

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

Luka Vranić

ZNAČAJ TVRDOĆE JETRE I SLEZENE PRI
POSTAVLJANJU DIJAGNOZE PORTALNE HIPERTENZIJE I
VARIKOZITETA JEDNJAKA KOD LJUDI S KRONIČNOM
BOLESTI JETRE

Doktorski rad

Rijeka 2026.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

Luka Vranić

ZNAČAJ TVRDOĆE JETRE I SLEZENE PRI
POSTAVLJANJU DIJAGNOZE PORTALNE HIPERTENZIJE I
VARIKOZITETA JEDNJAKA KOD LJUDI S KRONIČNOM
BOLESTI JETRE

Doktorski rad

Mentor: prof. dr. sc. Davor Štimac, dr. med.

Rijeka 2026.

UNIVERSITY OF RIJEKA

FACULTY OF MEDICINE

Luka Vranić

LIVER AND SPLEEN STIFFNESS IN DIAGNOSING PORTAL
HYPERTENSION AND ESOPHAGEAL VARICES IN PEOPLE
WITH CHRONIC LIVER DISEASE

Doctoral thesis

Mentor: prof. Davor Štimac, MD, PhD

Rijeka, 2026.

Mentor rada: prof. dr. sc. Davor Štimac, dr. med.

Doktorska disertacija obranjena je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____ (titula, ime i prezime)

2. _____ (titula, ime i prezime)

3. _____ (titula, ime i prezime)

4. _____ (titula, ime i prezime)

5. _____ (titula, ime i prezime)

Rad ima _____ listova.

UDK: _____

PREDGOVOR

Doktorska disertacija je izrađena u sklopu suradnje Zavoda za gastroenterologiju Klinike za internu medicinu s Cochraneovom Hepatobilijarnom grupom sa sjedištem u Kopenhagenu, Danska.

Disertacija je izrađena pod mentorstvom prof. dr. sc. Davora Štimca, dr. med.

Zahvaljujem se mentoru prof. dr. sc. Davoru Štimcu, dr. med. na pomoći tijekom izrade sustavnih preglednih radova i savjetima tijekom oblikovanja ove doktorske disertacije.

Posebno zahvaljujem dr. Agostinu Colliju na pomoći i entuzijazmu oko ustroja i izrade sustavnih pregleda i disertacije.

Ovaj rad posvećujem svojoj supruzi Karli bez čije nesebične pomoći, bezuvjetne podrške i ljubavi ovaj put ne bi bio moguć...

SAŽETAK

Ciljevi istraživanja: utvrditi dijagnostičku točnost tvrdoće jetre i slezene mjerene pomoću tranzijentne elastografije (VCTE), dvodimenzionalne elastografije posmičnih valova (2D-SWE), točkaste elastografije posmičnih valova (pSWE) i magnetne rezonance elastografije (MRE) za postavljanje dijagnoze klinički značajne portalne hipertenzije (CSPH), teške portalne hipertenzije (SPH), varikoziteta jednjaka (OV) i visokorizičnih varikoziteta jednjaka (HROV) koristeći Cochrane sustavni pregled s meta-analizom.

Ispitanici i metode: sustavnim pretraživanjem relevantnih bibliografskih baza uključene su studije koje su ispitivale dijagnostičku točnost elastografskih metoda kod ljudi s kroničnom bolesti jetre. Referentni standardi bili su gradijent portalnog venskog tlaka za portalnu hipertenziju i ezofagogastroduodenoskopija (EGDS) za varikozitete jednjaka. Traženi su podaci o stvarno pozitivnim, stvarno negativnim, lažno pozitivnim i lažno negativnim rezultatima za svaki dijagnostički postupak. Koristeći se Cochrane metodologijom i statističkom obradom podataka dobiveni su rezultati koji su prikazani u obliku *forest plot*-ova, ROC grafova (prema engl. *receiver operating characteristics*) i skupnih osjetljivosti i specifičnosti dijagnostičkih postupaka i određenih graničnih vrijednosti ili njihovih raspona. Učinjene su i direktne i indirektne usporedbe dijagnostičkih postupaka.

Rezultati: pretraživanjem literature uključeno je 47 studija koje su ispitivale dijagnostičku točnost za utvrđivanje portalnu hipertenzije i 134 studije za varikozitete jednjaka. Najčešće korišten ispitivani test u studijama bila je tvrdoća jetre pomoću VCTE koja s graničnom vrijednosti od 25 kPa postiže visoku skupnu specifičnost od 94.1% što je čini pouzdanim testom za utvrđivanje CSPH posebice u populaciji s niskom prevalencijom CSPH. Izuzev VCTE i 2D-SWE, dijagnostička točnost drugih elastografskih metoda nije mogla biti pouzdano istražena zbog manjka studija. Niti jedan ispitivani test nije postigao osjetljivost i specifičnost $\geq 90\%$ zbog čega ne mogu pouzdano potvrditi ili isključiti ciljna stanja. Svi dobiveni rezultati niske su pouzdanosti zbog uglavnom slabe metodološke kvalitete dostupnih studija te vrlo izražene heterogenosti ponajviše zbog međusobno različitih uključenih kohorti na temelju stadija bolesti i etiologije bolesti te različitih korištenih graničnih vrijednosti.

Zaključci: unatoč širokoj kliničkoj upotrebi i preporukama smjernica, trenutno nema dovoljno pouzdanih podataka o dijagnostičkoj učinkovitosti elastografskih metoda za dokazivanje portalne hipertenzije i varikoziteta jednjaka. Postoji potreba za novim visokokvalitetnim studijama s jasno definiranom populacijom i predefiniranim graničnim vrijednostima kako bi se precizno utvrdila dijagnostička točnost uz eventualno uključivanje elastografskih metoda u dijagnostički algoritam osoba s kroničnom bolesti jetre.

Ključne riječi: Elastografske slikovne metode; Medicina temeljena na dokazima; Meta-analiza; Portalna hipertenzija; Točnost podataka; Varikoziteti jednjaka i želuca

SUMMARY

Objectives: to assess the diagnostic accuracy of liver and spleen stiffness measured by vibration-controlled transient elastography (VCTE), two-dimensional shear wave elastography (2D-SWE), point shear wave elastography (pSWE), and magnetic resonance elastography (MRE) for diagnosing clinically significant portal hypertension (CSPH), severe portal hypertension (SPH), oesophageal varices (OV), and high-risk esophageal varices (HROV) by using a Cochrane systematic review with meta-analysis.

Patients and methods: through a systematic search of relevant bibliographic databases, we included studies investigating the diagnostic accuracy of the elastography techniques in people with chronic liver disease. The reference standards were the hepatic venous pressure gradient for portal hypertension and esophagogastroduodenoscopy for oesophageal varices. From each included primary study, we obtained the data on true positives, true negatives, false positives, and false negatives for each diagnostic test. Using Cochrane methodology and meta analysis, results were obtained and presented in the form of forest plots, ROC curves (receiver operating characteristics), and pooled sensitivities and specificities of the diagnostic tests and selected cut-off values or ranges. Both direct and indirect comparisons of the diagnostic tests were performed.

Results: The literature search included 47 studies assessing diagnostic accuracy for portal hypertension and 134 studies for oesophageal varices. The most commonly evaluated index test was liver stiffness measured by VCTE, which at a cut-off value of 25 kPa achieved a high pooled specificity of 94.1% making it a reliable test for ruling-in CSPH, particularly in populations with a low prevalence of CSPH. Except for VCTE and 2D-SWE, the diagnostic accuracy of other elastography methods could not be reliably evaluated due to the limited number of studies. No evaluated test achieved both sensitivity and specificity $\geq 90\%$; therefore none can reliably confirm or exclude the target conditions. All results are of low certainty, mainly due to the poor methodological quality of the included studies and substantial heterogeneity, largely driven by differences in disease severity and etiology, as well as variability in the cut-off values used.

Conclusions: Despite widespread use and guideline recommendations, there are insufficient data on diagnostic performance of elastography techniques, including comparisons and combinations, to fully support their use in diagnostic algorithm in people with chronic liver disease. There is a critical need for more high-quality primary studies with predefined cut-off values and comprehensive reporting on patient selection. Future research should focus on the standardisation of elastography devices and methods to reduce heterogeneity.

Keywords: Data Accuracy; Elasticity Imaging Techniques; Esophageal and Gastric Varices; Evidence-Based Medicine; Hypertension, Portal; Meta-Analysis

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1 Što su Cochrane sustavni pregledi s meta-analizom?	1
1.2. Značaj portalne hipertenzije i varikoziteta jednjaka kod ljudi s kroničnom bolesti jetre	2
1.3 Dijagnostika varikoziteta jednjaka i portalne hipertenzije	3
1.4 Aktualni problemi pri postavljanju dijagnoze varikoziteta jednjaka i portalne hipertenzije	4
1.5 Elastografske metode	6
1.5.1 Tvrdoća jetre i slezene mjerena tranzijentnom elastografijom	6
1.5.2. Tvrdoća jetre i slezene mjerena elastografijom posmičnih valova	8
1.5.3. Tvrdoća jetre i slezene mjerena magnetskom rezonancom elastografijom	8
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	10
3. MATERIJALI I METODE.....	11
3.1. Vrste uključenih studija	11
3.2 Ispitanici.....	11
3.3 Ispitivani testovi	12
3.4 Ciljna stanja.....	12
3.5 Referentni standard.....	12
3.6 Metode pretraživanja studija	14
3.7. Selekcija studija i prikupljanje podataka.....	15
3.8. Procjena metodološke kvalitete studija (QUADAS 2 i QUADAS-C).....	17
3.9. Etički aspekti istraživanja.....	17
3.10. Statistička obrada podataka	18
3.11. Procjena izvora heterogenosti.....	19
3.12. Analiza osjetljivosti.....	21
4. REZULTATI SUSTAVNOG PREGLEDA ZA UTVRĐIVANJE PORTALNE HIPERTENZIJE	22
4.1. Rezultati pretrage literature i karakteristike uključenih studija	22
4.2. Tvrdoća jetre mjerena s VCTE za postavljanje dijagnoze CSPH.....	26
4.2.1. Tvrdoća jetre mjerena s VCTE s graničnom vrijednosti od 25 kPa	28
4.2.2. Tvrdoća jetre mjerena s VCTE s ostalim graničnim vrijednostima	30
4.3. Tvrdoća jetre mjerena s VCTE za postavljanje dijagnoze SPH.....	31
4.4. Tvrdoća slezene mjerena s VCTE za postavljanje dijagnoze CSPH.....	33
4.5. Tvrdoća slezene mjerena s VCTE za postavljanje dijagnoze SPH	35
4.6. Tvrdoća jetre mjerena s 2D-SWE za postavljanje dijagnoze CSPH.....	36
4.7. Tvrdoća jetre mjerena s 2D-SWE za postavljanje dijagnoze SPH	38
4.8. Tvrdoća slezene mjerena s 2D-SWE za postavljanje dijagnoze CSPH	40
4.9. Tvrdoća slezene mjerena s 2D-SWE za postavljanje dijagnoze SPH.....	41

4.10. Tvrdoća jetre mjerena s pSWE za postavljanje dijagnoze CSPH	42
4.11. Tvrdoća jetre mjerena s pSWE za postavljanje dijagnoze SPH.....	43
4.12. Tvrdoća slezene mjerena s pSWE za postavljanje dijagnoze CSPH.....	43
4.13. Tvrdoća slezene mjerena s pSWE za postavljanje dijagnoze SPH	45
4.14. Magnetna elastografija za postavljanje dijagnoze CSPH i SPH	45
4.15. Kombinacije različitih dijagnostičkih testova.....	45
4.16. Direktne i indirektne usporedbe dijagnostičkih testova	46
5. REZULTATI SUSTAVNOG PREGLEDA ZA UTVRĐIVANJE VARIKOZITETA JEDNJAKA ...	51
5.1. Rezultati pretrage literature i karakteristike uključenih studija	51
5.2. Tvrdoća jetre mjerena s VCTE za postavljanje dijagnoze OV	55
5.3. Tvrdoća jetre mjerena s VCTE za postavljanje dijagnoze HROV	58
5.4. Tvrdoća slezene mjerena s VCTE za postavljanje dijagnoze OV.....	61
5.5. Tvrdoća slezene mjerena s VCTE za postavljanje dijagnoze HROV	63
5.6. Tvrdoća jetre mjerena s 2D-SWE za postavljanje dijagnoze OV	66
5.7. Tvrdoća jetre mjerena s 2D-SWE za postavljanje dijagnoze HROV.....	68
5.8. Tvrdoća slezene mjerena s 2D-SWE za postavljanje dijagnoze OV	70
5.9. Tvrdoća slezene mjerena s 2D-SWE za postavljanje dijagnoze HROV	72
5.10. Tvrdoća jetre mjerena s pSWE za postavljanje dijagnoze OV	73
5.11. Tvrdoća jetre mjerena s pSWE za postavljanje dijagnoze HROV	75
5.12. Tvrdoća slezene mjerena s pSWE za postavljanje dijagnoze OV.....	76
5.13. Tvrdoća slezene mjerena s pSWE za postavljanje dijagnoze HROV	78
5.14. Tvrdoća jetre mjerena s MRE za postavljanje dijagnoze OV.....	79
5.15. Tvrdoća jetre mjerena s MRE za postavljanje dijagnoze HROV	80
5.16. Tvrdoća slezene mjerena s MRE za postavljanje dijagnoze OV	81
5.17. Tvrdoća slezene mjerena s MRE za postavljanje dijagnoze HROV	81
5.18. Kombinacije različitih dijagnostičkih testova.....	82
5.19. Direktne i indirektne usporedbe dijagnostičkih testova	83
6. RASPRAVA	87
7. ZAKLJUČCI.....	94
8. POPIS LITERATURE	96
9. POPIS POKRATA.....	108
10. POPIS ILUSTRACIJA	110
10.1. Popis slika	110
10.2. Popis tablica	114
11. PRIVITCI.....	115
12. ŽIVOTOPIS	144

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Ova doktorska disertacija nastala je na temelju dva zasebna srodna Cochrane sustavna pregleda s meta-analizom. Cilj prvog sustavnog pregleda je procjena dijagnostičke točnosti tvrdoće jetre i slezene pri postavljanju dijagnoze klinički značajne portalne hipertenzije (CSPH; prema engl. *clinically significant portal hypertension*) i teške portalne hipertenzije (SPH; prema engl. *severe portal hypertension*), a drugog prisutnost bilo kojih varikoziteta jednjaka (OV; prema engl. *oesophageal varices*) i visokorizičnih varikoziteta jednjaka (HROV; prema engl. *high-risk oesophageal varices*) [1,2]. Prilikom provedbe oba sustavna pregleda poštivana su pravila Cochrane kolaboracije primjenom standardizirane statističke i znanstvene metodologije temeljenom na smjernicama objavljenim u Cochrane priručniku za sustavne pregledne radove studija dijagnostičke točnosti (prema engl. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*) [3].

1.1 Što su Cochrane sustavni pregledi s meta-analizom?

