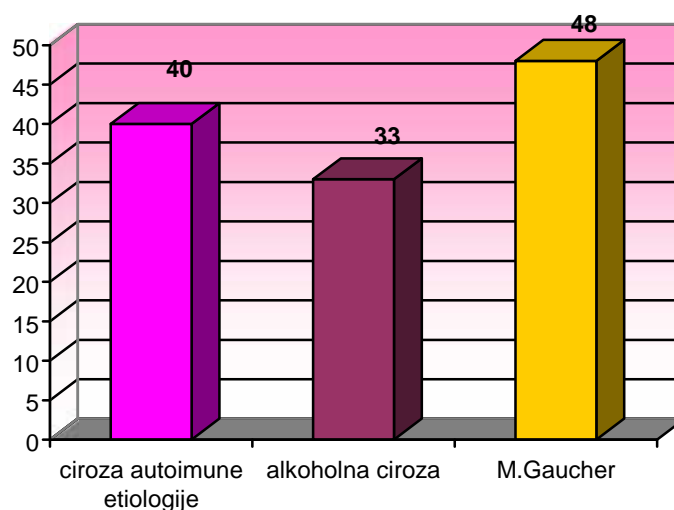


Tabela 55 i grafikon 25 – Maksimalne brzine protoka u slezinskoj veni (mediana) u ispitivanim grupama

Jednofaktorska analiza varijanse ne pokazuje statistički značajne razlike u maksimalnim brzinama u slezinskoj veni između grupa, tabela 56 (ANOVA, $F = 1,499$ $p = 0,233$).

	suma kvadrata	dF	srednja vrednost kvadrata	F	p značajnost
između grupa	503,348	2	251,674	1,499	0,233
unutar grupa	8391,973	50	167,839		
ukupno	8895,321	52			

Tabela 56 – ANOVA: značajnost razlika u maksimalnim brzinama u slezinskoj veni između grupa

ACE koncentracija u serumu

Izmerene vrednosti ACE u serumu kod ispitanika sa autoimunim oboljenjem jetre i alkoholnom cirozom jetre prikazane su u tabeli 57, grafikonu 26, a u Gaucher-ovoj bolesti u tabeli 58, grafikonu 26.

pacijenti		ACE	Dg
1.	J.V.	32,3	ciroza autoimune etiologije
2.	T.P.	37	alkoholna ciroza
3.	P.S.	46,5	alkoholna ciroza
4.	J.B.	91,8	ciroza autoimune etiologije
5.	M.J.	20,9	ciroza autoimune etiologije
6.	R.B.	41	alkoholna ciroza
7.	V.L.	6	ciroza autoimune etiologije
8.	P.Z.	1,7	ciroza autoimune etiologije
9.	L.B.	98,6	alkoholna ciroza
10.	T.Z.	16	ciroza autoimune etiologije
11.	I.J.	43,2	ciroza autoimune etiologije
12.	K.Z.	72,9	ciroza autoimune etiologije
13.	Š.G.	82,6	alkoholna ciroza
14.	M.D.	16,7	alkoholna ciroza
15.	R.Lj.	54	alkoholna ciroza
16.	N.S.	20,5	alkoholna ciroza
17.	M.M.	142,6	alkoholna ciroza
18.	N.A.	70,8	ciroza autoimune etiologije
19.	P.R.	87,4	ciroza autoimune etiologije
20.	M.B.	20	alkoholna ciroza
21.	R.S.	16	alkoholna ciroza
22.	D.T.	142,8	alkoholna ciroza
23.	H.D.	44,3	alkoholna ciroza
24.	M.J.	141	alkoholna ciroza
25.	Ž.Š.	9	ciroza autoimune etiologije
26.	M.Z.	93,4	alkoholna ciroza
27.	P.Lj.	56	ciroza autoimune etiologije
28.	Dž.S.	46,3	alkoholna ciroza
29.	V.R.	33,3	alkoholna ciroza
30.	Z.M.	42,7	alkoholna ciroza
31.	K.Lj.	4,5	ciroza autoimune etiologije
32.	Š.P.	36,6	alkoholna ciroza
33.	M.V.	6	ciroza autoimune etiologije
34.	M.V.	22,5	alkoholna ciroza
35.	P.N.	92,3	alkoholna ciroza
36.	M.D.	11	ciroza autoimune etiologije
37.	U.N.	42	alkoholna ciroza
38.	B.M.	90,6	alkoholna ciroza
39.	P.J.	8	ciroza autoimune etiologije
40.	S.V.	32	alkoholna ciroza

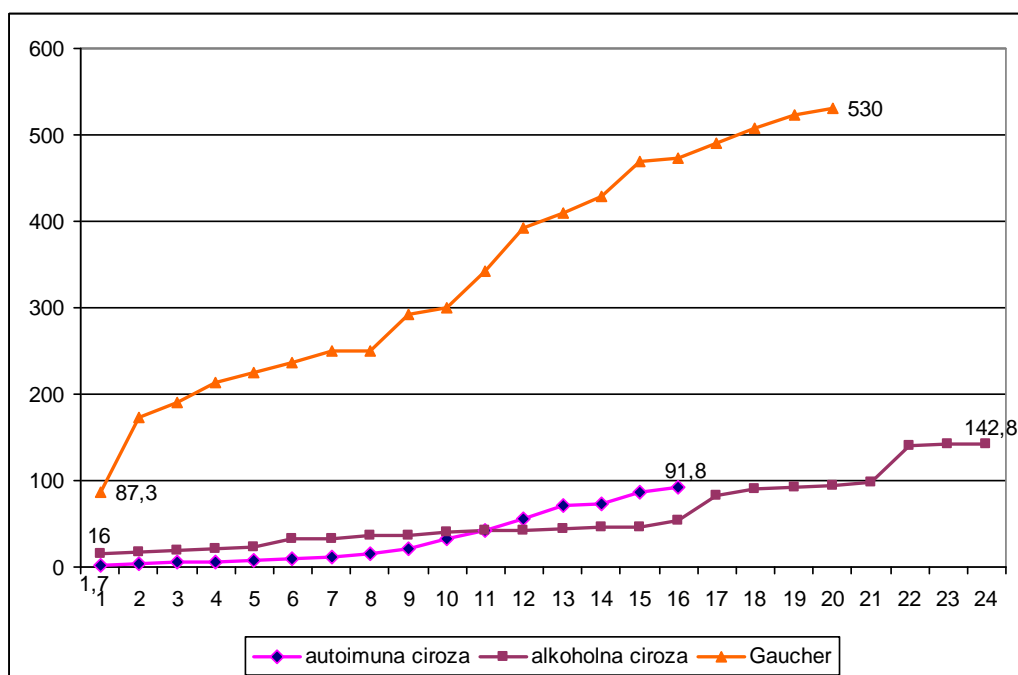
Tabela 57 – ACE koncentracije u serumu (U/L) kod ispitanika sa autoimunim oboljenjem jetre i alkoholnom cirozom

pacijenti		ACE	Dg
1.	J.R.	409	M.Gaucher
2.	B.M.	429	M.Gaucher
3.	M.B.	470	M.Gaucher
4.	H.N.	173	M.Gaucher
5.	L.S.	491	M.Gaucher
6.	P.N.	214	M.Gaucher
7.	P.A.	524	M.Gaucher
8.	M.A.	393	M.Gaucher
9.	S.S.	292	M.Gaucher
10.	S.M.	474	M.Gaucher
11.	L.S.	237	M.Gaucher
12.	T.N.	250	M.Gaucher
13.	B.S.	343	M.Gaucher
14.	V.D.	190	M.Gaucher
15.	Dj.J.	87,3	M.Gaucher
16.	Z.R.	225	M.Gaucher
17.	T.J.	300	M.Gaucher
18.	Dj.S.	507	M.Gaucher
19.	V.M.	250	M.Gaucher
20.	Z.M.	530	M.Gaucher

Tabela 58 - Serumske koncentracije ACE (U/L) kod ispitanika sa Gaucher-ovom boleš u

Prose na serumska koncentracija ACE:

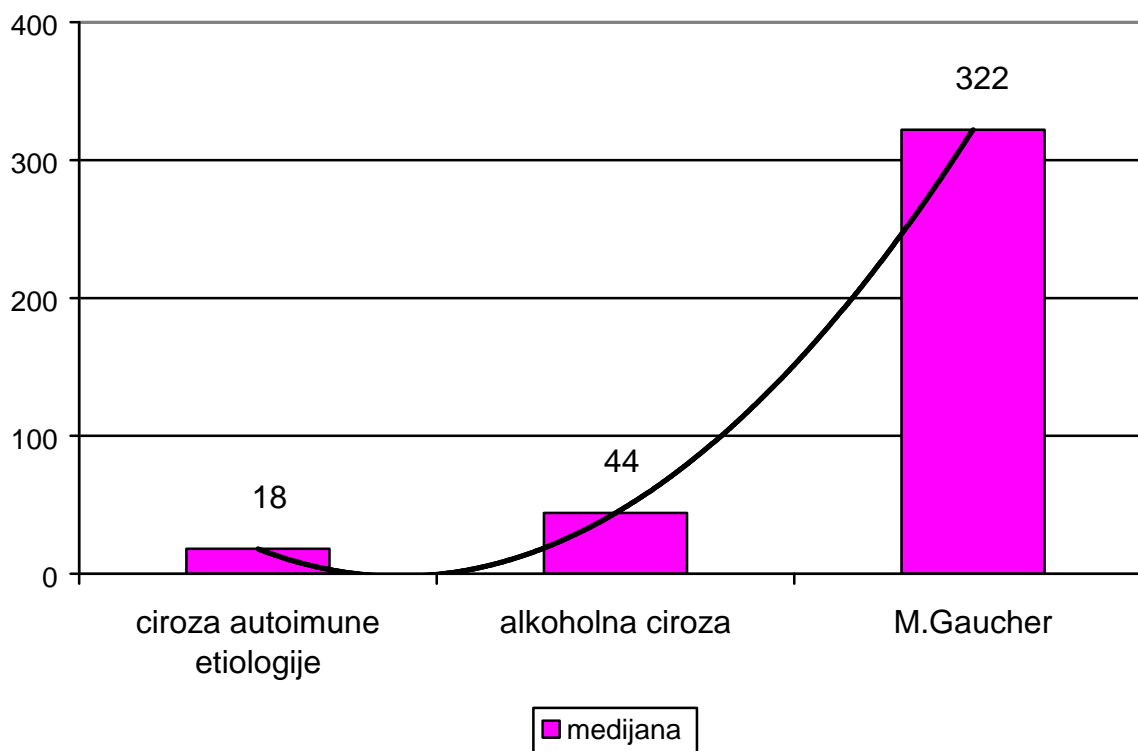
- u alkoholnoj cirozi **59,80 ± 40,61 U/L**, raspon 16 - 142,8 U/L
- u autoimunoj bolesti jetre **33,59 ± 32,08 U/L**, raspon 1,7 - 91,8 U/L
- u Gaucher-ovoj bolesti **339,42 ± 134,76 U/L**, raspon 87,3 - 530,0 U/L



Grafikon 26 – Serumske koncentracije ACE (U/L) kod svih ispitanika
 Zbog velikih oscilacija u vrednostima ACE u svim ispitivanim grupama, pore enja su vršena preko medijane, tabela 59 i grafikon 27.