Sustavni pregled je vrsta znanstvenog rada u kojem autori, prema sustavnom i unaprijed definiranom planu, pretražuju i odabiru studije prema unaprijed definiranim kriterijima te čine sintezu dostupnih znanstvenih podataka. Koraci za izradu sustavnog pregleda su: unaprijed definirano pretraživanje znanstvene literature, odabir primarnih studija, izvlačenje potrebnih podataka iz studija, sinteza i analiza podataka, prikaz rezultata, diskusija i zaključci. Sustavni pregledi razlikuju se od opisnih (narrativnih) preglednih radova u kojima nema sistematiziranog pregleda literature, rezultati se prikazuju na deskriptivan način, nema statističke obrade podataka, a podaci i zaključci uglavnom ovise o znanju i iskustvu autora. Cochrane sustavni pregledi nastaju u sklopu Cochrane kolaboracije te predstavljaju međunarodno prepoznate znanstvene publikacije najvišeg standarda. Autori Cochrane sustavnih pregleda vođeni su prema unaprijed definiranim i strogim pravilima izrade sustavnih pregleda čime se smanjuje rizik od pristranosti i rizik sustavne i slučajne pogreške. Izrada Cochrane sustavnog pregleda temelji se na smjernicama Cochrane kolaboracije koje su prikazane u priručnicima za sustavne pregledne radove, a autorima su dostupni i drugi materijali za učenje na službenim stranicama, kao i stručna potpora Cochrane kolaboracije u bilo kojem stadiju izrade rada. Provedbom ovakve stroge znanstvene metodologije sustavnih pregleda donose se zaključci temeljeni na dokazima (engl. *evidence based medicine*) koji pomažu bolesnicima, liječnicima i upraviteljima u zdravstvu u donošenju specifičnih odluka u zdravstvu. Jedna od najvažnijih značajki Cochrane sustavnih pregleda je objava protokola u *Cochrane Library of Systematic Reviews*. Objava protokola u kojima se unaprijed na jasan i strukturiran način definiraju kriteriji i plan provedbe sustavnog pregleda onemogućava utjecaj samih rezultata primarnih studija na odluke autora tijekom izrade sustavnog pregleda, čime se postiže

transparentnost i objektivnost rezultata sustavnog pregleda. Poput završnog sustavnog pregleda, protokoli su također podvrgnuti kritičkoj analizi recenzenata čime se skreće pažnja na teoretske ili metodološke nedostatke čime se poboljšava metodologija protokola i time smanjuje rizik od sustavne pogreške i prije započinjanja sustavnog pregleda.

Iako se vrlo često koristi kao sinonim za sustavni pregled, meta-analiza zapravo predstavlja statističku metodu kojom se objedinjuju rezultati više pojedinačnih uključenih studija te dobiva ukupni znanstveni dokaz. Skupnom statističkom analizom odnosno kombiniranjem rezultata svih studija koji se bave istim kliničkim pitanjem dobiva se ukupni znanstveni dokaz što sustavni pregled s meta-analizom svrstava na vrh piramide hijerarhije znanstvenog dokaza. Detaljnom metodologijom sustavnih pregleda smanjuje se rizik od sustavnih ili slučajnih pogrešaka pojedinačnih studija, rješavaju se diskrepancije među studijama, što ukupne rezultate čini vjerodostojnijima. Meta-analiza provodi se pomoću statističkog softvera SAS, verzija 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, SAD) s dodatnim makro-om METADAS te u računalnom programu Review Manager (RevMan), verzija 5.4. koji osim statističke analize služi i za strukturirano pisanje znanstvenog rada i oblikovanje tablica i slika prema unaprijed zadanim strukturiranim predlošcima prema pravilima Cochrane kolaboracije [3–5].

1.2. Značaj portalne hipertenzije i varikoziteta jednjaka kod ljudi s kroničnom bolesti jetre

Portalna hipertenzija je klinički sindrom karakteriziran povišen tlakom u portalnom venskom sustavu, a najčešće je uzrokovan uznapredovalom kroničnom bolesti jetre. Portalna hipertenzija rezultat je strukturalnih promjena u jetrenom parenhimu uključujući stvaranje regenerativnih nodula, remodeliranje jetrenih sinusoida zbog čega dolazi do povećanog vaskularnog (sinusoidalnog) otpora i povišenog vaskularnog tonusa zbog epitelijalne disfunkcije i povišene proizvodnje vazokonstriktora. Nadalje, vazodilatacija u sistemske cirkulaciji dovodi do aktivacije neurohumoralnih i vazokonstriktivnih sustava (renin–angiotenzin–aldosteronski sustav), što uzrokuje hiperdinamičko cirkulacijsko stanje i dodatno povećava portalni protok i portalni tlak. Klinički je važno podijeliti portalnu hipertenziju na blagu ili subkliničku, definiranu gradijentom jetrenog venskog tlaka (HVPG; prema engl. *hepatic venous pressure gradient*) između 6 i 9 mmHg od CSPH (HVPG > 10 mmHg) i SPH (HVPG > 12 mmHg) [6,7]. CSPH je prisutna u 66% ljudi s uznapredovalom kompenziranom kroničnom bolesti jetre [8], međutim bolesnici su često asimptomatski i ostaju nedijagnosticirani godinama. Međutim, CSPH predstavlja vodeći uzrok dekompenzacije ciroze jetre i direktno utječe na medijan preživljenja ljudi s uznapredovalom kroničnom bolesti jetre; u kompenziranoj fazi preživljenje je dulje od 10 godina, dok kod dekompenziranih bolesnika iznosi oko dvije do četiri godine [9,10]. Ukupan rizik od dekompenzacije iznosi 7% do 10% godišnje [11]. CSPH dovodi i do povećanog rizika od nastanka komplikacija poput nastanak varikoziteta jednjaka, ascitesa, hepatičke encefalopatije i

hepatocelularnog karcinoma [12,13]. Nadalje, SPH je povezana s značajnim rizikom od krvarenja iz varikoziteta jednjaka, što predstavlja najfatalniju posljedicu portalne hipertenzije s šestotjednom smrtnošću između 15 i 25% [7,14,15]. S druge strane, smanjenje HVPG-a ispod 12 mmHg ili smanjenje veće od 20% u odnosu na početnu vrijednost dovodi do značajnog smanjenja rizika rekurentnog krvarenja, encefalopatije, ascitesa i smrti [16,17].

Varikoziteti jednjaka nastaju kao posljedica povećanog vaskularnog otpora u jetri i postupnog porasta portalnog tlaka. Portalni tlak veći od 10 mmHg, definiran kao CSPH, predstavlja stanje koje dovodi do razvoja portosistemskog kolateralnog optoka, odnosno razvitka ezofagealnih, umbilikalnih, fundalnih i/ili rektalnih varikoziteta [18]. Otprilike dvije trećine osoba s uznapredovalom kroničnom bolešću jetre razvije varikozitete jednjaka tijekom života [19]. Incidencija varikoziteta jednjaka kod osoba s uznapredovalom kroničnom bolešću jetre iznosi oko 5% godišnje [20], a kumulativna incidencija iznosi 44% u 10 godina i 53% u 20 godina [9]. HROV su definirani kao varikoziteti koji su veći od 5 mm, imaju prisutne crvene pruge (engl. *red wale sign*) ili crvene točkice (engl. *cherry red spots*) na površini ili bilo koji varikoziteti kod osoba s cirozom jetre Child-Pugh klasa C, a predstavljaju visok rizik za krvarenje. Krvarenje iz varikoziteta jednjaka javlja se u do 30% slučajeva iz velikih varikoziteta tijekom dvogodišnjeg razdoblja, u usporedbi s 5% do 18% rizika krvarenja iz malih varikoziteta [20].

1.3 Dijagnostika varikoziteta jednjaka i portalne hipertenzije

Mjerenje HVPG-a smata se zlatnim standardom za procjenu portalnog tlaka. HVPG predstavlja gradijent između tlaka u portalnoj veni i intraabdominalnog dijela donje šuplje vene. Određuje se mjerenjem razlike između okludiranog tlaka u jetrenoj veni (WHVP; prema engl. *wedged hepatic venous pressure*) i slobodnog tlaka u jetrenoj veni (FHVP; prema engl. *free hepatic venous pressure*). Mjerenje HVPG-a invazivni je postupak koji se provodi kateterizacijom desne ili lijeve jugularne vene ili brahijalne vene. Kateter s balonom se pod kontrolom fluoroskopije uvodi u donju šuplju venu i jetrenu venu. Kada se protok krvi zaustavi okluzijom jetrene vene pomoću začepljenog (engl. *wedged*) katetera, registrirani tlak odražava tlak iz prethodnog vaskularnog područja, točnije iz jetrenih sinusoida.

Stoga WHVP pokazuje tlak u jetrenim sinusoidama, a ne izravno portalni tlak. U zdravoj jetri WHVP je nešto niži od portalnog tlaka zbog izjednačavanja tlaka kroz međusobno povezane sinusoida. Kod ciroze jetre fibrozne pregrade onemogućavaju izjednačavanje tlaka, što omogućuje da WHVP točno procijeni portalni tlak. FHVP predstavlja tlak u neokludiranoj jetrenoj veni. Normalne vrijednosti HVPG-a kreću se od 1 mmHg do 5 mmHg. Vrijednosti više od 5 mmHg definiraju portalnu hipertenziju, dok vrijednosti iznad 10 mmHg predstavljaju CSPH, a iznad 12 mmHg SPH [21].

Gastroskopija je klinički standardni test (referentni standard) za postavljanje dijagnoze OV. Veličina, izgled i karakteristike varikoziteta jednjaka procijenjuju se tijekom endoskopije te klasificiraju prema nekoj od međunarodnih klasifikacija prema najvećem identificiranom varikozitetu. Najčešća klasifikacija koja se koristi je prema Baveno VII konsenzusu, a ona podrazumijeva sljedeću podjelu varikoziteta jednjaka:

- **niskorizični varikoziteti** – mali varikoziteti (manji od 5 mm), bez “*red wale sign*” ili “*cherry red spots*” i Child-Pugh razred A ili B;
- **visokorizični varikoziteti** – veliki varikoziteti (≥ 5 mm), “*red wale sign*” i/ili “*cherry red spots*” i/ili Child-Pugh razred C [22].

1.4 Aktualni problemi pri postavljanju dijagnoze varikoziteta jednjaka i portalne hipertenzije

Kod osoba s uznapredovalom kroničnom bolesti jetre, neovisno o etiologiji, potrebno je jedanput godišnje vršiti probir na komplikacije portalne hipertenzije, ukoliko već nije uvedena terapija neselektivnim beta blokatorima (NSBB) [22]. Mjerenje HVPG-a je invazivna, skupa i rijetko dostupna dijagnostička metoda zbog čega se ne koristi rutinski u kliničkoj praksi nego uglavnom u znanstvene svrhe. Stoga, dijagnoza portalne hipertenzije najčešće se postavlja indirektno otkrivanjem njenih posljedica koje uključuju splenomegaliju, ascites te razvoj kolateralne venske cirkulacije odnosno stvaranje varikoziteta jednjaka. Procjena ovih posljedica nužna je za rano liječenje i sprječavanje napredovanja bolesti. Referentni standard za dijagnosticiranje varikoziteta jednjaka je gastroskopija, često korišten endoskopski zahvat koji se u svrhu probira treba ponavljati jednom godišnje [22,23]. Međutim, gastroskopija je skup, invazivan i pacijentima često neugodan zahvat te može biti povezana s ozbiljnim komplikacijama [24,25]. Aktualne smjernice preporučuju rano započinjanje terapije s NSBB ukoliko je utvrđena CSPH ili bilo kakav OV. Međutim, potrebno je razlikovati HROV od malih (bilo kojih, niskorizičnih) varikoziteta zbog rizika od krvarenja, kao najteža komplikacija portalne hipertenzije [22]. Neinvazivne alternativne dijagnostičke metode, poput elastografskih metoda, mogle bi zamijeniti gastroskopiju za rano otkrivanje bolesnika s bilo kojim OV ili HROV. Procjena prisutnosti varikoziteta jefitnijim neinvazivnim dijagnostičkim postupcima omogućili bi rano prepoznavanje osoba s visokim rizikom od dekompenzacije i komplikacija, kod kojih bi se preventivne strategije mogle primijeniti uz manje ukupne troškove, manje proceduralnih komplikacija i veću udobnost za bolesnike. Trenutne smjernice preporučuju da se godišnji probir na varikozitete jednjaka pomoću gastroskopije može izbjeći ukoliko je vrijednost tvrdoće jetre mjerena pomoću tranzijentne elastografije (engl. *vibration-controlled transient elastography*; VCTE) ≥ 20 kPa ili ako je broj trombocita $\leq 150 \times 10^9/L$ [22]. Međutim, ukoliko kriteriji nisu ispunjeni, tvrdoća slezene mjerena pomoću VCTE ≤ 40 kPa može isključiti postojanje HROV. Prema tome, ovakav pristup isključuje HROV, ali ne i bilo kakve

varikozitete, što može dovesti do propuštanja prilike za rano započinjanje liječenja kako bi se spriječio napredak varikoziteta u HROV, posljedično nastup krvarenja i drugih komplikacija CSPH. Također, zbog nedostatne količine znanstvenog dokaza, nema preporuka za tvrdoću jetre i slezene pomoću bilo koje druge elastografske metode za potvrdu ili isključivanje OV i HROV [22,26].

S druge strane, varikoziteti jednjaka kao posljedica portalne hipertenzije uglavnom se pojavljuju pri HVPG > 10 mmHg, ali se mogu pojaviti i pri nižim vrijednostima. Osim toga, samo 50 do 60% osoba s CSPH razvije varikozitete jednjaka [6]. Prema tome, procijenjujući samo varikozitete kao surogatni marker CSPH, kod velikog broja bolesnika može se propustiti prilika ranog započinjanja terapija i utjecaja na tijek i progresiju ciroze jetre i portalne hipertenzije. Nadalje, nakon recentne PREDESCI studije, paradigma liječenja bolesnika s uznapređovalom bolesti jetre se promijenila – od liječenja i prevencije samo varikoziteta jednjaka i krvarenja prema liječenju CSPH po postavljanju dijagnoze u svrhu prevencije dekompenzacije. Naime, PREDESCI studija pokazala je da kod bolesnika s CSPH dugotrajna terapija s NSBB produljuje preživljenje bez dekompenzacije i smanjuje incidenciju ascitesa kao najčešću komplikaciju portalne hipertenzije [27]. Sukladno tome, za razliku od ranijih smjernica, Baveno VII konsenzus preporučuje NSBB ne samo u slučaju postojanja OV ili HROV kao primarna ili sekundarna profilaksa krvarenja iz varikoziteta, već i onima s CSPH-om zbog visokog rizika za razvoj dekompenzacije ciroze jetre [22]. Obzirom da je mjerenje HVPG invazivna i uglavnom nedostupna dijagnostička pretraga, nameće se potreba za neinvazivnim alternativnim metodama s prihvatljivom dijagnostičkom točnošću i jednostavnom primjenom u rutinskoj kliničkoj praksi. Elastografske dijagnostičke metode najvalidiranije su neinvazivne dijagnostičke pretrage za procjenu portalne hipertenzije i njenih komplikacija, i kao takve jedine se spominju u aktualnim smjernicama [22,26]. Prema smjernicama Baveno VII konsenzusa, CSPH se može isključiti ukoliko je tvrdoća jetre mjerena pomoću VCTE < 15 kPa i broj trombocita > 150 x 10⁹/L kod bilo koje etiologije bolesti i potvrditi u slučaju ≥ 25 kPa, kod osoba s kroničnom bolesti jetre virusne ili etilične etiologije ili s metaboličkom disfunkcijom povezane masne bolesti jetre (MASLD). Međutim, trenutno nema preporuke za tvrdoću jetre mjerene pomoću VCTE-om u drugim etiologijama ili bilo kojom drugom elastografskom metodom. Tvrdoća slezene mjerena pomoću VCTE-om može se koristiti kod virusne etiologije i za isključivanje i za potvrđivanje CSPH, pri graničnim vrijednostima SSM < 21 kPa i SSM > 50 kPa [22]. Smjernice američkog društva za bolesti jetre preporučuju korištenje tvrdoće slezene > 40 kPa za potvrdu CSPH, neovisno o etiologiji [26]. Nema preporuka za upotrebu tvrdoće slezene pomoću VCTE kod drugih etiologija bolesti, niti pomoću drugih elastografskih metoda. Nadalje, ističe se potreba za evaluacijom tvrdoće slezene mjerene pomoću specijalizirane sonde od 100 Hz pomoću VCTE, obzirom da su gore navedene preporuke nastale na temelju ranijih studija koje su koristile sondu od 50 Hz koja je inicijalno namijenjena samo za mjerenje tvrdoće jetre. Osim toga, nema preporuka za postavljanje dijagnoze SPH za niti jednu elastografsku metodu u niti jednim smjernicama [22,26].