Dg	broj pacijenata	ACE (U/L)				
		srednja vrednost	SD	mediana	najmanja vrednost	najve a vrednost
ciroza autoimune etiologije	16	33,59	32,08	18,45	1,70	91,80
alkoholna ciroza	24	59,80	40,61	43,50	16,00	142,80
M.Gaucher	20	339,42	134,76	321,50	87,30	530,00

Tabela 59 – Serumska koncentracija ACE u ispitivanim grupama



Grafikon 27 – Pore enje koncentracija ACE u serumu (mediana) u ispitivanim grupama

Kruskal-Wallis-ov test je pokazao statistički značajne razlike u koncentracijama ACE izmeđ u ispitivanih grupa ($\chi^2 = 40,248$, $p < 0,01$), tabele 60 i 61.

ACE	Dg	N	srednji rang
	ciroza autoimune etiologije	16	15,22
	alkoholna ciroza	24	24,40
	M.Gaucher	20	50,05

	ACE
χ^2	40,248
df (stepen slobode)	2
značajnost p	0,000

Tabele 60 i 61 – Kruskal-Wallis-ov test: upoređivanje ACE izmeđ u ispitivanih grupa

Mann-Whitney test je pokazao statistički značajne razlike u koncentracijama ACE izmeđ u autoimune bolesti jetre i alkoholne ciroze ($U = 105,5$ $p < 0,05$), tabele 62 i 63.

ACE	Dg	N	srednji rang	suma rangova
	ciroza autoimune etiologije	16	15,09	341,50
	alkoholna ciroza	24	24,10	578,50
	ukupno	40		

	ACE
Mann Whitney U	105,500
Z	- 2,388
značajnost p	0,017

Tabele 62 i 63 – Mann-Whitney test: upoređivanje ACE izmeđ u dve grupe: autoimune bolesti jetre i alkoholne ciroze

Mann-Whitney test je pokazao visoko statistički značajne razlike u koncentracijama ACE izmeđ u autoimune bolesti jetre i Gaucher-ove bolesti ($U = 2,00$ $p < 0,01$), tabele 64 i 65.

	Dg	N	srednji rang	suma rangova
ACE	ciroza autoimune etiologije	16	8,63	138,00
	M.Gaucher	20	26,40	528,00
	ukupno	36		

	ACE
Mann Whitney U	2,000
Z	- 5,051
značajnost p	0,000

Tabele 64 i 65 – Mann-Whitney test: upoređivanje ACE izmeđ u dve grupe: autoimune bolesti jetre i Gaucher-ove bolesti

Mann-Whitney test je pokazao visoko statistički značajne razlike u koncentracijama ACE izmeđ u alkoholne ciroze i Gaucher-ove bolesti ($U = 2,00$ $p < 0,01$), tabele 66 i 67.

	Dg	N	srednji rang	suma rangova
ACE	alkoholna ciroza	24	12,79	307,00
	M.Gaucher	20	34,15	683,00
	ukupno	44		

	ACE
Mann Whitney U	7,000
Z	- 5,492
značajnost p	0,000

Tabele 66 i 67 – Mann-Whitney test: upoređivanje ACE izmeđ u dve grupe: alkoholne ciroze i Gaucher-ove bolesti

Morfološke i hemodinamske korelacije

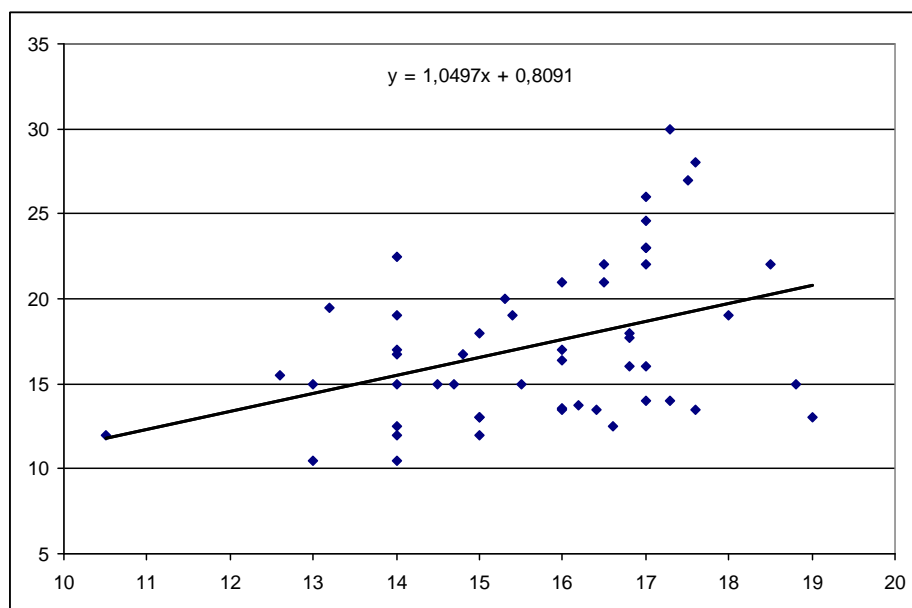
SVI ISPITANICI

Postoji jaka linearna korelacija između:

- veličine jetre i veličine slezine, grafikon 28
 $r = 0,390$ (sa nivoom tačnosti od 99,6%)

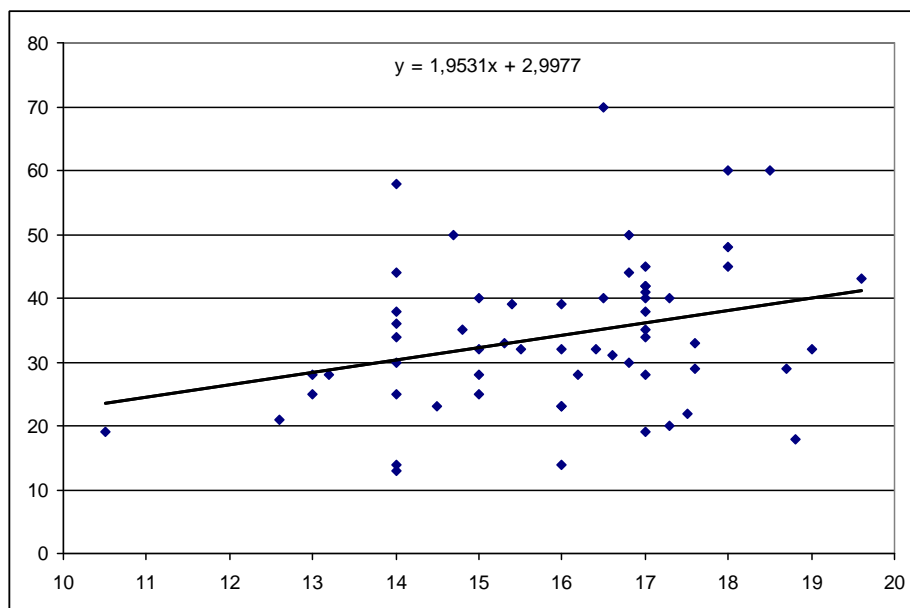
Postoji jaka linearna korelacija između:

- veličine jetre i maksimalne brzine u portnoj veni (PV V_{max}), grafikon 29
 $r = 0,299$ (sa nivoom tačnosti od 98%)



		Slezina velicina cm	PV V max (cm/sec)
Veličina jetre cm	r	.390(**)	.299(*)
	p	.004	.020
	Broj	52	60

Veličina jetre i veličina slezine: linearna korelacija, grafikon 28



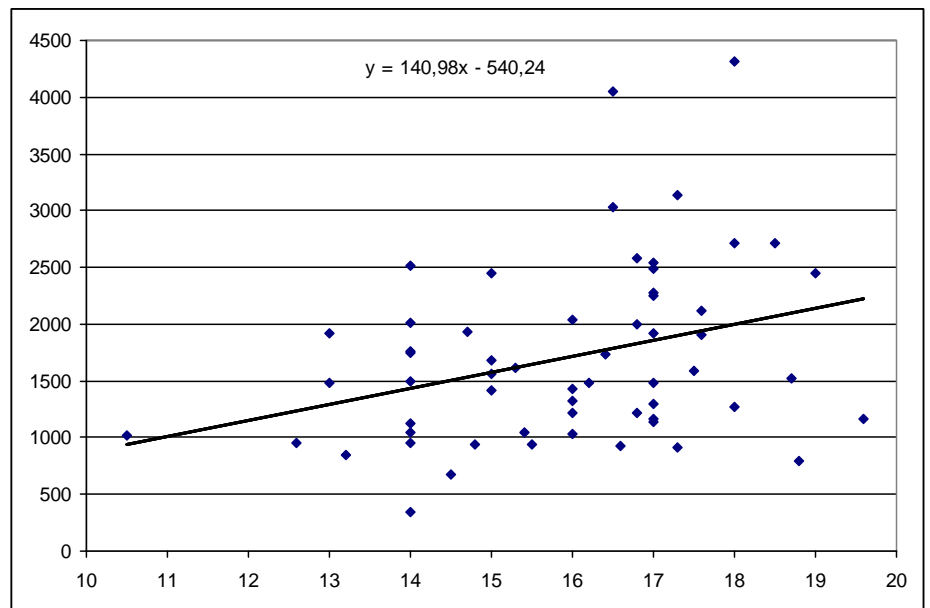
Veličina jetre i maksimalna brzina protoka u portnoj veni:
linearna korelacija (Pearson), grafikon 29

SVI ISPITANICI

Postoji jaka linearna korelacija između:

- veličine jetre i zapreminskog protoka FV portne vene, grafikon 30
 $r = 0,327$ (sa nivoom tačnosti od 98,9%)

		PV zapr. protok FV ml/min
Veličina jetre cm	r	.327(*)
	p	.011
	Broj	59



Veličina jetre i zapreminski protok FV portne vene:
linearna korelacija (Pearson), grafikon 30