1.5 Elastografske metode

Dijagnostičke metode temeljene na elastografiji najčešće su korištene neinvazivne metode za procjenu portalnog tlaka. U njih ubrajaju se VCTE, dvodimenzionalna elastografija posmičnog vala (2D-SWE, prema engl. *two-dimensional shear wave elastography*), točkasta elastografija posmičnog vala (pSWE, prema engl. *point shear wave elastography*) i magnetska rezonanca elastografija (MRE, prema engl. *magnetic resonance elastography*) koje procjenom tvrdoće jetre i slezene indirektno procijenjuju postojanje portalne hipertenzije i njenih komplikacija poput varikoziteta jednjaka. Tvrdoća jetre direktni je pokazatelj količine fibroze jetre koja je posljedica patološkog nakupljanja kolagena u jetrenom parenhimu što se javlja u većini kroničnih bolesti jetre i vodi prema cirozi jetre. Elastografija jetre razvila se izvan svoje izvorne svrhe procjene stadija fibroze jetre te se koristi i kao indirektni pokazatelj komplikacija ciroze jetre uključujući portalnu hipertenziju i varikozitete jednjaka. S druge strane, tvrdoća slezene direktni je pokazatelj učinka portalne hipertenzije na parenhim slezene. Patogeneza povećanja slezene u bolesnika s uznapredovalom kroničnom bolesti jetre nije u potpunosti razjašnjena; međutim jasno je da nije riječ samo o pasivnoj kongestiji slezene, već i o hiperplaziji tkiva uzrokovanoj fibrogenezom, angiogenezom i povećanjem limfoidnog tkiva slezene [28]. Obzirom da dobro koreliraju sa stadijem fibroze jetre, vrijednostima portalnog tlaka i prisutnosti varikoziteta jednjaka te zbog svoje neinvazivnosti, široke primjenjivosti, niske cijene te relativno kratke krivulje učenja, tvrdoća jetre i slezene mjerene različitim elastografskim metodama dobivaju sve veću pozornost u znanstvenim istraživanjima te primjenu u kliničkoj praksi [28–30].

1.5.1 Tvrdoća jetre i slezene mjerena tranzijentnom elastografijom

Tranzijentna elastografija (Fibroscan; Echosens, Paris, Francuska) najvalidiranija je neinvazivna dijagnostička metoda za procjenu stadija ciroze jetre i njenih komplikacija. Fibroscan je jednodimenzionalni ultrazvučni VCTE uređaj koji mjeri brzinu niskofrekventnog (50 Hz) elastičnog posmičnog vala koji se širi kroz parenhim jetre ili slezene. Brzina vala izravno je povezana s tvrdoćom tkiva: što je tkivo tvrđe, val se širi brže. Međutim, parenhim slezene tvrdi je od parenhima jetre, pa 50 Hz sonda namijenjena jetri može dovesti do precjenjivanja tvrdoće slezene. Stefanescu i sur. su 2020. godine predstavili novu sondu od 100 Hz namijenjena mjerenju tvrdoće slezene [31], međutim još uvijek nema dovoljno podataka o njevoj dijagnostičkoj točnosti i primjenjivosti. VCTE je najraširenija neinvazivna i elastografska metoda, jednostavna za korištenje (brza za izvođenje, laka za naučiti, može se izvesti uz krevet pacijenta) i ima visoku reproducibilnost [32]. Nedostaci VCTE su smanjena primjenjivost kod pretilih bolesnika i kod bolesnika s ascitesom, nemogućnost odabira područja skeniranja te lažno visoke vrijednosti tvrdoće jetre u slučaju povišenih transaminaza, akutnog hepatitisa,

ekstrahepatične kolestaze, kongestije jetre, nedavnog unosa hrane i prekomjerne konzumacije alkohola [33].

Tvrdoća jetre mjeri se u ležećem položaju pomoću M ili XL sonde (prema indeksu tjelesne mase). Rezultat se izražava u kilopaskalima (1,5 do 75 kPa), a normalne vrijednosti su oko 5 kPa. Više vrijednosti očekuju se kod osoba s vrlo niskim ili visokim BMI-jem (U-oblik distribucije) [33]. Neuspješna mjerenja javljaju se u 3% slučajeva, dok u 15.8% slučajeva dolazi do nepouzdanih rezultata, ponajviše kod pretilih osoba [34]. Uvođenjem posebne XL sonde značajno se povisila primjenjivost metode (oko 95%) kod osoba s MASLD-om [35]. Reproducibilnost među ispitivačima je izvrsna, s intraklasnim koeficijentom korelacije (ICC, prema engl. *intraclass correlation coefficient*) od 0.98 [32]. Iako je tvrdoća jetre mjerena pomoću VCTE najviše validirana za stupnjevanje fibroze jetre, tvrdoća jetre dobro kolerira s portalnom hipertenzijom i služi kao surogatni pokazatelj. Prema Baveno VII konsenzusu, granična vrijednost ≥ 25 kPa može se koristiti za potvrdu CSPH kod virusne i alkoholne etiologije te kod ne-pretilih MASLD bolesnika. Dijagnostička vrijednost tvrdoće jetre pomoću VCTE u drugim etiologijama je nepoznata [22]. Što se tiče dijagnostike OV i HROV, postoji velika varijabilnost graničnih vrijednosti među studijama, kako za potvrđivanje tako i za isključivanje OV ili HROV-a [18]. Stoga je Baveno VI konsenzusom predložen kombinirani algoritam koji uključuje i broj trombocita. Prema konsenzusu, u uznapredovaloj kroničnoj bolesti jetre, neovisno o etiologiji, HROV se može isključiti ako je tvrdoća jetre mjerena pomoću VCTE < 20 kPa, a broj trombocita $> 150 \times 10^9/L$ [36]. Ne postoje preporuke koje se temelje isključivo samo na mjerenju tvrdoće jetre niti za potvrđivanje niti za isključivanje HROV-a. Nadalje, nema preporuka za postavljanje dijagnoze bilo kojih OV [22].

Princip mjerenja tvrdoće slezene je isti kao za tvrdoću jetre, međutim zbog veće tvrdoće parenhima slezene potrebna je sonda s frekvencijom od 100 Hz [37]. Obzirom da je to sonda nove generacije, u rutinskoj kliničkoj praksi i u većini studija koristi se jetrena 50 Hz sonda za mjerenje tvrdoće slezene. Metoda također ima izvrsnu međuispitivačku reproducibilnost (ICC 0.94), uz stopu neuspjeha mjerenja ili nepouzdanih rezultata 15-20% [38]. Obzirom da su rezultati tvrdoće slezene usporedivi s rezultatima tvrdoće jetre i odlično koreliraju s HVPG [28], smjernice preporučuju isključivanje CSPH kod < 21 kPa i potvrdu CSPH kod > 50 kPa kod osoba s virusnom etiologijom, ostavljajući veliku „sivu zonu“ uz odsustvo preporuka za druge etiologije kao i za primjenu sonde nove generacije od 100Hz [22]. S druge strane, Baveno VII konsenzus preporučuje da se tvrdoća slezene < 40 kPa može koristiti za identifikaciju osoba s niskim rizikom od HROV kod kojih bi inače bila indicirana probirna gastroskopija (tvrdoća jetre > 20 kPa ili broj trombocita $> 150 \times 10^9/L$). Trenutačno ne postoje preporuke za potvrđivanje ili isključivanje bilo kojih OV, niti za potvrđivanje HROV [22].

1.5.2. Tvrdoća jetre i slezene mjerena elastografijom posmičnih valova

Elastografija posmičnih valova obuhvaća dvije elastografske metode: 2D-SWE i pSWE. Obje metode su „hibridne“ jer omogućuju istodobnu vizualizaciju u ultrazvučnom B-modu i procjenu tvrdoće jetre/slezene. Time se nastoji prevladati osnovno ograničenje VCTE-a, koji ne dopušta odabir specifične regije mjerenja. 2D-SWE je elastografska metoda novije generacije koja se može implementirati na većinu komercijalno dostupnih ultrazvučnih uređaja. Najčešće korišten 2D-SWE uređaj je Aixplorer Supersonic Imagine. Polje od interesa (ROI, prema engl. *region of interest*) veće je u odnosu na pSWE i iznosi 2x2 cm. Unutar njega se može na nekoliko mjesta mjeriti propagacija posmičnih valova čime dobijemo tvrdoću jetre i slezene izraženu u kPa [37,39]. Točkasta elastografija posmičnog vala (pSWE) također je dostupna na većini ultrazvučnih uređaja. ROI je manji nego kod VCTE i 2D-SWE (iznosi oko 1x0.5 cm), a brzina propagacije posmičnog vala izražava se u metrima po sekundi (m/s). Pružajući ciljani prikaz, ove metode mogu smanjiti stopu neuspjeha, osobito u bolesnika s pretilošću i ascitesom [33]. Prema Woo i sur., obje metode imaju nisku stopu neuspješnih mjerenja i nepouzdanih rezultata prilikom mjerenja tvrdoće jetre (1% za pSWE i 5% za 2D-SWE), međutim reproducibilnost među ispitivačima je bila bolja kod pSWE (ICC 0.92 napram 0.83 za 2D-SWE). Mjereći tvrdoću slezene, uspješna mjerenja uz pSWE bilježe se u 85-100% slučajeva, uz nisku reproducibilnost među ispitivačima [40]. S druge strane, tvrdoća slezene mjerena pomoću 2D-SWE pokazuje visoku stopu neuspjeha (oko 29%), ali uz visok stupanj međuispitivačke reproducibilnosti [41]. Uspoređujući s VCTE, mjerenje tvrdoće jetre pomoću 2D-SWE pokazuje jednaku stopu neuspjeha, međutim uspješno mjerenje tvrdoće slezene moguće je u znatno nižem postotku slučajeva (oko 66%) [42]. Kod pSWE, vjerodostojnost rezultata mjerenja tvrdoće jetre upitna je kod značajno povišenih vrijednosti jetrenih transaminaza i kod nedavnog unosa hrane, ali je stopa neuspjeha niža nego kod VCTE [39]. Nadalje, mjerenje tvrdoće slezene pomoću pSWE bilježi visoku uspješnost mjerenja i kod bolesnika s pretilošću, ascitesom ili oboje [43,44]. Za razliku od VCTE, studije koje su evaluirale 2D-SWE ili pSWE koristile su uređaje različitih proizvođača, uz različite granične vrijednosti u različitim mjernim jedinicama (m/s ili kPa) što otežava međusobnu usporedbu rezultata i naglašava potrebu za evaluacijom graničnih vrijednosti specifičnim za svaki pojedini uređaj. Usprkos potencijalnim prednostima u odnosu na VCTE, zbog nedostatnog ukupnog znanstvenog dokaza aktualne smjernice zasad ne preporučuju rutinsku kliničku upotrebu ovih elastografskih metoda za postavljanje dijagnoze portalne hipertenzije i varikoziteta jednjaka [22].

1.5.3. Tvrdoća jetre i slezene mjerena magnetskom rezonancom elastografijom

Magnetska rezonantna elastografija (MRE) procijenjuje brzinu propagacije posmičnih valova u jetri u 3D prikazu pomoću modificirane fazno-kontrastne metode. Posmični valovi proizvode se pomoću

pasivnog odašiljača čime se stvaraju kontinuirane akustične vibracije koje se šire cijelim abdomenom, uključujući jetru i slezenu, pri frekvenciji od 60 Hz. Glavna prednost MRE je evaluacija čitavog parenhima jetre i slezene (ne samo ROI odabran od strane izvođača), bez utjecaja pretilosti ili ascitesa na uspješnost metode [45]. Stopa neuspjeha tvrdoće jetre mjerene s MRE je niska (5.6%), dok je reproducibilnost među ispitivačima visoka (ICC 0.95), a tvrdoća slezene mjerena s MRE izvediva je u 100% slučajeva [46–48]. Rezultati MRE, posebice tvrdoća slezene, izvrsno koreliraju s HVPG i prisutnošću varikoziteta jednjaka [49,50]. Međutim, zbog ograničene dostupnosti, visoke cijene i dugog trajanja pretrage, klinička primjena MRE u kontekstu probira bolesnika s uznapredovalom bolesti jetre na prisutnost portalne hipertenzije i varikoziteta jednjaka je vrlo ograničena te se uglavnom koristi u znanstvene svrhe [33,45].

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Glavni ciljevi istraživanja su:

1. utvrđivanje dijagnostičke točnosti tvrdoće jetre i tvrdoće slezene, kao i njihove kombinacije, izmjerenih bilo kojom elastografskom metodom (VCTE, pSWE, 2D-SWE ili MRE) za postavljanje dijagnoze CSPH u odraslih osoba s kroničnom bolesti jetre
2. utvrđivanje dijagnostičke točnosti tvrdoće jetre i tvrdoće slezene, kao i njihove kombinacije, izmjerenih bilo kojom elastografskom metodom (VCTE, pSWE, 2D-SWE ili MRE) za postavljanje dijagnoze bilo kojih OV u odraslih osoba s kroničnom bolesti jetre

Sekundarni ciljevi istraživanja su:

1. utvrđivanje dijagnostičke točnosti tvrdoće jetre i tvrdoće slezene, kao i njihove kombinacije, izmjerenih bilo kojom elastografskom metodom (VCTE, pSWE, 2D-SWE ili MRE) za postavljanje dijagnoze SPH u odraslih osoba s kroničnom bolesti jetre
2. utvrđivanje dijagnostičke točnosti tvrdoće jetre i tvrdoće slezene, kao i njihove kombinacije, izmjerenih bilo kojom elastografskom metodom (VCTE, pSWE, 2D-SWE ili MRE) za postavljanje dijagnoze HROV u odraslih osoba s kroničnom bolesti jetre

Svrha ovog istraživanja je sustavno analizirati sve relevantne objavljene i neobjavljene podatke i studije te pružiti ukupni znanstveni dokaz koji bi potencijalno mogao značajno utjecati na dosadašnji dijagnostički algoritam kod osoba s kroničnom bolesti jetre.

3. MATERIJALI I METODE

Metodologija ovog istraživanja temeljena je smjernicama objavljenim u Cochrane priručniku za sustavne pregledne radove studija dijagnostičke točnosti [3].

3.1. Vrste uključeni studija

Uključene su primarne studije koje su ispitivale dijagnostičku točnost VCTE, 2D-SWE, pSWE i MRE za postavljanje dijagnoze CSPH, SPH, OV i HROV kod osoba s kroničnom bolesti jetre. Sve uključene studije morale su koristiti HVPG kao referentni standard za dijagnozu portalne hipertenzije i/ili ezofagogastroduodenoskopiju (EGDS) za dijagnozu OV/HROV. Studije su uključene neovisno o statusu i vrsti publikacije i jeziku pisanja, a sve su bile presječnog (engl. *cross-sectional*) dizajna. Isključili smo studije slučaj-kontrola (engl. *case-control*) koje su uspoređivale odrasle osobe s poznatom portalnom hipertenzijom i/ili varikozitetima jednjaka s kontrolnim skupinama (zdravi ispitanici ili osobe s kroničnom bolesti jetre bez poznate portalne hipertenzije i/ili OV), jer takve studije imaju veći rizik od pristranosti. Takav dizajn studija uglavnom podrazumijeva uključivanje ispitanika s krajnjih dijelova spektra bolesti (npr. jasne slučajeve i sigurno zdrave ispitanike), što može dovesti do precijenjene dijagnostičke točnosti ispitivanih testova.

3.2 Ispitanici

U istraživanje su uključeni odrasli ispitanici neovisno o dobi i spolu s dijagnozom kronične jetrene bolesti, neovisno o težini i duljini trajanja bolesti. Dijagnoza kronične bolesti jetre temeljila se prema patohistološkom nalazu ili kombinacijom kliničkih, laboratorijskih, endoskopskih i radioloških pokazatelja. Isključene su studije koje uključuju ispitanike sa stanjima koja mogu biti povezana s povišenim vrijednostima tvrdće jetre i/ili slezene poput akutnog hepatitisa, značajno povišenih jetrenih transaminaza (više od pet puta od gornje granice referentnih vrijednosti), kolestatske bolesti jetre, hepatocelularnog karcinoma, višestrukih žarišnih lezija jetre, tromboze portalne vene te sekundarne portalne hipertenzije (npr. zatajenje desnog srca, Budd-Chiari sindrom). Također isključene su studije koje su uključivale ispitanike s od ranije poznatom portalnom hipertenzijom i/ili varikozitetima jednjaka ili koji su ranije liječeni zbog komplikacija portalne hipertenzije ili varikoziteta jednjaka (splenektomija, parcijalna embolizacija slezene, transjugularni intrahepatični portosistemski shunt, balonski okludirana retrogradna transvenska obliteracija, terapija s NSBB ili endoskopska terapija). Međutim, kako bi se izbjeglo isključivanje velikih studija s prihvatljivim ispitanicima, uključili smo studije u kojima je do 20% ispitanika imalo hepatocelularni karcinom, kolestatsku bolest jetre, raniju

primjenu NSBB te prethodno poznatu portalnu hipertenziju ili varikozitete jednjaka. Prema QUADAS-2 kriterijima, takve studije procijenjene su kao studije s visokim rizikom od pristranosti i ograničenom primjenjivošću zbog čega je provedena i dodatna analiza osjetljivosti isključivanjem tih studija (vidjeti poglavlja 2. Ciljevi istraživanja i 3.13. Analiza osjetljivosti) [51].

3.3 Ispitivani testovi

Ispitivani testovi za utvrđivanje dijagnostičke točnosti za postavljanje dijagnoze portalne hipertenzije ili OV su tvrdoća jetre i slezene ili njihova kombinacija mjerene pomoću VCTE, 2D-SWE, pSWE i MRE. Kombinacija tvrdoća jetre i slezene mjerene bilo kojom elastografskom metodom je smatrana zasebnim dijagnostičkim testom i pozitivnom u slučaju kada je barem jedan od testova bio pozitivan.

Elastografske metode mogu koristiti različite granične vrijednosti za utvrđivanje ili isključivanje ciljnog stanja. Stoga odlučili smo utvrditi ukupnu dijagnostičku točnost svake pojedine elastografske metode, kao i najčešće korištenih graničnih vrijednosti u uključenim studijama.

3.4 Ciljna stanja

Ciljna stanja su CSPH (HVPG >10 mmHg), SPH (HVPG >12 mmHg), OV bilo koje veličine ili rizika od krvarenja te HROV. HROV su varikoziteti koji su veći od 5 mm i/ili imaju prisutne „*red wale*“ znakove ili „*cherry red spots*“, i/ili bilo koji varikoziteti kod ispitanika s Child-Pugh klasa C cirozom jetre [18,22,23].

3.5 Referentni standard

Mjerenje HVPG-a jedini je prihvatljivi referentni standard za procjenu portalne hipertenzije. HVPG predstavlja gradijent tlaka između portalne vene i intraabdominalnog dijela donje šuplje vene. Određuje se mjerenjem razlike između zakočenog tlaka u jetrenoj veni i slobodnog jetrenog venskog tlaka. Riječ je o invazivnom postupku koji se izvodi kateterizacijom desne ili lijeve jugularne vene ili brahijalne vene. Kateter s balonom uvodi se pod fluoroskopskim nadzorom u donju šuplju venu i hepatičnu venu. Kada se protok krvi zaustavi okluzijom jetrene vene pomoću katetera, registrirani tlak odražava tlak u jetrenim sinusoidima. U zdravoj jetri, zakočeni jetreni venski tlak nešto je niži od portalnog tlaka zbog izjednačavanja tlaka kroz međusobno povezane sinusoidne. U uznapredovaloj kroničnoj bolesti jetre, fibrozne septe narušavaju to izjednačavanje tlaka, što omogućuje da se zakočenim tlakom točno

procijeni portalni tlak. Slobodni jetreni venski tlak mjeri tlak u neokludiranoj jetrenoj veni. Normalne vrijednosti HVPG-a kreću se od 1 do 5 mmHg. Vrijednosti iznad 5 mmHg definiraju portalnu hipertenziju, no samo vrijednosti iznad 10 mmHg (CSPH) povezane su s razvojem komplikacija kronične bolesti jetre. Vrijednosti iznad 12 mmHg (SPH) predstavljaju granični tlak za rupturu i krvarenje iz varikoziteta [21]. Međutim, HVPG ima svoja ograničenja, osobito kod kolestatskih bolesti i MASLD-a. Kod MASLD-a uzorak oštećenja jetre često uključuje perisinusoidalnu fibrozu koja doprinosi presinusoidalnom otporu, što može dovesti do podcjenjivanja portalnog tlaka [52]. Kod kolestatskih bolesti jetre, osobito primarnog bilijarnog kolangitisa, u ranim stadijima bolesti stvaraju se veno-venske kolaterale koji uzrokuju djelomičnu dekompresiju jetrenog venskog sustava, što dovodi do nižeg zakočenog jetrenog tlaka i posljedičnog podcjenjivanja portalnog tlaka [53].

Interval između ispitivanih testova i HVPG, neovisno o redoslijedu izvođenja testova, mora biti kraći od jednog tjedna, kako bi se izbjegle moguće promjene ciljnog stanja. Ako studija navodi dulji vremenski razmak smatrati će se kao studija s visokim rizikom od sustavne pogreške, odnosno pristranosti.

Ezofagogastroduodenoskopija (EGDS) predstavlja klinički referentni standard za dijagnozu varikoziteta jednjaka. Veličina i izgled varikoziteta procijenjuju se tijekom endoskopije prema najvećem identificiranom varikozitetu prema jednoj od mnogostrukih klasifikacija od kojih je najčešća Baveno VII konsenzus klasifikacija [2]. Drugi čimbenik u određivanju rizika od krvarenja je stadij uznapredovale kronične bolesti jetre koji se procijenjuje se pomoću Child-Pugh ljestvice koja obuhvaća tri razreda – A, B i C prema težini kronične bolesti jetre. Posebna obilježja varikoziteta su „*red wale*“ znak ili „*cherry red spots*“ koji, ukoliko su prisutni čak i na manjim varikozitetima, značajno podižu rizik od krvarenja. Prema najnovijem Baveno VII konsenzusu varikoziteti jednjaka klasificiraju se na sljedeći način:

- Varikoziteti niskog rizika – mali varikoziteti (manji od 5 mm), bez *red wale* znakova ili *cherry red spots* te Child-Pugh razred A ili B;
- Varikoziteti visokog rizika – veliki varikoziteti (5 mm ili više), prisutnost *red wale* znakova ili *cherry red spots*, Child-Pugh razred C ili kombinacija navedenih čimbenika [22].

Interval između ispitivanih testova i EGDS, neovisno o redoslijedu izvođenja testova, mora biti kraći od tri mjeseca, kako bi se izbjegle moguće promjene ciljnog stanja. Ako studija navodi dulji vremenski razmak smatrati će se kao studija s visokim rizikom od sustavne pogreške, odnosno pristranosti.

3.6 Metode pretraživanja studija

U svrhu sustavnog pretraživanja pretražili smo sljedeće bibliografske baze: Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register, Cochrane Hepato-Biliary Group Diagnostic-Test-Accuracy Studies Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE ALL Ovid, Embase Ovid (Excerpta Medica Database), LILACS (VHL Regional Portal), Science Citation Index – Expanded (Web of Science) i Conference Proceedings Citation Index – Science (Web of Science). Prilikom pretraživanja nisu primijenjena ograničenja prema jeziku pisanja ili obliku i vrsti publikacije. Navedene bibliografske baze pretražene su u razdoblju od osnivanja svake pojedine baze do 8.4.2024. kod sustavnog pregleda koji je istražio dijagnostičku točnost elastografskih metoda za postavljanje dijagnoze portalne hipertenzije, te od osnivanja svake pojedine baze do 7.10.2025 kod sustavnog pregleda koji je istražio dijagnostičku točnost elastografskih metoda za postavljanje dijagnoze varikoziteta jednjaka.

Pokušali smo identificirati druge potencijalne studije za uključivanje, koje nisu bile pronađene elektroničkim pretraživanjima, ručnim pregledavanjem popisa literature uključenih studija te provjerom preglednih članaka, drugih sustavnih pregleda i/ili meta-analiza. Također ručno smo pretražili knjige sažetaka sa skupova European Association for the Study of the Liver (EASL), Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) i American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) održanih tijekom posljednjih 10 godina prije datuma pretraživanja (2014.–2024.) za kod sustavnog pregleda koji je istražio dijagnostičku točnost elastografskih metoda za postavljanje dijagnoze portalne hipertenzije, odnosno u razdoblju od 2015.–2025. za sustavni pregled koji je istražio točnost elastografskih metoda za postavljanje dijagnoze varikoziteta jednjaka. Međutim, nismo pronašli dodatne studije za uključivanje; sve studije koje su uključene već su bile identificirane elektroničkim sustavnim pretraživanjem bibliografskih baza podataka. Istraživanja koja su u tijeku pretražena su pregledom registara istraživanja Clinicaltrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>), European Medicines Agency (EMA), US Food and Drug Administration (FDA) i WHO International Clinical Trials Registry Platform (<http://www.who.int/ictrp/en/>). Pretražili smo Google Scholar (scholar.google.com/) kao izvor „sive literature“, uključujući izvješća, disertacije, teze i sažetke skupova. Tražili smo i pregledali sve relevantne izjave o povlačenju članaka koristeći bazu podataka Retraction Watch Database (<https://retractionwatch.com/retraction-watch-database-user-guide/>). Pokušali smo kontaktirati autore uključenih studija, stručnjake i znanstvenike, kao i relevantne farmaceutske tvrtke, prema potrebi, kako bismo saznali za potencijalno propuštene, neobjavljene ili aktualne studije od interesa. Autori uključenih studija ili studija s nedostatnim podacima kontaktirani su radi dobivanja dodatnih informacija, ako je to bilo potrebno. Pokušaji kontaktiranja autora, stručnjaka i znanstvenika te pretraživanje Google Scholar-a, ClinicalTrials.gov, EMA, WHO ICTRP i FDA i baze podataka Retraction Watch Database provedeni su između svibnja 2023. i svibnja 2024. godine za sustavni

pregled koji je istražio dijagnostičku točnost elastografskih metoda za postavljanje dijagnoze portalne hipertenzije, te između kolovoza 2024. i kolovoza 2025. godine za sustavni pregled koji je istražio dijagnostičku točnost elastografskih metoda za postavljanje dijagnoze varikoziteta jednjaka. Dodatne studije za uključivanje nisu pronađene; sve uključene studije već su bile identificirane elektroničkim pretraživanjem primarnih baza podataka. Strategije pretraživanja za svaki sustavni pregled navedene su u Privitku 1 i Privitku 2.

3.7. Selekcija studija i prikupljanje podataka

Dva autora su neovisno jedan o drugom pregledavala potencijalno relevantne studije i provjeravala zadovoljavaju li definirane uključne kriterije. U prvoj fazi selekcije studija, radovi su analizirani na temelju naslova i sažetka. Za studije koje su procijenjene kao uključive ili potencijalno uključive pribavljeni su cjeloviti tekstovi studija. U drugoj fazi selekcije studija, dvoje autora su nezavisno jedan o drugome analizirali i procijenjivali cjelovite tekstove prema kriterijima za uključivanje i isključivanje te donijeli konačne odluke o uključivanju studija. U slučaju nesuglasja, pitanje uključivanja rješavalo bi se raspravom ili odlukom trećeg autora.

Prikupljanje podataka iz uključenih studija provodila su dva autora neovisno jedan o drugome prema unaprijed definiranom obrascu za prikupljanje podataka. Prikupljeni podaci međusobno su uspoređeni, a nesuglasice su razriješene raspravom i dogovorom ili odlukom trećeg autora.

Iz uključenih studija prikupili smo sljedeće podatke:

1. naslov i prvi autor studije
2. časopis u kojem je objavljena studija
3. godina publikacije
4. vrsta publikacije (sažetak, „*full-text*“ rad, pismo, komentar na studiju)
5. dizajn studije (prospektivna/retrospektivna)
6. veličina uzorka - broj sudionika koji zadovoljavaju kriterije i koji su uključeni u istraživanje
7. osnovne karakteristike ispitanika – dob, spol, rasa, prisutnost ciroze, Child-Pugh klasa, etiologija kronične jetrene bolesti
8. korišten dijagnostički test s evaluiranim graničnim vrijednostima
9. ciljano stanje – CSPH, SPH, OV i/ili HROV
10. referentni standard – EGDS i/ili HVPG

11. vremenski interval između ispitivanog testa i referentnog standarda
12. zasljepljivanje ispitivača kod izvođenja ispitivanih dijagnostičkih testova i referentnih standarda
13. broj neodređenih rezultata ili tehnički neuspjelih pokušaja ispitivanih testova
14. broj stvarno pozitivnih, stvarno negativnih, lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata

Iz svih uključenih primarnih studija, za svaki ispitani dijagnostički test određen je broj stvarno pozitivnih, stvarno negativnih te lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata. Navedeni podaci korišteni su za izradu 2x2 tablica (Tablica 1) te su uneseni u računalni program Review Manager (RevMan), verzija 5.4 [4]. U slučaju nepotpunih podataka kontaktirani su autori primarnih studija.

Tablica 1. 2x2 tablica. Tablica prikazuje moguće rezultate ispitivanih testova u odnosu prema zadanom referentnom standardu. Rezultati se klasificiraju kao stvarno pozitivni (TP, prema engl. *true positive*), stvarno negativni (TN, prema engl. *true negative*), lažno pozitivni (FP, prema engl. *false positive*) i lažno negativni (FN, prema engl. *false negative*).