SVI ISPITANICI

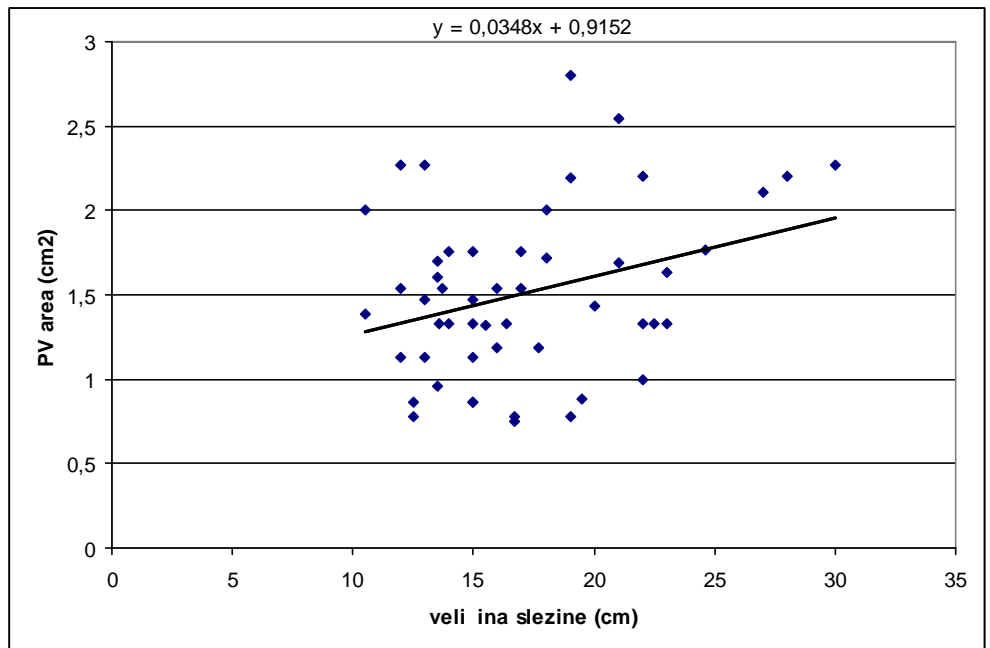
Postoji jaka linearna korelacija između:

- veličine slezine i površine poprečnog preseka portne vene (PV_{area}), grafikon 31
 $r = 0,318$ (sa nivoom tačnosti od 97,7%)

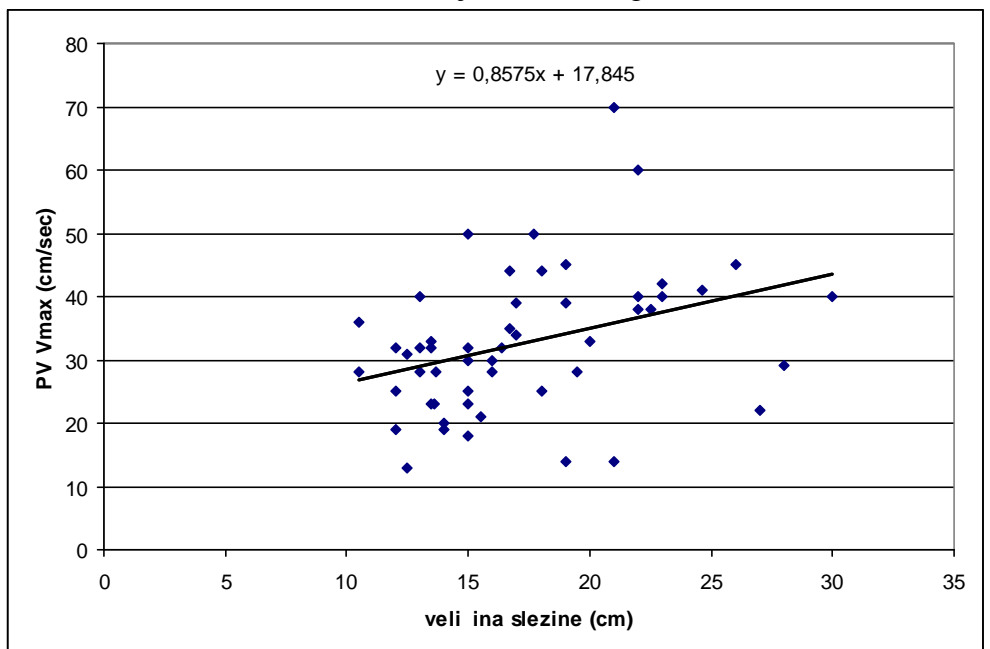
Postoji jaka linearna značajna korelacija između:

- veličine slezine i maksimalne brzine u portnoj veni (V_{max}), grafikon 32
 $r = 0,355$ (sa nivoom tačnosti od 99%)

		PV area (cm ²)	PV V max (cm/sec)
Slezina velicina cm	r	.318(*)	.355(**)
	p	.023	.010
	Broj	51	52



Veli ina slezine i površina popre nog preseka portne vene:
linearna korelacija (Pearson), grafikon 31



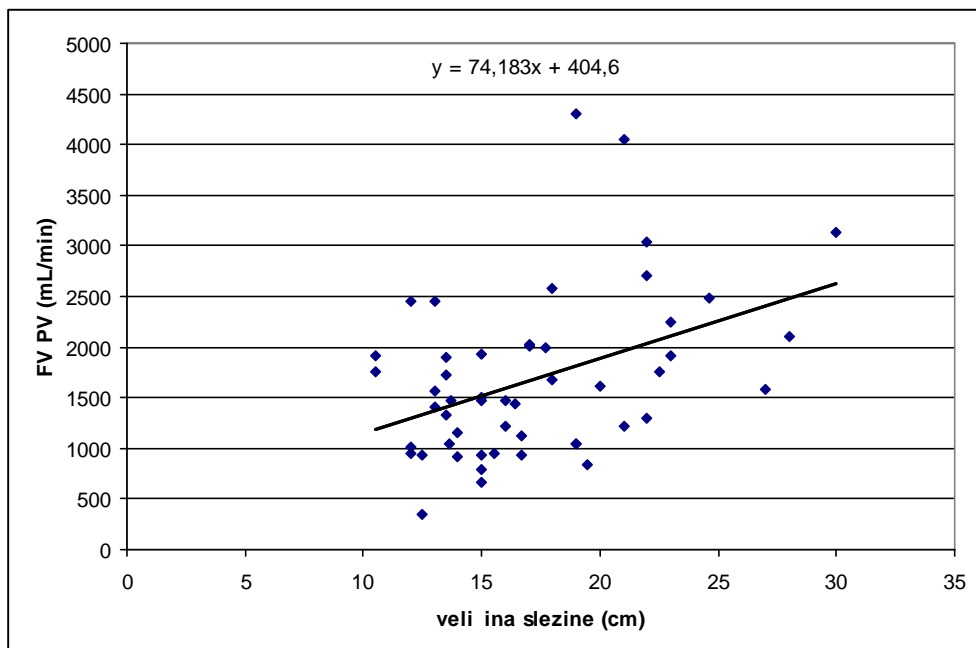
Veli ina slezine i maksimalna brzina u portnoj veni (V_{max}):
linearna korelacija (Pearson), grafikon 32

SVI ISPITANICI

Postoji jaka linearna zna ajna korelacija izme u:

- veli ine slezine i zapreminskog protoka u portnoj veni (FV_{VP}), grafikon 33
r = 0,422 (sa nivoom ta nosti od 98,9%)

		PV zapr. protok FV ml/min
Velicina jetre cm	r	.327(*)
	p	.011
	Broj	59



Veli ina slezine i zapreminski protok u portnoj veni FV:
linearna korelacija (Pearson), grafikon 33

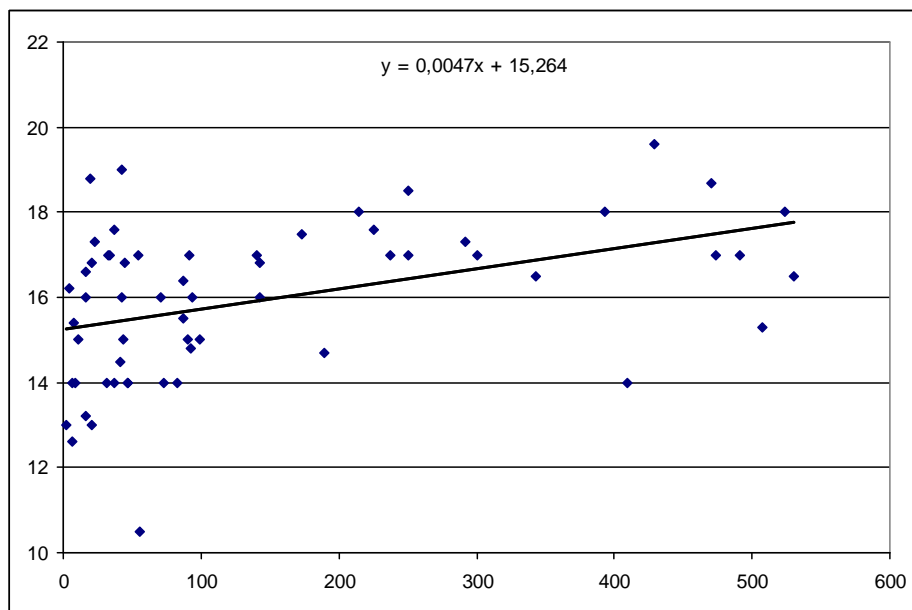
SVI ISPITANICI

Postoji jaka linearna korelacija između:

- ACE koncentracije i veličine jetre, grafikon 34
 $r = 0,418$ (sa nivoom tačnosti od 99,9%)

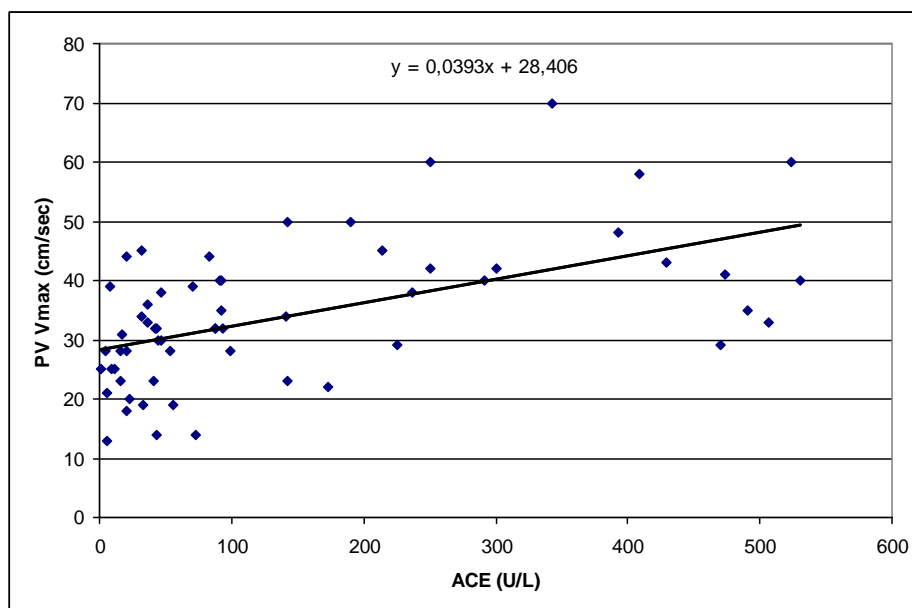
Postoji vrlo jaka linearna korelacija između:

- ACE koncentracije i maksimalne brzine u portnoj veni, grafikon 35
 $r = 0,536$ (sa nivoom tačnosti 100%)



ACE koncentracija i veličina jetre: linearna korelacija (Pearson),
 grafikon 34

		Velicina jetre cm	PV Vmax cm/sec
ACE	r	.418(**)	.536(**)
	p	.001	.000
	broj	60	60



ACE koncentracija i PV Vmax: linearna korelacija (Pearson),
 grafikon 35

SVI ISPITANICI

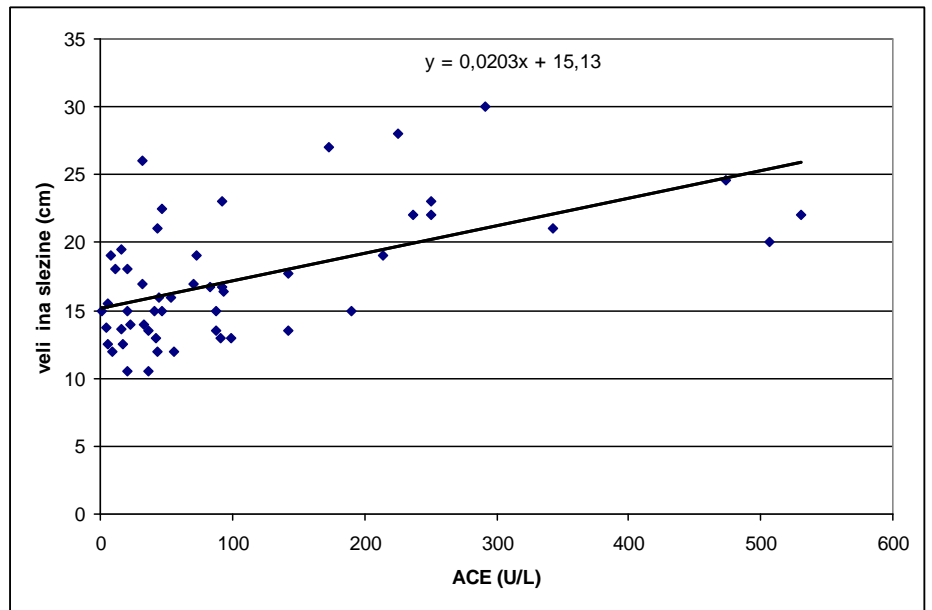
Postoji vrlo jaka linearna korelacija između:

- ACE koncentracije i veličine slezine, grafikon 36
 $r = 0,560$ (sa nivoom tačnosti od 100%)

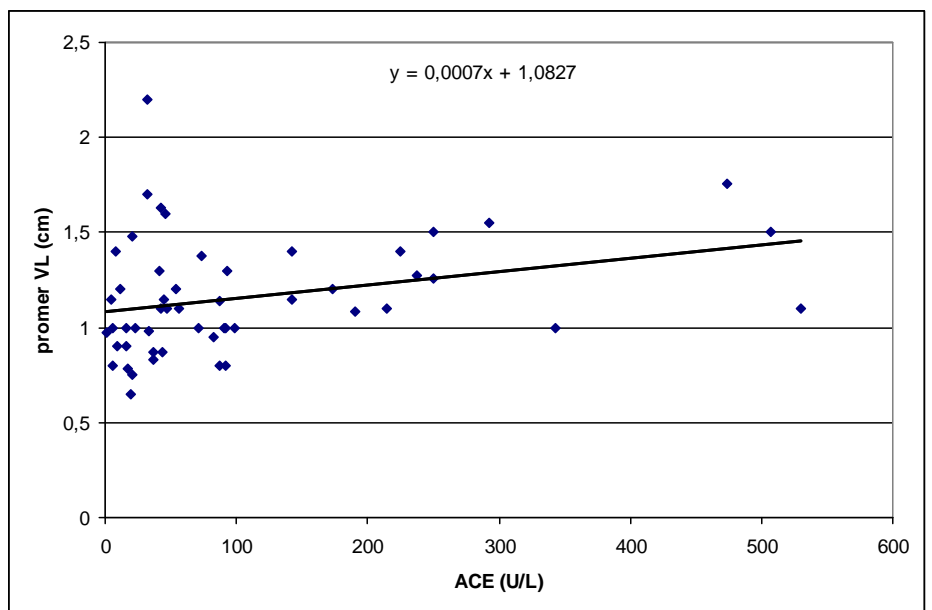
Postoji jaka linearna korelacija između:

- ACE koncentracije i promera slezinske vene, grafikon 37
 $r = 0,303$ (sa nivoom tačnosti od 97,3%)

		Slezina velicina cm	VL promer cm
ACE	r	.560(**)	.303(*)
	p	.000	.027
	broj	52	52



ACE koncentracija i veličina slezine: linearna korelacija (Pearson), grafikon 36



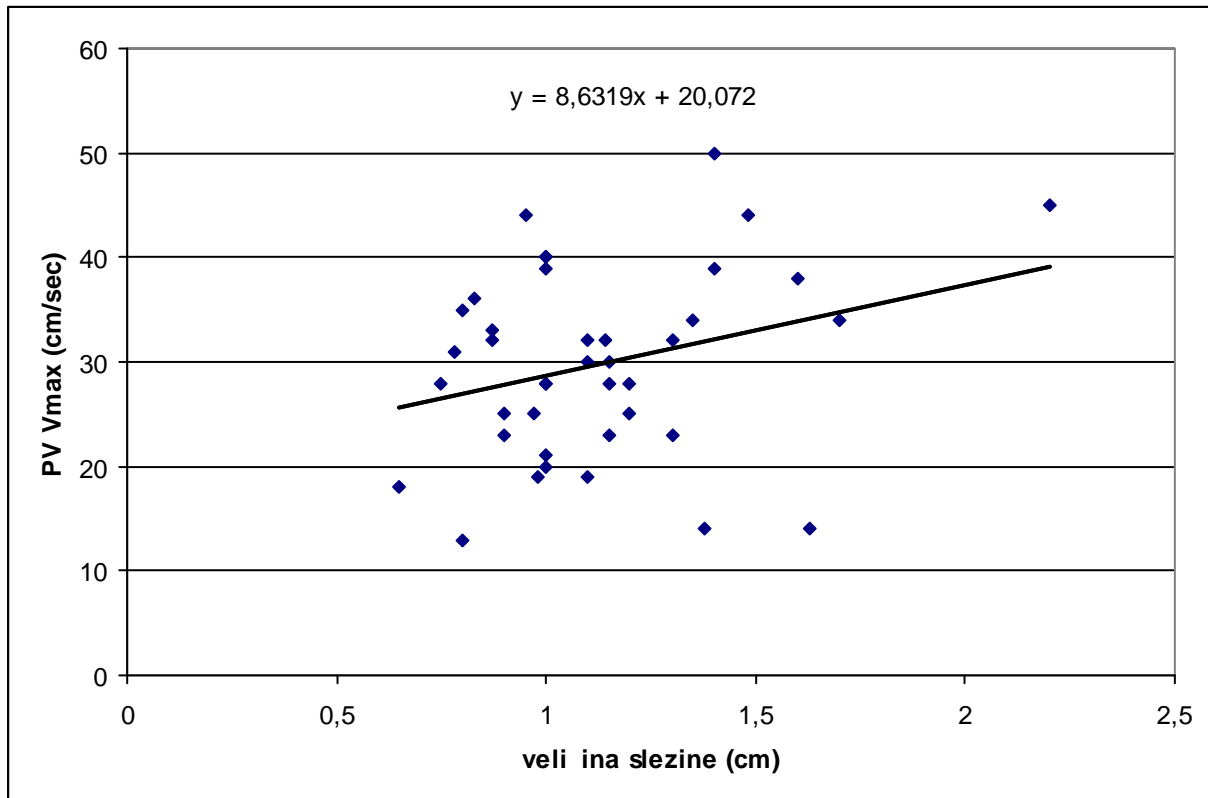
ACE koncentracija i promer VL: linearna korelacija (Pearson),

PACIJENTI SA CIROZOM JETRE

Postoji jaka linearna korelacija izme u:

- veli ine slezine i maksimalne brzine u portnoj veni (PV V_{max}), grafikon 38
 $r = 0,330$ (sa nivoom ta nosti 95,9%)

		PV max V (cm/sec)
Slezina velicina	r	.330(*)
	p	.041
	Broj	39



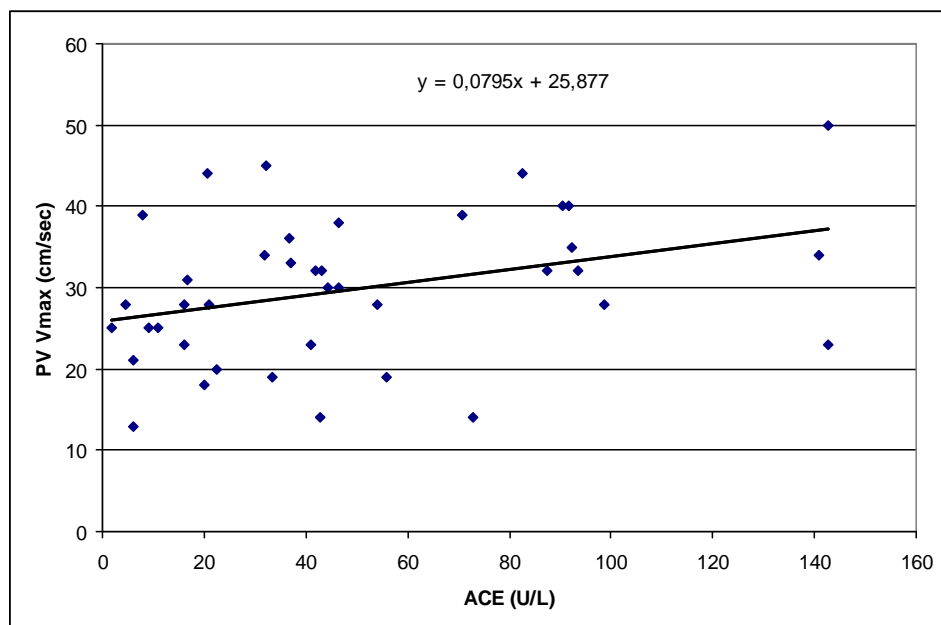
Grafikon 38 - Veli ina slezine i maksimalna brzina u portnoj veni:
 linearna korelacija (Pearson)

PACIJENTI SA CIROZOM JETRE

Postoji jaka linearna korelacija izme u:

- ACE koncentracije i maksimalne brzine u portnoj veni, grafikon 39
 $r = 0,346$ (sa nivoom ta nosti od 97,1%)