		Rezultat referentnog standarda		
		Stanje prisutno	Stanje odsutno	
Rezultat ispitivanog testa	Pozitivan	Stvarno pozitivni	Lažno pozitivni	Ukupan broj ispitanika s pozitivnim ispitivanim testom
	Negativan	Lažno negativni	Stvarno negativni	Ukupan broj ispitanika s negativnim ispitivanim testom
		Ukupan broj oboljelih ispitanika	Ukupan broj zdravih ispitanika	

3.8. Procjena metodološke kvalitete studija (QUADAS 2 i QUADAS-C)

Metodološka kvaliteta uključenih studija ispitivana je pomoću QUADAS-2 (engl. *quality assessment of diagnostic accuracy studies*) i QUADAS-C (engl. *quality assessment of diagnostic accuracy studies-comparative*) alatima prema preporukama Cochrane kolaboracije [3,51,54]. Dva autora, neovisno jedan o drugome, procijenjuju metodološku kvalitetu studija kroz četiri domene koje su evaluirane ovim alatima: odabir ispitanika, provedba ispitivanog testa, provedba referentnog standarda i tijek studije i vremenska ograničenja. QUADAS-2 je temeljni alat za procjenu metodološke kvalitete, dok se QUADAS-C koristi za studije u kojima se uspoređuju dva ili više ispitivana testa jer uključuje dodatna pitanja u svakoj domeni specifična za usporedbe testova [54]. Unutar svake domene odgovara se na definirana pitanja koja se odnose na kvalitetu studija. Pitanja su koncipirana da provjere jesu li u studiju uključeni ispitanici koji odgovaraju kliničkom kontekstu u kojem se primjenjuju ispitivani testovi, je li provedba i interpretacija rezultata dijagnostičkih testova i referentnih standarda adekvatna i klinički prihvatljiva, te odgovara li vremenski tijek provedbe ispitivanih testova i referentnih standarda očekivanim situacijama u kliničkoj praksi. Odgovaranjem na pitanja stječe se dojam na koji način je studija provedena, odnosno postoji li rizik od pristranosti koji bi upućivali da su rezultati studije iskrivljeni ili neadekvatni, te bi rezultate takve studije trebalo interpretirati s oprezom. Svaka od navedenih domena ocijenjena je jednom od tri moguće ocjene – nizak, nejasan ili visok rizik od pristranosti, odnosno metodološke ili sustavne pogreške. Ukoliko je za određenu studiju rizik od pristranosti ocijenjen kao nizak u svim domenama, studija je definirana kao studija niskog rizika od pristranosti. Ukoliko je barem jedna domena ocijenjena nejasnim ili visokim rizikom od pristranosti, studija je definirana kao studija visokog rizika od pristranosti. Prve tri domene također se procijenjuju i u smislu primjenjivosti rezultata uključenih studija na postavljeno znanstveno pitanje, a odgovori mogu biti „visoka”, „niska” ili „nejasna” [9]. Primjenjivost rezultata procijenjuje se po istom principu kao i rizik od sustavne pogreške. Dva autora usporedila su odgovore na pitanja, te u slučaju nesuglasica rješili bi raspravom ili odlukom trećeg autora. Pitanja prema QUADAS-2 i QUADAS-C alatima koja su služila za procjenu postojanja rizika sustavne pogreške i procjenu zabrinutosti za primjenu rezultata primarnih studija navedena su u Pravitku 3.

3.9. Etički aspekti istraživanja

Ovim istraživanjem osigurano je poštivanje četiri temeljnih biomedicinskih principa: osobni integritet – autonomnost, pravednost, dobročinstvo i neškodljivost, kao i onih iz njih izvedenih (npr. privatnost, povjerenje i sl.), u skladu s Nurnberškim kodeksom, najnovijom revizijom Helsinške deklaracije te ostalim mjerodavnim dokumentima. Medicinski podaci prikupljeni su skladu s bioetičkim standardima, uz osiguranje privatnost ispitanika uključenih u istraživanje i zaštitu tajnosti podataka.

3.10. Statistička obrada podataka

Statistička analiza podataka provedena je u skladu s preporukama navedenim u Cochraneovom priručniku za sustavne preglede dijagnostičke točnosti testova [3]. Za svaku uključenu primarnu studiju konstruirana je 2 x 2 tablica za svaki pojedini ispitivani test. Ispitali smo sljedeće testove: tvrdoća jetre i slezene mjerene s VCTE, tvrdoća jetre i slezene mjerene s 2D-SWE, tvrdoća jetre i slezene mjerene s pSWE i tvrdoća jetre i slezene mjerene s MRE. Ciljna stanja bila su CSPH, SPH, OV i HROV koja su utvrđivana referentnim standardima HVPG i EGDS. Tvrdoća jetre i slezene, mjerene različitim elastografskim metodama, smatrane su pozitivnima kada premašuju definiranu graničnu vrijednost. U svakoj uključenoj studiji tražena je evaluirana granična vrijednost za svaki pojedini ispitivani test te su proučene koje su granične vrijednosti za svaki pojedini test najčešće korištene.

Prvo je provedena deskriptivna analiza uključenih studija na način da su izračunate vrijednosti medijana za određene karakteristike uključenih ispitanika. Karakteristike ispitanika od interesa bile su prevalencija CSPH, varikoziteta jednjaka, bolesnika s cirozom jetre, pojedinih etiologija kronične bolesti jetre (virusna, alkoholna, MASLD), bolesnika s kompenziranom cirozom jetre (definiranim kao Child-Pugh klasa A) te bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre (definiranom kao Child-Pugh klasom B ili C).

Analizirajući svaku studiju posebno, rezultati pojedinih ispitivanih testova za pojedino ciljno stanje prikazivali su se grafički u obliku „forest“ grafova u kojem su prikazani osjetljivost i specifičnost testa s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti (CI, prema engl. *confidence interval*). Grafički su se rezultati svake pojedine studije prikazali na ROC grafu (engl. *receiver operating characteristics*) u obliku jedne točke prema sjecištu osjetljivosti (navedene na Y osi) u odnosu na 1 – specifičnost (navedene na X osi). Nakon toga pristupilo se provođenju meta-analize. U slučaju da su primarne studije procjenjivale dijagnostičku točnost tvrdoće jetre i/ili slezene koristeći različite granične vrijednosti, koristili smo hijerarhijski sumarni ROC (HSROC) model za objedinjavanje podataka (osjetljivosti i specifičnosti) i procjenu sumarne ROC (SROC) krivulje [3]. Ukoliko su u studijama prikazani rezultati kod više različitih graničnih vrijednosti za isti ispitivani test, korišteni su rezultati s najčešće korištenom graničnom vrijednošću u literaturi. Rezultati su prikazani grafički (pomoću HSROC krivulja), te su prikazane kombinacije osjetljivosti i specifičnosti u različitim točkama krivulje. Definirane su četiri točke na HSROC krivulji prema sljedećoj strategiji: izračunate su i prikazane vrijednosti specifičnosti za dvije unaprijed definirane visoke vrijednosti osjetljivosti (80% i 90%); zatim su izračunate i prikazane vrijednosti osjetljivosti za dvije unaprijed definirane visoke vrijednosti specifičnosti (80% i 90%). U slučajevima kada su studije međusobno koristile iste granične vrijednosti, korišten je bivarijantni model. Pomoću bivarijantnog modela, izračunate su skupne osjetljivosti i specifičnosti (engl. *pooled estimates of sensitivity and specificity*) određene granične vrijednosti koje su prikazane na ROC krivulji u obliku točke i 95 %-tne regije pouzdanosti. Također, izračunate su i skupne vrijednosti

pozitivnih i negativnih omjera vjerojatnosti (engl. *pooled estimates of positive and negative likelihood ratio*) za svaku graničnu vrijednost. Budući je uočena široka varijabilnost graničnih vrijednosti među studijama koje su procijenjivale različite indeksne testove, grupirali smo ih u najuže moguće raspone. Zatim smo primijenili bivarijatni model kako bismo procijenili skupnu osjetljivost i specifičnost i skupne vrijednosti pozitivnih i negativnih omjera vjerojatnosti svakog identificiranog raspona graničnih vrijednosti.

Direktnu usporedbu između dijagnostičkih testova proveli smo uzimajući u obzir samo studije koje su uspoređivale ispitivane testove na istim ispitanicima. Razliku između dva ispitivana testa ispitana je na način da je jedan od testova unesen u meta-analitički model kao varijabla čime se dobije razinu statističke značajnosti za eventualnu razliku u dijagnostičkoj točnosti. Razlike u dijagnostičkoj točnosti testova procijenili smo pomoću log omjera vjerojatnosti (engl. *log-likelihood ratio test*) za usporedbu modela s i bez varijable čime je izračunata relativna osjetljivost (tj. omjer osjetljivosti dvaju testova) i relativna specifičnost (tj. omjer specifičnosti dvaju testova).

U slučaju nedovoljne količine podataka za direktnu usporedbu između dva ispitivana dijagnostička testa, provedena je indirektna usporedba uključivanjem u analizu sve studije koje su procijenjivale dijagnostičku točnost barem jednog od dva razmatrana testa. Indirektna usporedba dijagnostičke točnosti testova može dovesti do sustavne pogreške, manje je točna od direktne usporedbe, ali se češće koristi zbog generalno manjeg broj uključenih studija koje direktno uspoređuju dva razmatrana testa [55]. P vrijednost manja od 0.05 ($p < 0,05$) korištena je kao statistički značajna. Za indirektnu analizu u obzir su došle bilo koje granične vrijednosti, a ukoliko su studije procijenjivale dijagnostičku točnost više graničnih vrijednosti, koristili smo najčešće korištenu graničnu vrijednost. Usporedbe dijagnostičke točnosti dva testa prikazane su na ROC grafovima. Zbog velikog broja mogućih analiza u sklopu ovog istraživanja, direktne i indirektna usporedbe testova provedene su uzimajući u obzir koje su utvrđivale dijagnostičku točnost tvrdoće jetre i tvrdoće slezene za postavljanje dijagnoze CSPH i OV (glavni ciljevi istraživanja) pomoću dva najvalidiranija i najčešće korištena elastografska testa – VCTE i 2D-SWE. Sve statističke analize provedene su korištenjem statističkog softvera SAS, verzija 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, SAD) s dodatnim makro-om METADAS i računalnim programom Review Manager (RevMan), verzija 5.4. [3–5].

3.11. Procjena izvora heterogenosti

Heterogenost predstavlja razliku između uključenih studija u sustavni pregled ili meta-analizu, a uključuje razlike u metodologiji, vrsti i ustroju studije, karakteristikama ispitanika, načinu izvođenja postupaka ili dijagnostičkih testova ili načinu izvođenja referentnih standarda. Kako bi se analizirao utjecaj potencijalnog čimbenika na skupne vrijednosti osjetljivosti i specifičnosti, svaki potencijalni

čimbenik unosi se u meta-analitički model (HSROC ili bivarijatni model) kao zasebna varijabla te se procjenjuje utjecaj varijable na skupnu vrijednost osjetljivosti i specifičnosti određenog ispitivanog testa. Statistička značajnost utjecaja varijable na skupne vrijednosti osjetljivosti i specifičnosti procijenjena je pomoću testa omjera vjerojatnosti (engl. *log-likelihood ratio test*) za usporedbu modela s i bez ispitivane varijable. P vrijednost manja od 0.05 ($p < 0,05$) prihvaćena je kao statistički značajna. Procjena izvora heterogenosti učinjena je samo s studijama koje su koristile zajedničku unaprijed predefiniranu graničnu vrijednost.

Istraženi su sljedeći potencijalni čimbenici heterogenosti:

1. virusna etiologija kronične bolesti jetre; studije koje uključuju $> 80\%$ sudionika s virusnom etiologijom u usporedbi sa studijama koje uključuju $\leq 80\%$ sudionika s virusnom etiologijom.
2. etiologija alkoholna bolest jetre; studije koje uključuju $> 80\%$ sudionika s alkoholnom bolesti jetre u usporedbi sa studijama koje uključuju $\leq 80\%$ sudionika s alkoholnom bolesti jetre.
3. MASLD etiologija kronične bolesti jetre; studije koje uključuju $> 80\%$ sudionika s MASLD-om u usporedbi sa studijama koje uključuju $\leq 80\%$ sudionika s MASLD-om.
4. prevalencija CSPH; studije s prevalencijom CSPH $> 50\%$ u usporedbi sa studijama s prevalencijom CSPH $\leq 50\%$.
5. prevalencija SPH; studije s prevalencijom SPH $> 25\%$ u usporedbi sa studijama s prevalencijom SPH $\leq 25\%$.
6. prevalencija bilo kojih OV; studije s prevalencijom bilo kojih OV $> 50\%$ u usporedbi sa studijama s prevalencijom bilo kojih OV $\leq 50\%$.
7. prevalencija HROV; studije s prevalencijom HROV $> 25\%$ u usporedbi sa studijama s prevalencijom HROV $\leq 25\%$.
8. težina kronične bolesti jetre; studije koje uključuju $> 75\%$ sudionika s cirozom (Child-Pugh klasa A) u usporedbi sa studijama koje uključuju $\leq 75\%$ sudionika s cirozom (Child-Pugh klasa A).
9. geografsko područje; studije provedene u Europi u usporedbi s studijama provedenim u ostatku svijeta.
10. vrsta korištene sonde za mjerenje tvrdoće slezene VCTE metodom; sonda za mjerenje tvrdoće jetre (LSM@50Hz) u usporedbi s specijaliziranom sondom za mjerenje tvrdoće slezene (SSM@100Hz).
11. vrsta korištene sonde u slučaju kada se sonda za mjerenje tvrdoće jetre (LSM@50Hz) koristi za mjerenje tvrdoće slezene VCTE metodom; M u usporedbi s XL sondom.
12. broj neuspješnih ili neodređenih rezultata za dobivanje LSM ili SSM: studije s $> 20\%$ u usporedbi sa studijama s $\leq 20\%$ neuspješnih ili neodređenih rezultata.

3.12. Analiza osjetljivosti

Rizik od sustavne pogreške uključenih studija, odnosno pouzdanost dobivenih rezultata procijenjeni su provedbom analize osjetljivosti. Provedena je analiza osjetljivosti isključivanjem studija koje su ocijenjene kao studije visokog ili nejasnog rizika od sustavne pogreške u barem jednoj domeni prema QUADAS-2 alatu. Osim toga, definirana su dolje navedena pitanja te je provedena analiza osjetljivosti isključivanjem studija s odgovorima „ne“ ili „nejasno“.

1. Jesu li rezultati ispitivanih testova interpretirani bez znanja rezultata referentnog standarda?
2. Je li postojao prihvatljivi vremenski interval između ispitivanog testa i referentnog standarda?
Prihvatljivi vremenski interval za studije koje su procijenjivale dijagnostičku točnost testova za dokazivanje CSPH/SPH je jedan tjedan, a za studije koje su dokazivale OV/HROV iznosio je tri mjeseca.

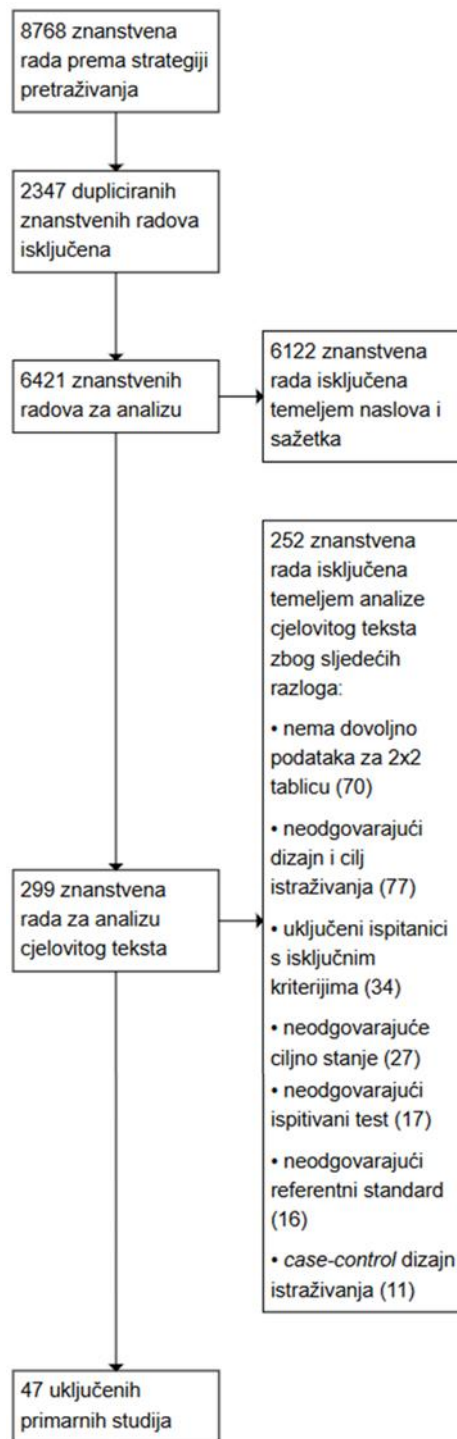
Nadalje, provedena je analiza osjetljivosti isključivanjem studija objavljenih samo u obliku sažetaka ili pisama. Također, provedena je analiza osjetljivosti isključivanjem studija koje su uključivale do 20% sudionika koji su ispunjavali kriterije isključenja (hepatocelularni karcinom, kolestatska bolest jetre, ranija primjena NSBB, prethodno poznata portalna hipertenzija ili varikoziteti jednjaka) ili nije bilo dovoljno podataka. P vrijednost manja od 0.05 ($p < 0,05$) prihvaćena je kao statistički značajna.

Analize osjetljivosti provedene su samo s studijama koje su koristile zajedničku unaprijed definiranu graničnu vrijednost.

4. REZULTATI SUSTAVNOG PREGLEDA ZA UTVRĐIVANJE PORTALNE HIPERTENZIJE

4.1. Rezultati pretrage literature i karakteristike uključenih studija

Pretraga literaturnih baza podataka provedena je 8. travnja 2024. godine čime je indentificirano ukupno 8768 publikacija. Strategije pretraživanja pojedinih literaturnih baza podataka prikazane su u Pravitku 1. U prvom koraku isključeno je 2347 duplikata nakon čega je prestalo 6421 publikacija. Čitanjem naslova i sažetaka isključeno je 6122 publikacija jer nisu zadovoljavali ključne kriterije ili se uopće nisu bavili primjenom elastografskih metoda kod ljudi s kroničnom bolesti jetre. Analizirani su cjeloviti tekstovi preostale 299 publikacije nakon čega su isključene 252 studije zbog sljedećih razloga: nedovoljno podataka za izradu 2x2 tablice, neodgovarajuća vrsta i cilj istraživanja, uključeni pacijenti koji zadovoljavaju isključne kriterije sustavnog pregleda, neodgovarajuće ciljno stanje, neodgovarajući ispitivani test, neodgovarajući referentni standard ili „*case-control*“ vrsta istraživanja. Stoga u definitivnu analizu uključeno je 47 studija (ukupni 49 kohorti ispitanika), s ukupno 7817 ispitanika. PRISMA dijagram selekcije primarnih studija je prikazan na Slici 1. Popis uključenih studija nalazi se u Pravitku 4.

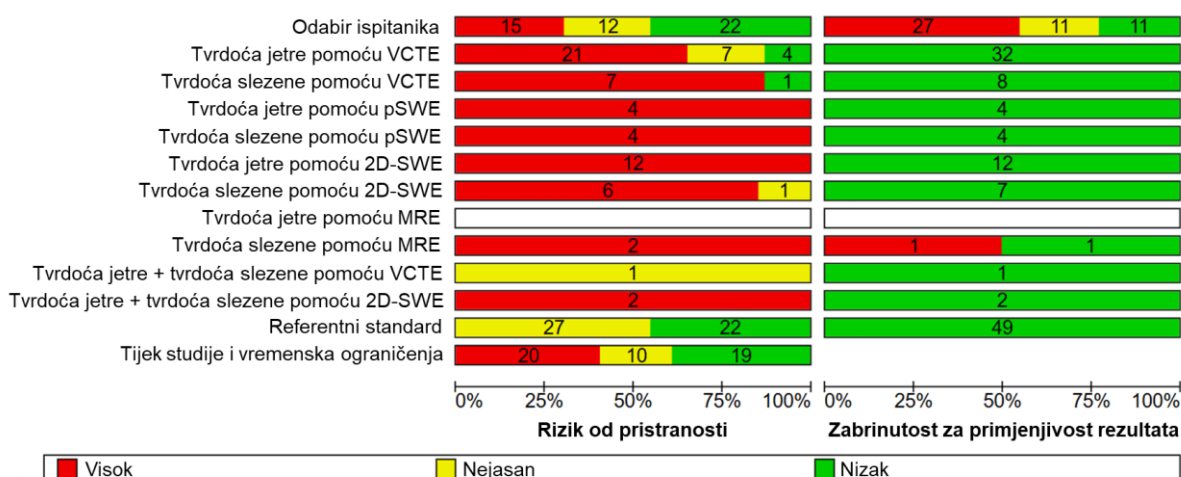


Slika 1. PRISMA dijagram selekcije primarnih studija sustavnog pregleda za utvrđivanje portalne hipertenzije. Dijagram prikazuje slijed odabira studija koje su istraživale dijagnostičku točnost elastografskih metoda za utvrđivanje klinički značajne portalne hipertenzije (CSPH) i teške portalne hipertenzije (SPH).

Ispitivanjem metodološke kvalitete uključenih studija, ukupno su samo dvije studije (uključujući tri kohorte ispitanika) procijenjene kao studije s niskim rizikom od pristranosti u svim domenama. Ostale

studije procijenjene su kao studije s visokim rizikom od pristranosti u najmanje jednoj domeni. Većina studija procijenjena je kao visokorizična u domeni ispitivanog testa, uglavnom zbog nedostatka unaprijed definiranih graničnih vrijednosti.

Procijenjujući primjenjivost rezultata uključenih studija, deset studija procijenjene su kao studije s niskom zabrinutošću za primjenjivost u sve tri domene. Uglavnom sve studije imale su nisku zabrinutost za primjenjivost u domeni ispitivanog testa i u domeni referentnog standarda. Problemi s primjenjivošću najčešće su se javljali u domeni odabira ispitanika. Glavni razlozi visoke zabrinutosti za primjenjivost rezultata bili su uključivanje ispitanika koji ne zadovoljavaju definirane uključne i isključne kriterije sustavnog pregleda, poput osoba s dekompenziranom cirozom jetre, hepatocelularnim karcinomom, kolestatskom bolesti jetre, ranijom primjenom NSBB te prethodno poznatom portalnom hipertenzijom ili varikozitetima jednjaka. Kao što je i ranije spomenuto, ukoliko je udio tih ispitanika prelazio ukupno 20% cijele kohorte te studije bi bile isključene. Prikaz procjene rizika od pristranosti i procjene primjenjivosti rezultata za pojedine domene u uključenim studijama prikazan je na Privitku 5. Procjena rizika od pristranosti i primjenjivosti rezultata po svakoj domeni prikazana na Slici 2.



Slika 2. Prikaz rezultata procjene rizika od pristranosti i zabrinutosti za primjenjivost rezultata uključenih studija po domenama prema QUADAS-2 alatu. Na grafu su prikazani skupni rezultati za 47 primarnih studija (49 kohorti) po domenama: odabir ispitanika, ispitivani test, referentni standard i tijek studije i vremenska ograničenja. Domena ispitivanog testa navedena je po svakom ispitivanom testu koji je obuhvaćen sustavnim pregledom. Crvenom bojom označen je udio studija s procijenjenim visokim, žutom bojom nejasnim, a zelenom bojom niskim rizikom od pristranosti i zabrinutosti za primjenjivost rezultata. Unutar horizontalnih zrakastih grafikona prikazan je broj studija za svaku kategoriju.

Identificirano je ukupno 15 studija koje su međusobno uspoređivale dva ili više ispitivana testa te su analizirane i pomoću QUADAS-C alata za komparativne studije dijagnostičke točnosti. Sve studije procijenjene su kao studije visokog rizika od pristranosti u barem jednoj od domena. Glavni razlozi su

nedostatak unaprijed definiranih graničnih vrijednosti, nepoznato zasljepljivanje ispitanika za rezultate ispitivanih testova i/ili referentnog standarda ili neadekvatni vremenski interval između ispitivanih testova i referentnog standarda. Procjena rizika od pristranost komparativnih studija grafički je prikazana na Slici 3.

Studija	Odabir ispitanika	Ispitivani test	Referentni standard	Tijek studije i vremenska ograničenja
Attia 2015	+	-	+	-
Colecchia 2012	-	-	+	-
Grgurević 2016	-	-	-	-
Grgurević 2022	+	-	-	+
He 2022	-	-	-	-
Hirooka 2022	-	-	-	-
Jachs 2023	-	-	-	-
Jansen 2017	-	-	-	-
Kennedy 2022	-	-	+	-
Maruyama 2016	+	-	-	-
Odriozola 2023	-	-	-	-
Salzl 2014	+	-	-	-
Tseng 2018	-	-	-	+
Zhu 2019	+	-	+	-
Zykus 2015	+	-	+	+

Slika 3. Prikaz rezultata procjene rizika od pristranosti uključenih komparativnih studija po domenama prema QUADAS-2 alatu. Uključene su studije koje su ispitivale 2 ili više elastografske metode. Zelene kućice s plusom označuju niski rizik, dok crvene kućice s minusom označuju visoki rizik. Ukoliko je barem jedna domena ocijenjena visokim rizikom od pristranosti, komparativna studija je definirana kao studija visokog rizika od pristranosti prema QUADAS-C alatu.

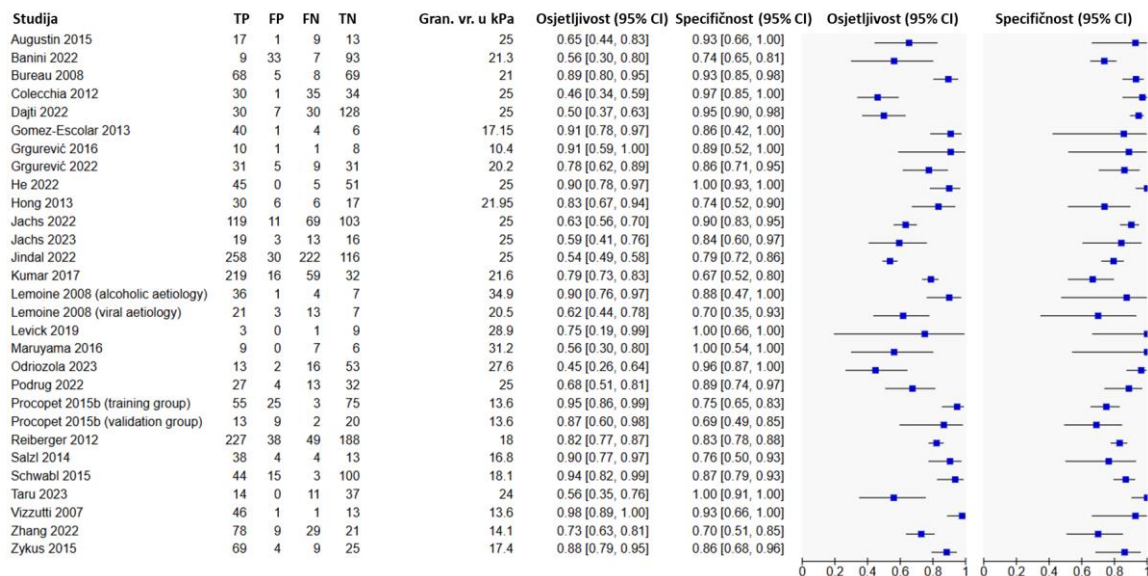
U 47 uključenih studija koje obuhvaćaju 49 kohorti bilo je uključeno ukupno 7817 ispitanika. Prevalencija i CSPH i SPH u studijama iznosila je 62.5%. Dvadeset i devet studija provedeno je u Europi. Trideset i četiri studije objavljene su kao cjeloviti članci dok su ostale objavljene u obliku sažetka. Sve uključene studije bile su presječnog ustroja, u skladu s uključnim kriterijima sustavnog pregleda. Medijan broja uključenih ispitanika po studiji bio je 76, medijan dobi iznosio je 55 godina, dok je udio muškaraca bio je 68.7%. Medijan prevalencije ispitanika s cirozom jetre bio je 100%. Što

se tiče etiologije kronične bolesti jetre, medijan prevalencije ispitanika s virusnom HCV (hepatitis C virus) etiologijom iznosio je 16.2%, virusnom HBV (hepatitis B virus) etiologijom 17.2%, alkoholnom bolesti jetre 18.8%, te s MAFLD-om 17%. Medijan prevalencije ispitanika s kompenziranom cirozom jetre (definiranom kao Child-Pugh A) bio je 68%, dok je medijan prevalencije ispitanika s dekompenziranom cirozom (definiranom kao Child-Pugh B ili C) iznosio 31.2%.

4.2. Tvrdoća jetre mjerena s VCTE za postavljanje dijagnoze CSPH

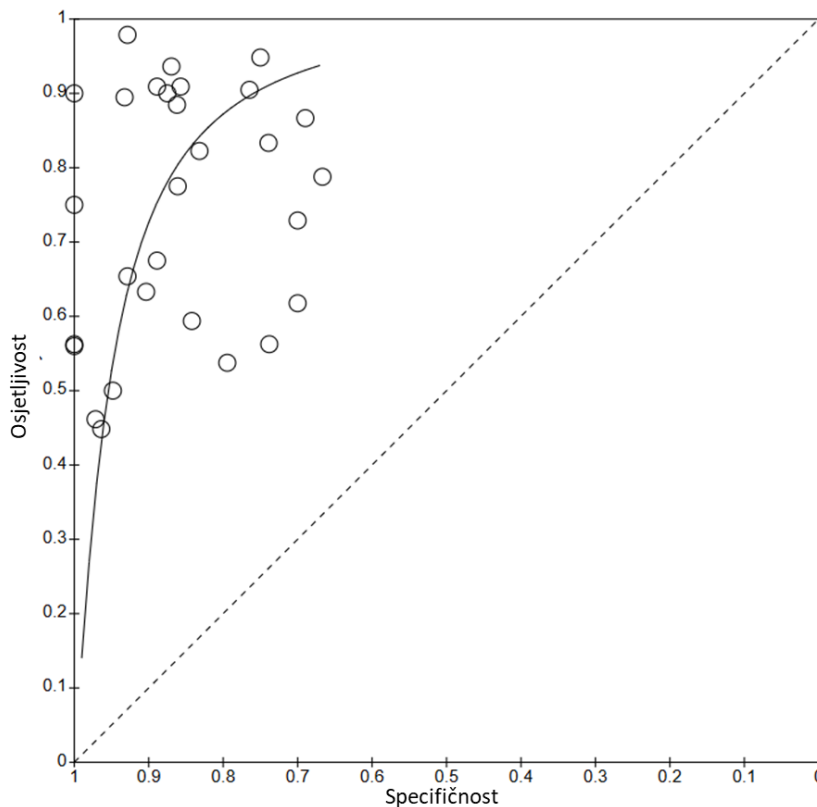
Identificirano je 27 studija s ukupno 3818 sudionika koje su procijenjivale dijagnostičku točnost mjerenja tvrdoće jetre pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze CSPH. Granične vrijednosti kretale su se od 8.5 kPa do 34.9 kPa, pri čemu je najčešće procijenjivana granična vrijednost bila 25 kPa (u ukupno devet studija).