		PV - Vmax cm/sec	AL promer cm
ACE	r	.346(*)	.466(**)
	p	.029	.005
	Broj	40	35



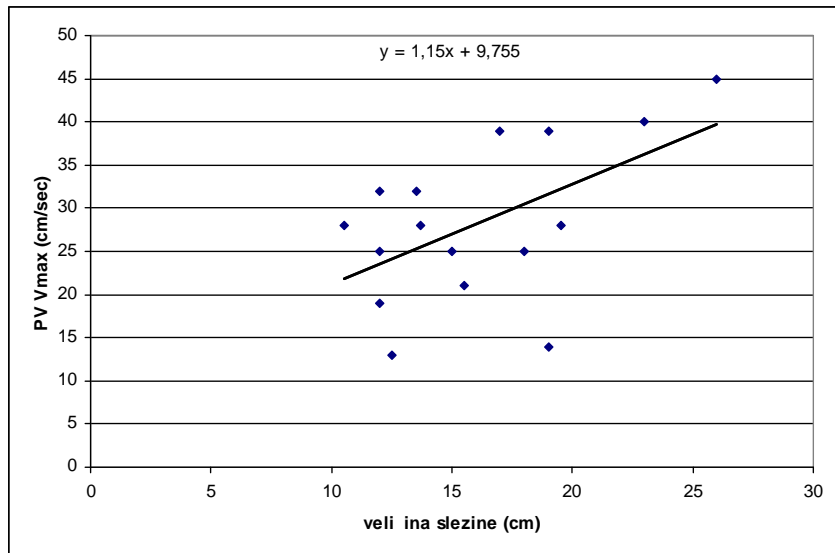
ACE koncentracija i PV Vmax: linearna korelacija (Pearson),
grafikon 39

PACIJENTI SA CIROZOM AUTOIMUNE ETIOLOGIJE

Postoji vrlo jaka korelacija izme u:

- veli ine slezine i maksimalne brzine u portnoj veni (PV V_{max}), grafikon 40
 $r = 0,544$ (sa nivoom ta nosti od 97%)

		PV Vmax cm/sec
Slezina velicina	r	.544(*)
	p	.029
	Broj	16

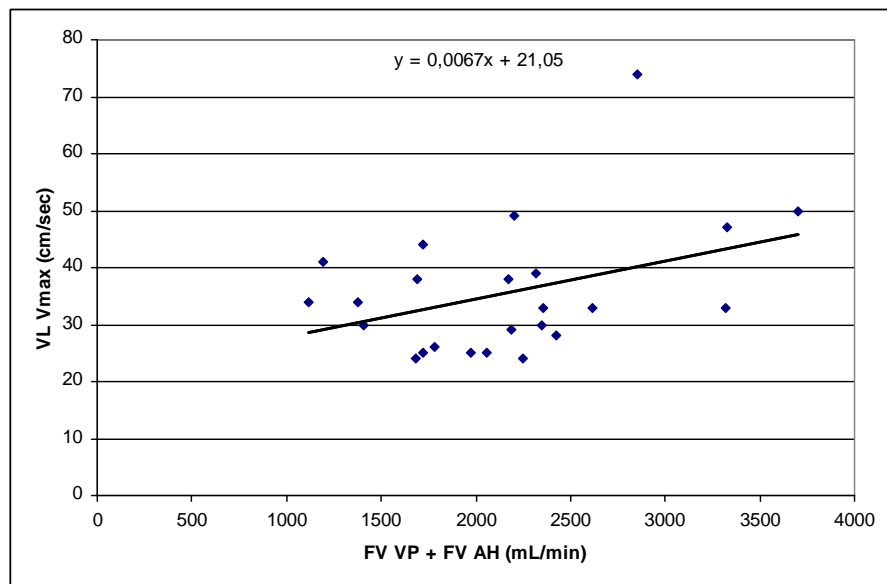


Velicina slezine i PV V_{max}: linearna korelacija (Pearson),
grafikon 40

PACIJENTI SA ALKOHOLNOM CIROZOM

Postoji jaka linearna korelacija između:

- ukupnog zapreminskog protoka u jetri i maksimalne brzine u slezinskoj veni, grafikon 41
r = 0,391 (sa nivoom tačnosti od 94%)



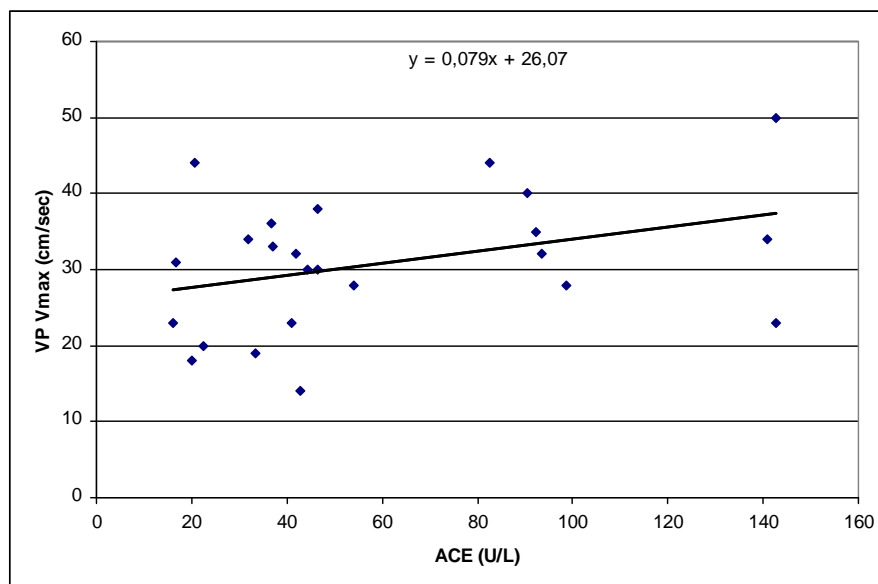
Ukupni zapreminski protok u jetri i Vmax slezinske vene:
linearna korelacija (Pearson), grafikon 41

PACIJENTI SA ALKOHOLNOM CIROZOM

Postoji jaka linearna korelacija između:

- ACE koncentracije i maksimalne brzine u portnoj veni, grafikon 42
 $r = 0,360$ (sa nivoom tačnosti 91,6%)

		VP Vmax cm/sec
ACE	r	.360
	p	.084
	Broj	24



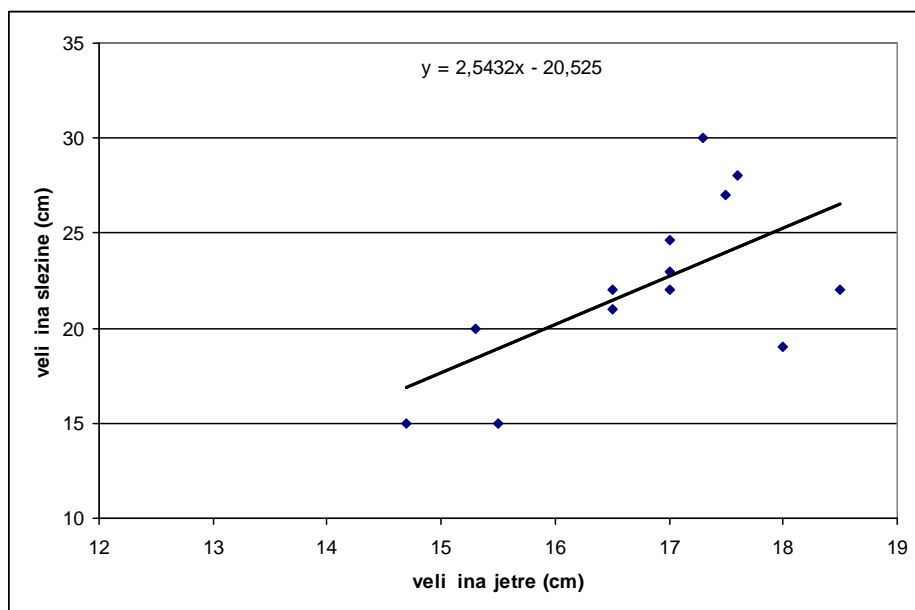
ACE koncentracija i VP V_{max} : linearna korelacija (Pearson),
 grafikon 42

PACIJENTI SA GAUCHER-OVOM BOLEŠĆU

Postoji vrlo jaka linearna korelacija između:

- veličine jetre i veličine slezine, grafikon 43
 $r = 0,617$ (sa nivoom tačnosti od 97,5%)

		Slezina velicina cm
Velicina jetre cm	r	.617(*)
	p	.025
	Broj	13



Veli ina jetre i veli ina slezine: linearna korelacija (Pearson),
grafikon 83

ANALIZA KORELACIJE

ACE koncentracija u serumu je korelisala sa parametrima, odre enim ultrasonografijom i Doppler ultrasonografijom na slede i na in:

a) jaka pozitivna korelacija

- promer slezinske vene (svi pacijenti)
- veli ina jetre (svi pacijenti)
- maksimalna brzina u portnoj veni (ciroza jetre)
- maksimalna brzina u portnoj veni (alkoholna ciroza)

b) vrlo jaka pozitivna korelacija

- veli ina slezine (svi pacijenti)
- maksimalna brzina u portnoj veni (svi pacijenti)

Poglavlje 5.DISKUSIJA

Osnovna ideja u ovoj studiji je da se ispita poseban patofiziološki mehanizam koji reguliše protok u portnoj hipertenziji, posmatarju i makrofag i njegov product ACE (kao deo RAAS-a). I u cirozi jetre i u Gošeovoj bolesti je aktiviran sistem makrofaga, a ACE kao njihov medijator dovodi do hiperkinetskog protoka u portnom sistemu koji uključuje i venski i arterijski segment.

U portnoj hipertenziji u cirozi jetre postoji poremećaj mikrocirkulacije na nivou hepatičkih venula i distalnog sinusoida. Paralelno sa poremećajem venskog protoka postoji veliki otpor u venskom protoku.

U regulaciji krvotoka u jetri i slezini ključna je sprega specijalizovanih ćelija u sinusoidu jetre -Kupferove ćelije i stelatne ćelije i Goševih makrofaga u slezini koji vode poreklo od makrofaga monocitne linije kostne srži.

Slezina je fabrika makrofaga, a time i najveći izvor ACE, kao jednog od najpotentnijih **vazokinstriktora**.

Hipokinetska i hiperkinetska hemodinamika u portnoj hipertenziji može imati objašnjenje u svetlosti efekata bronih vazoaktivnih supstanci na receptore u krvnim sudovima portnog sistema, kako u cirozi jetre tako i u Gošeovoj bolesti.

U ovom radu je ispitivana koncentracija ACE u serumu u korelaciji sa hemodinamikom u portnom sistemu. Postojanje korelacije potvrđuje stav da RAAS u estvuje u patogenezi portne hipertenzije, verovatno preko kontrakcije i proliferacije stelatnih ćelija jetre.