Rezultati osjetljivost i specifičnost s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti odgovarajućih primarnih studija prikazani su na forest plotu (Slika 4).



Slika 4. Forest plot osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću tranzijentne elastografije (VCTE) za postavljanje dijagnoze klinički značajne portalne hipertenzije (CSPH) u 27 studija prema abecednom redu. TP – stvarno pozitivno, FP – lažno pozitivno, FN – lažno negativno, TN – stvarno negativno, gran. vr. – granična vrijednost pozitivnosti testa, kPa - kilopaskal. Vrijednosti u zagradama predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (CI) za osjetljivost i specifičnost. Slika prikazuje procijenjenu osjetljivost i specifičnost pojedine studije (plavi kvadrat) te njihov 95%-tni CI (crna vodoravna linija).

Obzirom da su uključene studije koristile različite granične vrijednosti, provedena je meta-analiza koristeći HSROC model čime je dobivena skupna ROC krivulja prikazana na ROC grafu (Slika 5). Prema skupnoj ROC krivulji, specifičnosti koje odgovaraju osjetljivostima od 80% i 90% iznosile su 86.4% (95% CI 80.1% do 90.9%) i 75.9% (95% CI 63.5% do 85.1%). S druge strane, osjetljivosti koje odgovaraju specifičnostima od 80% i 90% iznosile su 87.2% (95% CI 78.8% do 92.6%) i 72.6% (95% CI 60% do 82.5%).

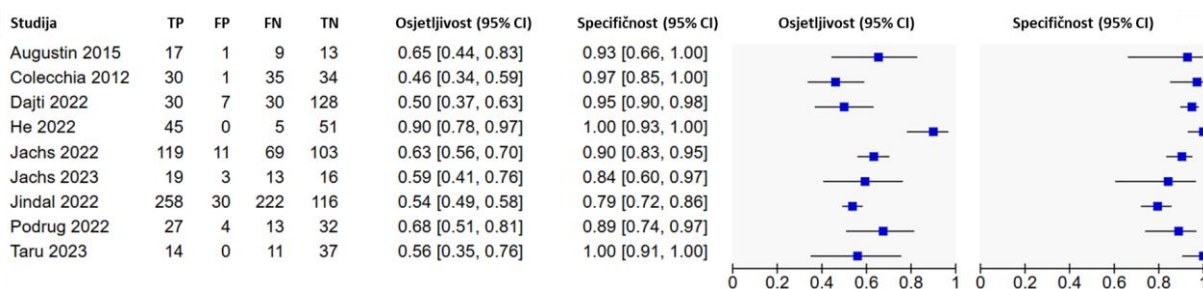


Slika 5. ROC graf koji prikazuje rezultate 27 primarnih studija koje su ispitivale tvrdoću jetre bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze klinički značajne portalne hipertenzije (CSPH). Krivulja u gornjem lijevom dijelu slike predstavlja skupnu ROC krivulju dobivenu meta-analizom koristeći HSROC model. Kratice: HSROC - prema engl. *hierarchical summary receiver-operating characteristic*, ROC - prema engl. *receiver operating characteristic*, VCTE – tranzijentna elastografija.

Na temelju graničnih vrijednosti korištenih u uključenim studijama, proveli smo meta-analizu s ispitivanjem izvora heterogenosti i analizom osjetljivosti koja je uključivala samo studije koje su procijenjivale dijagnostičku točnost koristeći graničnu vrijednost od 25 kPa kao jedinu unaprijed definiranu graničnu vrijednost.

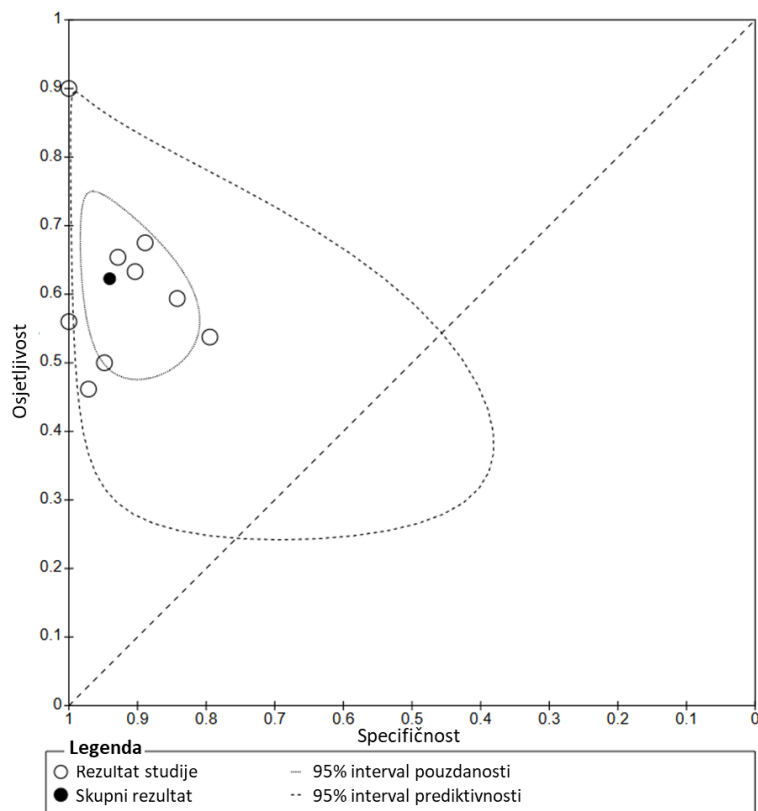
4.2.1. Tvrdoća jetre mjerena s VCTE s graničnom vrijednosti od 25 kPa

Identificirano je devet studija s ukupno 1553 ispitanika koje su procijenjivale dijagnostičku točnost tvrdoće jetre pomoću VCTE-a za postavljanje dijagnoze CSPH koristeći graničnu vrijednost od 25 kPa. Prevalencija CSPH iznosila je 62%. Sedam studija provedeno je u Europi, a sedam ih je objavljeno kao cjeloviti članci. Medijan broja analiziranih ispitanika po studiji bio je 100. Medijan dobi iznosio je 54 godine, a udio muškaraca bio je 70%. Medijan prevalencije ispitanika s cirozom jetre iznosio je 100%. Što se tiče etiologije kronične bolesti jetre, medijan prevalencije ispitanika s virusnom HCV etiologijom iznosila je 16.6%, virusnom HBV etiologijom 10.2%, alkoholnom bolesti jetre 17.9% te s MAFLD-om 26.4%. Medijan prevalencije ispitanika s kompenziranom cirozom jetre bio je 100%. Rezultati osjetljivost i specifičnost s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti 9 primarnih studija prikazani su na forest plotu (Slika 6).



Slika 6. Forest plot osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre granične vrijednosti od 25 kPa mjerene pomoću tranzijentne elastografije (VCTE) za postavljanje dijagnoze klinički značajne portalne hipertenzije (CSPH) u 9 studija prema abecednom redu. TP – stvarno pozitivno, FP – lažno pozitivno, FN – lažno negativno, TN – stvarno negativno, gran. vr. – granična vrijednost pozitivnosti testa, kPa - kilopaskal. Vrijednosti u zagradama predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (CI) za osjetljivost i specifičnost. Slika prikazuje procijenjenu osjetljivost i specifičnost pojedine studije (plavi kvadrat) te njihov 95%-tni CI (crna vodoravna linija).

Koristeći bivarijatni model, provedena je meta-analiza i dobivena je skupna osjetljivost 62.3% (95% CI 53.0% do 70.7%), specifičnost 94.1% (95% CI 87.2% do 97.3%), pozitivni omjer vjerojatnosti 10.48 (95% CI 4.43 do 24.78) i negativni omjer vjerojatnosti 0.4 (95% CI 0.31 do 0.52). Rezultati meta-analize prikazani su na ROC grafu (Slika 7).



Slika 7. ROC graf koji prikazuje rezultate 9 primarnih studija koje su ispitivale tvrdoću jetre s graničnom vrijednosti 25 kPa mjerenu pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze klinički značajne portalne hipertenzije (CSPH). Puni crni krug predstavlja skupnu vrijednost osjetljivosti i specifičnosti dobivenu meta-analizom koristeći bivarijatni model. Crna točkasta elipsa predstavlja 95 %-tnu regiju pouzdanosti, dok crna elipsa malih crtica predstavlja 95 %-tnu prediktivnu regiju. Kratice: ROC - prema engl. *receiver operating characteristic*, VCTE – tranzijentna elastografija.

Provedeno je ispitivanje potencijalnih izvora heterogenost među studijama, međutim zbog malog broja studija, heterogenost je istražena samo u podskupnoj analizi koja uspoređuje studije s prevalencijom CSPH većom od 50% i onih s prevalencijom manjom od 50%. Osjetljivost je iznosila 59.6% (49.2% do 69.2%) u studijama s prevalencijom višom od 50% i 68.1% (52.8% do 80.3%) u studijama s prevalencijom nižom od 50% (relativna osjetljivost 0.87, 95% CI 0.67 do 1.14; $p=0.3218$), dok je specifičnost iznosila 88.3% (79.8% do 93.6%) u studijama s prevalencijom višom od 50% i 98.2% (92.8% do 99.6%) u studijama s prevalencijom nižom od 50% (relativna specifičnost 0.90, 95% CI 0.83 do 0.97; $p=0.0086$).

U analizi osjetljivosti, analizirano je sedam studija objavljenih u cjelovitom tekstu te je dobivena osjetljivost 56.8% (95% CI 51.3% do 62.1%) i specifičnost 90.3% (95% CI 84.4% do 94.2%). Uzimajući u obzir pet studija bez ispitanika koji su ispunjavali naše kriterije isključenja, dobivena je osjetljivost 55.2% (95% CI 49% do 61.3%) i specifičnost 91.4% (95% CI 83.7% do 95.7%). Analiza studija koje su procijenjene kao studije s niskim rizikom od pristranosti, analiza studija u kojima je interval između

ispitivanog testa i referentnog standarda bio odgovarajući (manji od tjedan dana) i analiza studija u kojima su ispitivani testovi interpretirani bez znanja rezultata referentnog standarda nisu provedene zbog nedovoljnog broja odgovarajućih studija.

4.2.2. Tvrdoća jetre mjerena s VCTE s ostalim graničnim vrijednostima

Na temelju graničnih vrijednosti korištenih u uključenim studijama proveli smo meta-analizu koristeći bivarijatni model koja je obuhvatila studije koje su procijenjivale najčešće korištene granične vrijednosti u rasponima od 3 kPa (11.4 do 14.4 kPa, 15 do 18 kPa, 20 do 23 kPa i 25 do 28 kPa). Rezultati meta-analize prema bivarijatnom modelu navedenih raspona graničnih vrijednosti prikazani su u Tablici 2.

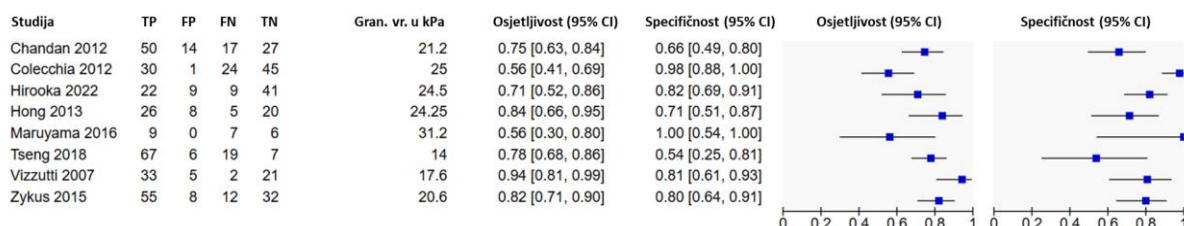
Tablica 2. Prikaz bivarijatne analize raspona graničnih vrijednosti tvrdoće jetre mjerene s VCTE za utvrđivanje CSPH. Kratice: CI – interval pouzdanosti, CSPH – klinički značajna portalna hipertenzija, gran. vr. – graničnih vrijednosti, VCTE – tranzijentna elastografija.

Ispitivani test za CSPH (raspon gran. vr.)	Broj ispitanika (broj studija)	Osjetljivost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)
Tvrdoća jetre VCTE (11.4 – 14.4 kPa)	757 (6 studija, 7 kohorti)	97.2% (84.5-100%)	63.1% (34.5-84.8%)
Tvrdoća jetre VCTE (15-18 kPa)	1257 (9 studija)	89.4% (85.7-92.9%)	80% (72.9%-85.6%)
Tvrdoća jetre VCTE (20-23 kPa)	1246 (11 studija)	79% (74.4-83.7%)	85.3% (77.7-90.6%)
Tvrdoća jetre VCTE (25-28 kPa)	1726 (12 studija)	60.7% (52.7-68.1%)	94.6% (89.6-97.2%)

4.3. Tvrdoća jetre mjerena s VCTE za postavljanje dijagnoze SPH

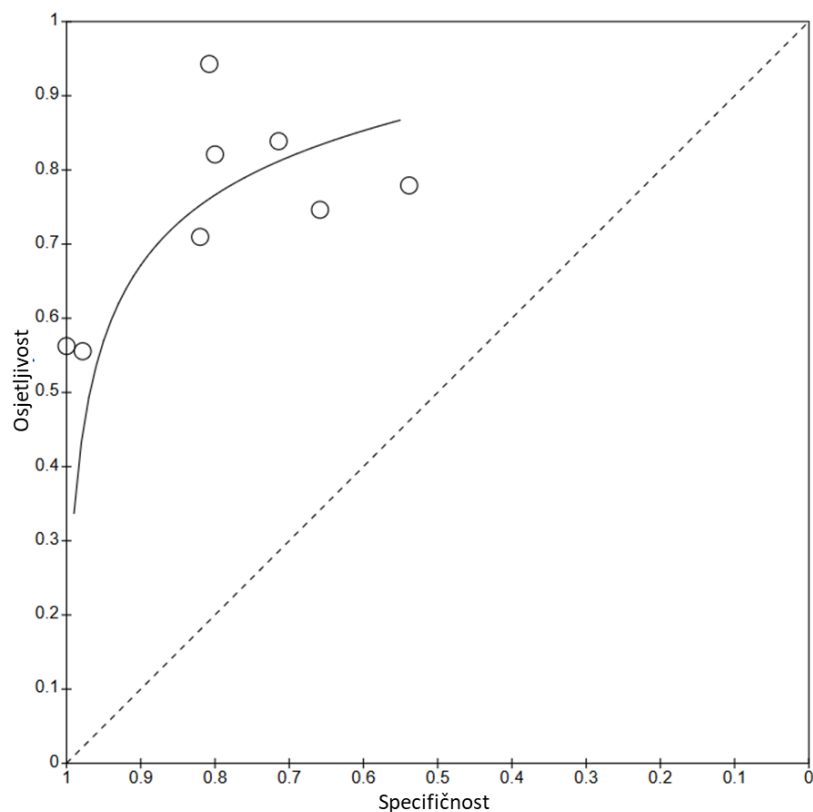
Identificirano je osam studija sa 637 ispitanika koje su procijenjivale dijagnostičku točnost tvrdoće jetre pomoću VCTE-a za postavljanje dijagnoze SPH. Granične vrijednosti kretale su se od 12.1 kPa do 35 kPa.