U kliničkim studijama portna hipertenzija se procenjuje na osnovu morfoloških i hemodinamskih parametara: veličina i struktura jetre i slezine, promeri i protoci u portnoj i slezinskoj veni, hepatičkoj i slezinskoj arteriji. Na osnovu brzina protoka izračunati indeksi (rezistivni indeks arterija i Doppler perfuzioni indeks) ukazuju na fibrozu parenhima i oksigenaciju/perfuziju jetre (Walsh i sar. 1988).

Paradoksalna hipokinetska i hiperkinetska hemodinamika u portnoj hipertenziji može imati objašnjenje u svetlosti efekata vazoaktivnih supstanci na brojne receptore u ćelijama jetre i slezine, kako u cirozi jetre, tako i u Gošeovoj bolesti.

Interesantno je pitanje da li je ACE koncentracija u serumu u korelaciji sa hemodinamikom u portnom sistemu i splahnnoj cirkulaciji.

Time bi se osnažio stav da angiotenzin u estvuje u patogenezi portne hipertenzije, verovatno preko kontrakcije i proliferacije stelatnih elija jetre.

Ovom studijom je ispitivana validnost ACE kao biohemijskog markera u Gošeovoj bolesti i cirozi jetre. Serumski ACE test može imati klinički značaj u izboru vazo-aktivne terapije u portnoj hipertenziji (antagonisti angiotenzina), s obzirom da je upotreba beta-blokera do sada pokazala relativno slab efekat.

U analizi portne hipertenzije uključeni su morfološki i hemodinamski parametri: veličina i struktura jetre i slezine, promeri i protoci u portnoj i slezinskoj veni, hepatički i slezinskoj arteriji.

Našim su statističkim značajnim razlikama u veličini jetre u ispitivanim grupama, sa najvećim vrednostima u Gaucher-ovoj bolesti.

Hemodinamski parametri portne hipertenzije određivani su kolor Doppler ultrasonografijom. Ova tehnika omogućuje neinvazivno ispitivanje portne cirkulacije. Protoci u splahnnoj arterijama (hepatička i slezinska) daju značajne informacije o portnoj hipertenziji i perfuziji organa, posebno jetre.

Kod pacijenata sa cirozom, protok u hepatičkoj arteriji je ugrožen preko dva mehanizma: izmenjene anatomije hepatičkih lobulosa (suženja vaskularnih prostora) i smanjene perfuzije jetre, što se određuje preko Doppler perfuzionog indeksa (DPI).

Promeri portne vene, odnosno površina njenog poprečnog preseka, nisu značajno varirali u ispitivanim grupama. Međutim, brzine u portnoj veni su bile značajno različite: maksimalna brzina je bila najveća kod pacijenata sa Gaucher-ovom bolešću (ANOVA, $p < 0,01$). Zapažen je veliki raspon brzina unutar svake ispitivane grupe, a najveća izmerena brzina je 70 cm/sec kod pacijenta sa Gaucher-ovom bolešću ([hiperkinetski protok](#)). Naši nalazi idu u prilog hipoteze da u Gaucher-ovoj bolesti postoji hiperkinetska portna hipertenzija. Najveći i zapreminski protok u portnoj veni imali su pacijenti sa Gaucher-ovom bolešću, što je očigledna posledica velikih brzina protoka.

Sistolna (maksimalna) brzina protoka bila je najmanja kod pacijenata sa Gaucher-ovom bolešću, ali nema značajnih razlika u odnosu na druge dve grupe. Zapažen je veliki raspon brzina u ispitivanim grupama. Dijastolna (minimalna) brzina protoka bila je najmanja kod pacijenata sa Gaucher-ovom bolešću. I kod minimalnih brzina postoji veliki raspon u ispitivanim grupama.

U grupi sa **Gaucher-ovom bolešću** zapaža se da su **brzine protoka u portnoj veni najviše**, u odnosu na druge dve grupe.

Walsh i sar 1998. su uočili značajno povećanje zapreminskog protoka krvi u hepatičkoj arteriji u cirozi jetre, što se slaže sa našim nalazima.

Poznato je da rezistivni indeks u hepatičkoj arteriji varira u različitim stanjima i obeljenjima, kao što su starenje, gladovanje, hepatitis, ciroza.

Najviše i ukupni zapreminski protok u jetri našao je u grupi sa Gaucher-ovom bolešću, a najmanji u grupi alkoholnom cirozom bez statistički značajnih razlike.

U grupi sa **Gaucher-ovom bolešću** ukupni zapreminski protok u jetri je najviše i, što je posledica:

- **najviše njih promera jetre**
- **najviše njih promera portne vene**
- **najviše njih brzina protoka u portnoj veni**

Mehanizmi koji izazivaju promene u Doppler parametrima su vezani za promene u strukturi jetre i slezine, odnosno dilataciju ili konstrikciju arterija preko različitih vazoaktivnih supstanci.

Postoji relativno mali broj saopštenja vezanih za perfuziju u jetri u hroničnim bolestima jetre (Walsh i sar 1998, Bernatik i sar 2002). Našeno je povećanje dopler perfuzionog indeksa zbog progresivne opstrukcije u portnom protoku i recipročno povećanje arterijskog protoka.

Me utim, odre ivanje DPI zahteva visok stepen stru nosti ultrasonografiste što otežava rutinsko ispitivanje.

Stepen fibroze u jetri menja hemodinamiku hepati ke arterije na ne-linear na in, pa je potreban ve i broj studija da bi se razumele klju ne promene. Sve studije se slažu da postoje promene pri Doppler merenjima protoka u portnoj veni i hepati koj arteriji u hroni nim bolestima jetre (O'Donohue i sar 2004, Dietrich i sar 1998, Iwao i sar 1997, Walsh i sar 1998, Haktanir i sar 2005, Piscaglia i sar 2001, Schneider i sar 2005).

Grupa pacijenata sa hroni nim oboljenjem jetre je heterogena u razli itim studijama i ne postoje referentne vrednosti koje mogu služiti kao osnov za pore enje. Reproducibilnost merenja je pod znakom pitanja zbog inter- i intra-posmatra kih varijabilnosti.

Pacijenti sa Gaucher-ovom boleš u imali su zna ajno ve i promer slezine u odnosu na ostale pacijente. Promeri slezinske vene i slezinske arterije nisu zna ajno varirali u ispitivanim grupama.

Pacijenti sa Gaucher-ovom boleš u imali su najve e brzine protoka u slezinskoj veni, bez zna ajne razlike u odnosu na druge ispitanike. Zapažen je veliki raspon brzina unutar svake grupe, a najve a brzina je 74 cm/sec kod pacijenta sa alkoholnom cirozom ([hiperkinetski protok](#)). U ispitivanim grupama najve e izmerene vrednosti ukazuju na hiperkinetski protok (65; 74; 60). Naši nalazi idu u prilog hipoteze da postoji [hiperkinetska portna hipertenzija](#).

Sistolna (maksimalna) brzina u slezinskoj arteriji (kao i u hepati koj arteriji) bila je najmanja kod pacijenata sa Gaucher-ovom boleš u. Postoje zna ajne razlike u srednjim vrednostima maksimalnih brzina izme u ispitivanih grupa, grafikon 95. Rezistivni indeks slezinske arterije u ispitivanim grupama je bio u proseku normalan.

U grupi sa **Gaucher-ovom bolešću** u zapaža se da su:

- brzine protoka u portnoj veni najveće u odnosu na obe grupe pacijenata sa cirozom jetre

ACE koncentracija u serumu

Ona je u proseku bila značajno povećana kod pacijenata sa Gaucher-ovom bolešću (339,42 U/L), dok je u grupi sa alkoholnom cirozom bila blago povećana (59,80), a u autoimunoj cirozi normalna (33,59).

Paradoksalna hipokinetska i hiperkinetska hemodinamika u okviru portne hipertenzije može imati objašnjenje u svetlosti efekata vazoaktivnih supstanci na brojne receptore u vena portalne jetre i slezine, kako u cirozi jetre, tako i u Gošeovoj bolesti.

Interesantno je pitanje da li je **ACE koncentracija u serumu u korelaciji** sa hemodinamikom u portalnom sistemu i splahnoj cirkulaciji. Poznato je da su plazmatske koncentracije angiotenzina II povećane kod pacijenata sa cirozom, ali nije dovoljno ispitivan efekat ACE.

Poglavlje 6. ZAKLJUČCI

1. **Hepatomegalija** postoji u grupi sa alkoholnom cirozom i Gošeovom bolešću, dok **splenomegalija** postoji u svim grupama i najviše je u grupi sa Gošeovom bolešću.
2. **Portna vena** je u proseku normalnog dijametra u svim ispitivanim grupama i stoga nije pokazatelj portne hipertenzije
3. **Slezinska vena** je u svim ispitivanim grupama u proseku dilatirana, kao posledica splenomegalije
4. **ACE u serumu** je značajno povišen u grupi pacijenata sa Gošeovom bolešću, blago povišen u grupi sa alkoholnom cirozom i normalan u grupi sa cirozom autoimune geneze.
5. **Korelacija između ACE koncentracije i veličine jetre i slezine** kod svih pacijenata je jako pozitivna i potvrđuje saznanja o **povećanoj sintezi ACE u ovim organima u cirozi jetre i Gošeovoj bolesti**
6. **Najveće brzine u portnoj i slezinskoj veni** su kod pacijenata sa Gošeovom bolešću (hiperkinetska portna hipertenzija-hiperkinetski protok je kompenzatorni fenomen kao odgovor na vazokonstrikciju splahnih arterija).
7. **Hemodinamika u portnoj veni** je u vezi sa koncentracijom ACE.
8. **Najmanja brzina protoka u portnoj veni i najmanja koncentracija ACE** je u grupi pacijenata sa cirozom autoimune etiologije
9. **Najveća brzina protoka u portnoj veni i najveća koncentracija ACE** je u grupi sa Gošeovom bolešću.
10. **Najveća brzina protoka u portnoj veni** je u vrlo **jakoj pozitivnoj korelaciji sa najvećom koncentracijom ACE** kod svih pacijenata.
11. **Najveće brzine protoka u portnoj i slezinskoj veni** su u grupi pacijenata sa Gošeovom bolešću.
12. **Negativna korelacija između ACE i brzine protoka u portnom venskom sistemu** navodi na zaključak da **primena ACE inhibitora** može imati povoljan efekat na hemodinamiku, to jest smanjenje pritiska u portnom venskom sistemu kod pacijenata sa cirozom jetre.

7.LITERATURA

1. Al-Nakshabandi NA. The role of ultrasonography in portal hypertension. Saudi J Gastroenterol 2006;12:111-117
2. Ashman RA, Papadimitriou JM. Production and Function of Cytokines in Natural and Acquired Immunity to *Candida albicans* Infection. Microbiological Reviews 1995; 59 (4): 646-672
3. Bailey AS, Jiang S, Afentoulis M, Baumann CI, Schroeder DA, Olson SB, Wong MH, Fleming WH. Transplanted adult hematopoietic stems cells differentiate into functional endothelial cells. Blood 2004; 103 (1): 13- 19
4. Bani D, Nistri S, Quattrone S, Bigazzi M, Sacchi BT. The vasorelaxant hormone relaxin induces changes in liver sinusoid microcirculation: a morphologic study in the rat. J Endocrinol 2001; 171, 541-549
5. Barakat M. Portal vein pulsatility and spectral width changes in patients with portal hypertension: relation to the severity of liver disease. BJR 2002; 75: 417-421
6. Batalier R, Gines P, Nicolas JM, Gorbign MN, Garcia-Ramallo E, Gasull X, et al. Angiotensin induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. Gastroenterology. 2000;118(6):1149-56.
7. Bataller R, Gines P, Nicolas JM, Gorbign MN, Garcia-Ramallo E, Gasull X, et al. Angiotensin induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. Gastroenterology 2000; 118: 1149-56
8. Bernatik T, Strobel D, Hahn EG, Becker D. Doppler measurements: a surrogate marker of liver fibrosis? Eur J Gastroenterol Hepatol 2002; 14:383-387.
9. Bhatal PS, Grossman HJ. Reduction of the increased intrahepatic vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. J Hepatol 1985; 1: 325-37
10. Bolondi L, Gaiani S, Gebel M. Portohepatic vascular pathology and liver disease: diagnosis and monitoring. Eur J ULtrasound 1998; 7: S41-52
11. Bolondi L, Gandolfi L, Arienti V, Caletti GC, Corcioni E, Gasbarrini G, et al . Ultrasonography in the diagnosis of portal hypertension: Diminished response of portal vessels to respiration. Radiology 1982; 142:167-72
12. Bolondi L, Mazziotti A, Arienti V, Casanova P, Gasbarrini G, Cavallari A, et al . Ultrasonographic study of portal venous system in portal hypertension and after portosystemic shunt operations. Surgery 1984; 95:261-9
13. Bosch J and Garcia-Pagan JC. Pathophysiology of portal hypertension and its complications. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M and Rodes J eds. Oxford Textbook of Clinical Hepatology. Oxford, Oxford University Press, 1999; 653-659
14. Bosch J, Garcia-Pagan J C. Complications of cirrhosis. Portal hypertension.
15. Braet F, Wisse E. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. Comparative Hepatology 2002; 1:1-17
16. Cheng KK, Suet-Lee Ho M, Ma YP. The velocity of erythrocytes in a hepatic sinusoid, and the effect of intraportal injection of adrenaline. Quarterly Journal of Experimental Physiology 1973; 58: 1-6

17. Choi BI, Lee KH, Han JK, Lee JM. Hepatic arteriportal shunts: dynamic CT and MR features. *Korean J Radiol* 2002; 3(1): 1-15
18. Choulot JJ, Bargiarelli M, Saint-Martin J. Portal hypertension complicating Gaucher's disease, *Arch Fr Pediatr* 1981; 38 (4):267-8
19. Cohen J, Cohen P, West SG, Aiken LS. Applied multiple regression/correlation analysis for the behavioral sciences (3rd ed), Hillsdale NJ: Lawrence Erlbaum Associates 2003.
20. Cosar S, Oktar SO, Cosar B, Yucel C, Ozdemir H. Doppler and gray scale ultrasound evaluation of morphological and hemodynamic changes in liver vasculature in alcoholic patients. *Eur J Radiol* 2005; 54:393-399.
21. Dietrich CF, Lee J-H, Gottschalk R, et al. Hepatic and portal vein flow pattern in correlation with intrahepatic fat deposition and liver histology in patients with chronic hepatitis C. *Am J Roentgenol* 1998; 171:437-43.
22. Enomoto N, Ikejima K, Yamashina S, Enomoto A, Nishiura T, Nishimura T, Brenner DA, Schemmer P, Bradford BU, Rivera CA, Zhong Z, Thurman RG. Kupffer cell-derived prostaglandin E2 is involved in alcohol-induced fat accumulation in rat liver. *Am J Physiol* 2000; 279:100-106
23. Erdos EG. Angiotensin I converting enzyme and the changes in our concepts through the years. *Hypertension* 1990; 16:363-370
24. Fowler RC, Harris K, Swift S, Ward M, Greenwood DC. Hepatic Doppler perfusion index: measurement in nine healthy volunteers. *Radiology* 1998; 209: 867-871
25. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000; 275: 2247-2250
26. Friedman S.L. Scarring in alcoholic liver disease: new insights and emerging therapies. *Alcohol Health Res World*. 1997;21(4):310-6.
27. Gatmaitan Z, Arias IM: Hepatic endothelial cell fenestrae. In: *Cells of the Hepatic Sinusoid 4* (Ed.by: Knook DL, Wisse E), Leiden, Kupffer Cell Foundation 1993, 3-7
28. Gatmaitan Z, Varticovski L, Ling L, Mikkelsen R, Steffan AM, Arias IM: Studies on fenestral contraction in rat liver endothelial cells in culture. *Am J Pathol* 1996, 148:2027-2041
29. Haktanir A, Cihan BS, Celenk C, Cihan S, Value of Doppler sonography in assessing the progression of chronic viral hepatitis and in the diagnosis and grading of cirrhosis. *J Ultrasound Med* 2005; 24:311-321
30. Hautekeete ML, Geerts A. The hepatic stellate (Ito) cells: its role in human liver disease. *Virchows Arch* 1997; 430: 195-207
31. Herve P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O, Duroux P. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998; 11: 1153-1166
32. Hirata M, Abkar SM, Horiike N, Onji M. Noninvasive diagnosis of the degree of hepatic fibrosis using ultrasonography in patients with chronic liver disease due to hepatitis C virus. *Eur J Clin Invest* 2001; 31:528-535.
33. Hirner A, Haring R, Bost H, Sorensen R. Hyperkinetic portal hypertension. Arterio-portal fistula: problems - case reports - review of literature. *Chirurg* 1978; 49 (5): 303-10

34. Hirner A, Haring R, Pfeffer G. Hyperkinetic portal hypertension. *Chir Gastroenterol* 1978; 12: 297-306
35. Hübner GH, Steudel N, Kleber G, Behrmann C, Lotterer E, Fleig WE. Hepatic arterial blood flow velocities: assessment by transcutaneous and intravascular Doppler sonography. *J Hepatol* 2000; 32: 893-899
36. Ignee A, Gebel M, Caspary WF, Dietrich CF. Doppler imaging of hepatic vessels. *Z Gastroenterol* 2002; 40:21-32.
37. Imamura H, Laberge S, Brault A, Cote J, Huet PM. Immunogenic role of Kupffer cells in a rat model of acute liver allograft rejection. *Liver Transpl Surg* 1995; 1: 389-394
38. Iwao T, Toyonaga A, Oho K, et al. Value of Doppler ultrasound parameters of portal vein and hepatic artery in the diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1012–1017.
39. Iwao T, Toyonaga A, Shigemori H, et al. Hepatic artery hemodynamic responsiveness to altered portal blood flow in normal and cirrhotic livers. *Radiology* 1996; 200:793-798.
40. Kakkos SK, Yarmenitis SD, Tsamandas AC, Gogos CA, Kalfarentzos F. Fatty Liver in Obesity: Relation to Doppler Perfusion Index Measurement of the Liver. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2000; 35 (9): 976-980
41. Kawada N, Tran-Thi TA, Klein H, Decker K. The contraction of hepatic stellate (Ito) cells stimulated with vasoactive substances. Possible involvement of endothelin-I and nitric oxide in the regulation of the sinusoidal tonus. *Eur J Biochem* 1993; 213: 815-23
42. Kedar RP, Merchant SA, Malde HH, Patel VH. Multiple reflective channels in the spleen: a sonographic sign of portal hypertension. *Abdom Imaging* 1994; 19: 453-8
43. Koda M, Murawaki Y, Kawasaki H, Ikawa S. Portal blood velocity and portal blood flow in patients with chronic viral hepatitis: relation to histological liver fibrosis. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 199–202
44. Kruskal JB, Newman PA, Sammons LG, Kane RA. Optimizing Doppler and color flow US: application to hepatic sonography. *Radiographics* 2004; 24:657-75
45. Lachmann RH, Wight DGD, Lomas DJ, Fisher NC, Schofield JP, Elias E, Cox TM. Massive hepatic fibrosis in Gaucher's disease: clinico-pathological and radiological features. *Q J Med* 2000; 93: 237-244
46. Lafortune M, Marleau D, Breton G, Viallet A, Lavoie P, Huet PM. Portal venous system measurements in portal hypertension. *Radiology* 1984;151:27-30
47. Laleman W, Van Landeghem L, Wilmer A, Fevery J, Nevens F. Portal hypertension: from pathophysiology to clinical practice. *Liver International* 2005; 25: 1079-1090
48. Le Couteur DG, Fraser R, Hilmer L, Rivory LP, McLean AJ. The Hepatic Sinusoid in Aging and Cirrhosis: Effects on Hepatic Substrate Disposition and Drug Clearance *Clinical Pharmacokinetics* 2005; 44 (2): 187-200
49. Leen E, Angerson WJ, Warren H, et al. Duplex/colour Doppler sonography: measurement of changes in hepatic arterial haemodynamic following intra-arterial angiotensin II infusion. *Clin Radiol* 1993; 47:321-324.
50. Leen E, Goldberg J, Anderson JR, Robertson J, Moule B, Cooke TG, McArdle CS. Hepatic perfusion changes in patients with liver metastases: comparison with those patients with cirrhosis. *Gut* 1993; 34: 554-557

51. Lieberman J, Beutler E. Elevation of serum angiotensin-converting enzyme in Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1976; 294(26):1442–1444
52. Lim AK, Patel N, Eckersley RJ, et al. Can Doppler sonography grade the severity of Hepatitis C-Related Liver Disease? *Am J Roentgenol* 2005; 184:1848-1853.
53. Masson S, Harrison DJ, Plevris JN, Newsome PN. Potential of hematopoietic stem cells therapy in hepatology: a critical review. *Stem Cells* 2004; 22: 897-907
54. Moriyasu F, Ban N, Nishida O, Nakamura T, Miyake T, Uchino H, Kanematsu Y, Koizumi S. Clinical application of an ultrasonic duplex system in the quantitative measurement of portal blood flow. *J Clin Ultrasound* 1986; 14: 579-588
55. Moriyasu F, Nishida O, Ban N, Nakamura T, Tamada T, Kawasaki T, Sakai M, Miyake T, Kumada K, Ozawa K, et al. Ultrasonic Doppler duplex study of hemodynamic changes form portosystemic shunt operation. *Ann Surg* 1987; 205 (2): 151/156
56. Morse SS, Sniderman KW, Galloway S, Rapaport S, Ross GR, Glickman MG. Hepatoma, arteriportal shunting, and hyperkinetic portal hypertension: therapeutic embolization. *Radiology* 1985; 155: 77-82
57. O'Donohue J, Ng C, Catnach S, Farrant P, Williams R. Diagnostic value of Doppler assessment of the hepatic and portal vessels and ultrasound of the spleen in liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004, 16: 147-155.
58. Oben JA, Roskams T, Yang S, Lin H, Sinelli N, Torbenson M, et al. Hepatic fibrogenesis requires sympathetic neurotransmitters. *Gut* 2004;53(3):438-45.
on fenestral contraction in rat liver endothelial cells in culture. *Am J Pathol* 1996,
59. Paizis G, Tikellis C, Cooper ME, Schembri JM, Lew RA, Smith AI, Shaw T, Warner FJ, Zuilli A, Burrell LM, Angus PW. Chronic liver injury in rats and humans upregulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme2. *Gut* 2005; 54:1790-6
60. Perisic M, Ilic-Mostic T, Stojkovic M, Culafic D, Sarenac R. Doppler hemodynamic study in portal hypertension and hepatic encephalopathy. *Hepato-Gastroenterology* 2005;52:156-60.
61. Periši M, ulafi Dj, Sagi D, Grbi R. Doppler-duplex ultrasonography in the diagnosis of cavernous portal vein. *Srp Arh Celok Lek.* 1998 Sep-Oct;126(9-10):368-73
62. Perisic MD, Culafic DjM, Kerkez M. Specificity of splenic blood flow in liver cirrhosis. *Rom J Intern Med* 2005; 43(1-2): 141-51.
63. Piscaglia F, Gaiani S, Calderoni D, et al. Influence of liver fibrosis on hepatic artery Doppler resistance index in chronic hepatitis of viral origin. *Scand J Gastroenterol.* 2001; 36:647-652
64. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH. Hepatic artery resistance changes in portal vein thrombosis. *Radiology* 1995;196:95-8
65. Ralls PW. Color Doppler sonography of the hepatic artery and portal venous system. *AJR Am J Roentgenol* 1990;155:517-25
66. Rector WG Jr, Campra J, Ralls PW, Charms M. Utility and limitations of splanhnic venous ultrasonography in diagnosis of portal hypertension. *J Clin Ultrasound* 1986; 14: 689-96
67. Rockey D C. Vascular mediators in the injured liver. *Hepatology* 2003; 37: 4-12
therapies. *Alcohol Health & Research World* 1997; 21(4):310–316

68. Rosenthal SJ, Harrison LA, Baxter KG, Wetzel LH, Cox GG, Batnitzky S. Doppler US of helical flow in the portal vein. *RadioGraphics* 1995; 15: 1103-1111
69. Sadhukhan R, Sen GC, Ramchandran R, Sen I. The distal ectodomain of angiotensin-converting enzyme regulates its cleavage-secretion from the cell surface. *Cell Biology* 1998; 95: 138-143
70. Saftoiu A, Ciurea A, Tudorel A, Gorunescu FB. Hepatic arterial blood flow in large hepatocellular carcinoma with or without portal vein thrombosis: assessment by transcutaneous duplex Doppler sonography. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2002; 14(2):167-176
71. Šarenac R. Ultrasonografska studija portne hipertenzije kod pacijenata sa hepaticom encefalopatijom. Magistarska teza 2001, Medicinski Fakultet u Beogradu
72. Schneider AR, Teuber G, Kriener S, Caspary WF. Noninvasive assessment of liver steatosis, fibrosis and inflammation in chronic hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2005; 25:1150-1155.
73. Siablis D, Papathanassiou Z, Karnabatidis D, Christeas N, Katsanos K, Vigianos C. Splenic arteriovenous fistula and sudden onset of portal hypertension as complications of a ruptured splenic artery aneurysm: successful treatment with transcatheter arterial embolization. A case study and review of literature. *World J Gastroenterol* 2006; 14: 12(26): 4264-4266
74. Silverstein E, Pertschuk LP, Friedland J. Immunofluorescent detection of angiotensin-converting enzyme (ACE) in Gaucher cells. *Am J Med* 1980;69:408-10
75. Skeggs LT Jr, Kahn JR, Shumway NP. The preparation and function of the hypertensin-converting enzyme. *J Exp Med*. 1956 Mar 1;103(3):295-299
76. Stojanović S, Jurišić V, Perišić M. Značaj ultrasonografskih ispitivanja hepaticke cirkulacije kod metastatskih promena u jetri. *Pons* 2007; 9: 28-30
77. Subramanyan BR, Balthazar EJ, Madamba MR, Raghavendra BN, Horii SC, Lefleur RS. Sonography of portosystemic venous collaterals in portal hypertension. *Radiology* 1983; 146: 161-6
78. Taourel P, Perney P, Dauzat M, Gallix B, Pradel J, Blanc F, et al. Doppler study of fasting and postprandial resistance indexes in the superior mesenteric artery in healthy subjects and patients with cirrhosis. *J Clin Ultrasound* 1998; 26: 131-6
79. Tiegerstedt R, Bergman PG. Niere und Kreislauf. *Skandinavisches Archiv für Physiologie* 1898; 8: 223-271.
80. Tziafalias C, Vlychou M, Tepetes K, Kelekis N, Fezoulidis IV. Echo-Doppler Measurements of Portal Vein and Hepatic Artery in Asymptomatic Patients with Hepatitis B Virus and Healthy Adults. *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15 (4):343-6
81. Vellodi A, Foo Y, Cole TJ. Evaluation of three biochemical markers in the monitoring of Gaucher disease. *J Inher Metab Dis* 2005; 28(4): 585-592
82. Vilgrain V, Lebrec D, Menu Y, Scherrer A, Nahum H. Comparison between ultrasonographic signs and the degree of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Gastrointest Radiol* 1990;15:218-222
83. Von Kupffer C. Ueber Sternzellen der Leber. Briefliche Mitteilung an Prof Waldyer. *Archiv für Mikroskopische Anatomie* 1976; 12: 353-8

84. Wachsberg RH, Obolevich AT. Blood flow characteristics of vessels in the ligamentum teres fissure at color Doppler sonography: finding in healthy volunteers and in patients with portal hypertension. *AJR* 1995; 164: 1403-5
85. Wachsberg RH, Simmons MZ. Coronary vein diameter and flow direction in patients with portal hypertension: evaluation with duplex sonography and correlation with variceal bleeding. *AJR* 1994; 162: 637-41
86. Walsh KM, Leen E, Macsween RNM, Morris AJ. Hepatic Blood Flow Changes in Chronic Hepatitis C Measured by Duplex Doppler Color Sonography: Relationship to Histological Features. *Journal Digestive Diseases and Sciences* 1998; 43 (12): 2584-90
87. Wei HS, Lu HM, Li DG, Zhan YT, Wang ZR, Huang X, Cheng JL, Xu QF. The regulatory role of AT 1 receptor on activated HSCs in hepatic fibrogenesis: effects of RAS inhibitors on hepatic fibrosis induced by CCl₄. *World J Gastroenterol*, 2000; 6(6): 824-8
88. Xu B, Broome U, Uzunel M, Nava S, Ge X, Kumagai-Braesch M, Hultenby K, Christensson B, Ericzon BG, Holgersson J, Sumitran-Holgersson S. Capillarization of Hepatic Sinusoid by Liver Endothelial Cell-Reactive Autoantibodies in Patients with Cirrhosis and Chronic Hepatitis. *Am J Pathol* 2003; 163 (4): 1275-89
89. Zoli M, Dondi C, Marchesini G, Cordiani MR, Melli A, Pisi E. Splanchnic vein measurements in patients with liver cirrhosis: a case-control study. *J Ultrasound Med* 1985; 4: 641-6
90. . ulafi , S.Milanovi , R.Šarenac-Kova , Lj.Suša, M.Periši , D.Sagi
Cavernous transformation of the portal vein associated with a large shunt from superior mesenteric to right renal vein in a patient with viral B liver cirrhosis. *Romanian Journal of Gastroenterology* 1997;6(4): 265-268

Spisak skra enica

PH- portna hipertenzija

PV – portna vena

LV – lienalna vena

ACE – angiotenzin konvertuju i enzim

RAAS – renin –angiotenzin- aldosteron sistem

BIOGRAFIJA

Dr. Radmila Kova Šarenac rođena je 8.11.1956. godine u Sarajevu, gde je završila osnovnu školu, gimnaziju i Medicinski fakultet (8,47). U toku studija bila je demonstrator na Institutu za histologiju i embriologiju. Po završetku fakulteta, staza i nakon položenog državnog ispita radila je nekoliko godina u opštoj praksi.

Specijalizaciju iz oblasti interne medicine upisala je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu a specijalistički ispit položila je 1997. godine sa odličnim uspehom. Zvanje subspecijaliste – gastroenterohepatologa stekla je 2003. godine. Takođe na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu odbranila magistarsku tezu 2001. godine.

U dosadašnjem radu objavila je nekoliko naučnih radova u domaćim i stranim časopisima. U stalnom je radnom odnosu u Kliničkom centru Srbije na Klinici za gastroenterologiju i hepatologiju od 1995. godine. Udata je, majka odrasle kćerke.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani Radmila Kovač Šarenac
broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„KORELACIJA ANGIOTENZIN KONVERTUJUĆEG ENZIMA (ACE) SA DOPPLER
PARAMETRIMA U PORTNOJ HIPERTENZIJI“

- 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 autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu, 18.3.2014.

Potpis doktoranta

Radmila Kovač Šarenac

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Radmila Kovač Šarenac
Broj upisa _____
Studijski program _____
Naslov rada „KORELACIJA ANGIOTENZIN KONVERTUJUĆEG ENZIMA (ACE) SA
DOPPLER PARAMETRIMA U PORTNOJ HIPERTENZIJII“
Mentor: Prof. Dr Dragan Tomić

Potpisani Radmila Kovač Šarenac

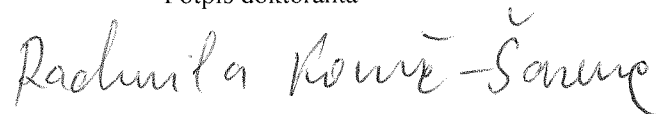
Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

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.

U Beogradu, 18.3.2014.

Potpis doktoranta



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

„KORELACIJA ANGIOTENZIN KONVERTUJUĆEG ENZIMA (ACE) SA DOPPLER PARAMETRIMA U PORTNOJ HIPERTENZIJI“

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

U Beogradu, 18.3.2014.

Potpis doktoranta

Radmila Ronce-Sarun