Rezultati osjetljivost i specifičnost s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti odgovarajućih primarnih studija prikazani su na forest plotu (Slika 8).



Slika 8. Forest plot osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću tranzijentne elastografije (VCTE) za postavljanje dijagnoze teške portalne hipertenzije (SPH) u 8 studija prema abecednom redu. TP – stvarno pozitivno, FP – lažno pozitivno, FN – lažno negativno, TN – stvarno negativno, gran. vr. – granična vrijednost pozitivnosti testa, kPa - kilopaskal. Vrijednosti u zagradama predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (CI) za osjetljivost i specifičnost. Slika prikazuje procijenjenu osjetljivost i specifičnost pojedine studije (plavi kvadrat) te njihov 95%-tni CI (crna vodoravna linija).

Obzirom da su uključene studije koristile različite granične vrijednosti, provedena je meta-analiza koristeći HSROC model čime je dobivena skupna ROC krivulja prikazana na ROC grafu (Slika 9). Prema skupnoj ROC krivulji, specifičnost koja odgovara osjetljivosti od 80% iznosila je 74.0% (95% CI 51.8% do 88.2%), dok specifičnost koja bi odgovarala osjetljivosti od 90% nije mogla biti izračunata HSROC modelom. S druge strane, osjetljivosti koje odgovaraju specifičnostima od 80% i 90% bile su 76.6% (95% CI 67.0% do 84.1%) odnosno 67.2% (95% CI 48.8% do 81.4%).



Slika 9. ROC graf koji prikazuje rezultate 8 primarnih studija koje su ispitivale tvrdoću jetre bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze teške portalne hipertenzije (SPH). Krivulja u gornjem lijevom dijelu slike predstavlja skupnu ROC krivulju dobivenu meta-analizom koristeći HSROC model. Kratice: HSROC - prema engl. *hierarchical summary receiver-operating characteristic*, ROC - prema engl. *receiver operating characteristic*, VCTE – tranzijentna elastografija.

Na temelju graničnih vrijednosti korištenih u uključenim studijama proveli smo meta-analizu koristeći bivarijatni model koja je obuhvatila studije koje su procijenjivale najčešće korištene granične vrijednosti u rasponima od 2 kPa (16 do 18 kPa, 20 do 22 kPa i 24 do 26 kPa). Rezultati meta-analize prema bivarijatnom modelu navedenih raspona graničnih vrijednosti prikazani su u Tablici 3.

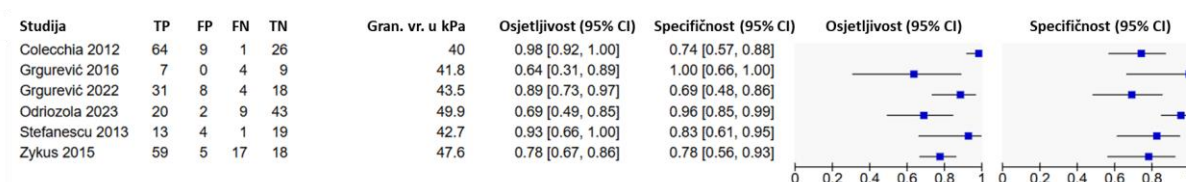
Tablica 3. Prikaz bivarijatne analize raspona graničnih vrijednosti tvrdoće jetre mjerene s VCTE za utvrđivanje SPH. Kratice: CI – interval pouzdanosti, gran. vr. – graničnih vrijednosti, SPH – teška portalna hipertenzija, VCTE – tranzijentna elastografija.

Ispitivani test za SPH (raspon gran. vr.)	Broj ispitanika (broj studija)	Osjetljivost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)
Tvrdoća jetre VCTE (16-18 kPa)	258 (3 studije)	93.4% (77.2-98.3%)	68.1% (54-79.5%)
Tvrdoća jetre VCTE (20-22 kPa)	315 (3 studije)	81.3% (73.4-87.3%)	75.7% (65.3%-83.7%)
Tvrdoća jetre VCTE (24-26 kPa)	240 (3 studije)	71% (54.4-83.2%)	87.4% (66-96.1%)

4.4. Tvrdoća slezene mjerena s VCTE za postavljanje dijagnoze CSPH

Identificirano je šest studija s 391 ispitanika koje su procijenjivale dijagnostičku točnost tvrdoće slezene pomoću VCTE-a za postavljanje dijagnoze CSPH. Granične vrijednosti kretale su se od 29.3 kPa do 52.8 kPa.

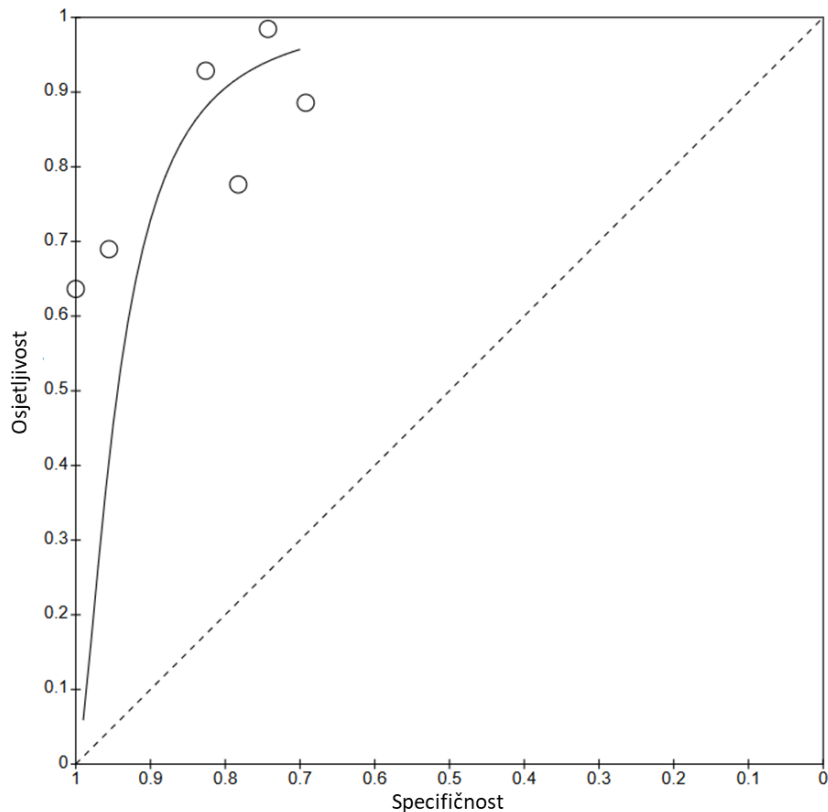
Rezultati osjetljivost i specifičnost s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti odgovarajućih primarnih studija prikazani su na forest plotu (Slika 10).



Slika 10. Forest plot osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću tranzijentne elastografije (VCTE) za postavljanje dijagnoze klinički značajne portalne hipertenzije (CSPH) u 6 studija prema abecednom redu. TP – stvarno pozitivno, FP – lažno pozitivno, FN – lažno negativno, TN – stvarno negativno, gran. vr. – granična vrijednost pozitivnosti testa, kPa - kilopaskal. Vrijednosti u zagradama predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (CI) za osjetljivost i specifičnost. Slika prikazuje procijenjenu osjetljivost i specifičnost pojedine studije (plavi kvadrat) te njihov 95%-tni CI (crna vodoravna linija).

Obzirom da su uključene studije koristile različite granične vrijednosti, provedena je meta-analiza koristeći HSROC model čime je dobivena skupna ROC krivulja prikazana na ROC grafu (Slika 11).

Prema skupnoj ROC krivulji, specifičnosti koje odgovaraju osjetljivostima od 80% i 90% iznosile su 87.5% (95% CI 72.7% do 94.8%) i 80.6% (95% CI 64.1% do 90.7%). S druge strane, osjetljivosti koje odgovaraju specifičnostima od 80% i 90% iznosile su 90.6% (95% CI 70.9% do 97.4%) i 72.9% (95% CI 27.1% do 95.1%).



Slika 11. ROC graf koji prikazuje rezultate 6 primarnih studija koje su ispitivale tvrdoću slezene bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze klinički značajne portalne hipertenzije (CSPH). Krivulja u gornjem lijevom dijelu slike predstavlja skupnu ROC krivulju dobivenu meta-analizom koristeći HSROC model. Kratice: HSROC - prema engl. *hierarchical summary receiver-operating characteristic*, ROC - prema engl. *receiver operating characteristic*, VCTE – tranzijentna elastografija.

Na temelju graničnih vrijednosti korištenih u uključenim studijama proveli smo meta-analizu koristeći bivarijatni model koja je obuhvatila studije koje su procijenjivale najčešće korištene granične vrijednosti u rasponima od 4 kPa (40 do 44 kPa i 46 do 50 kPa). Rezultati meta-analize prema bivarijatnom modelu navedenih raspona graničnih vrijednosti prikazani su u Tablici 4.

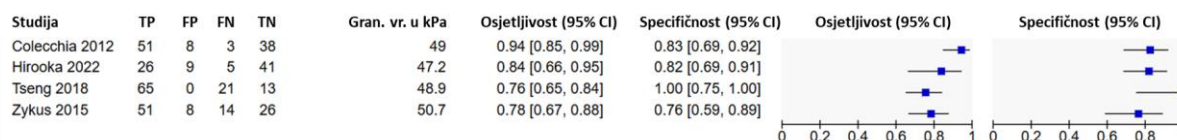
Tablica 4. Prikaz bivarijatne analize raspona graničnih vrijednosti tvrdoće slezene mjerene s VCTE za utvrđivanje CSPH. Kratice: CI – interval pouzdanosti, CSPH – klinički značajna portalna hipertenzija, gran. vr. – graničnih vrijednosti, VCTE – tranzijentna elastografija.

Ispitivani test za CSPH (raspon gran. vr.)	Broj ispitanika (broj studija)	Osjetljivost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)
Tvrdoća slezene VCTE (40-44 kPa)	218 (4 studija)	91% (74.7-97.3%)	79.5% (66.6-88.4%)
Tvrdoća slezene VCTE (46-50 kPa)	334 (4 studija)	73.6% (58.6-84.6%)	90.9% (83.3-95.2%)

4.5. Tvrdoća slezene mjerena s VCTE za postavljanje dijagnoze SPH

Identificirane su četiri studije sa 379 ispitanika koje su procijenjivale dijagnostičku točnost tvrdoće slezene pomoću VCTE-a za postavljanje dijagnoze SPH. Granične vrijednosti kretale su se od 41.3 kPa do 55 kPa.

Rezultati osjetljivost i specifičnost s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti odgovarajućih primarnih studija prikazani su na forest plotu (Slika 12). Zbog nedovoljno broja studija i nemogućnosti konvergencije modela, meta-analiza pomoću HSROC modela nije provedena.

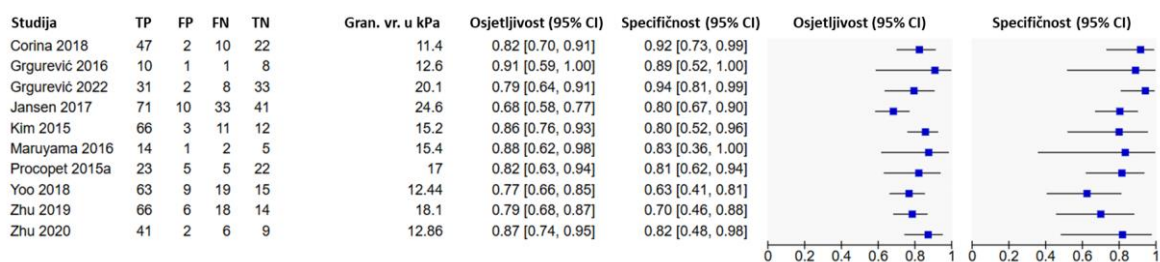


Slika 12. Forest plot osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću tranzijentne elastografije (VCTE) za postavljanje dijagnoze teške portalne hipertenzije (SPH) u 4 studije prema abecednom redu. TP – stvarno pozitivno, FP – lažno pozitivno, FN – lažno negativno, TN – stvarno negativno, gran. vr. – granična vrijednost pozitivnosti testa, kPa - kilopaskal. Vrijednosti u zagradama predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (CI) za osjetljivost i specifičnost. Slika prikazuje procijenjenu osjetljivost i specifičnost pojedine studije (plavi kvadrat) te njihov 95%-tni CI (crna vodoravna linija).

4.6. Tvrdća jetre mjerena s 2D-SWE za postavljanje dijagnoze CSPH

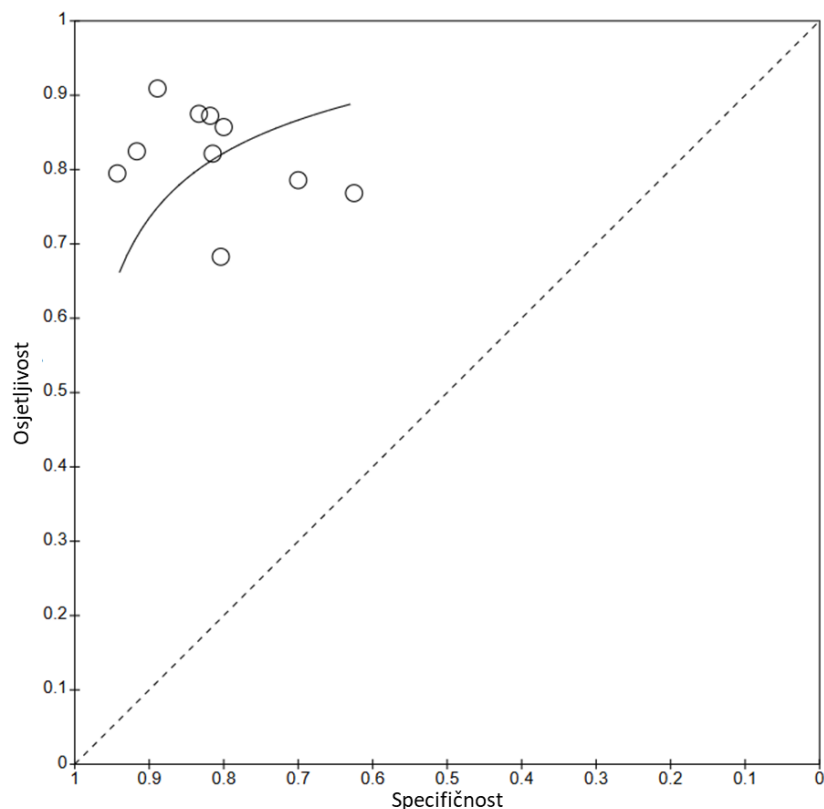
Identificirano je deset studija sa 767 ispitanika koje su procijenjivale dijagnostičku točnost tvrdoće jetre pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze CSPH. Granične vrijednosti kretale su se od 11.4 kPa do 29.5 kPa.

Rezultati osjetljivost i specifičnost s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti odgovarajućih primarnih studija prikazani su na forest plotu (Slika 13).



Slika 13. Forest plot osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću dvodimenzionalne elastografije posmičnog vala (2D-SWE) za postavljanje dijagnoze klinički značajne portalne hipertenzije (CSPH) u 10 studija prema abecednom redu. TP – stvarno pozitivno, FP – lažno pozitivno, FN – lažno negativno, TN – stvarno negativno, gran. vr. – granična vrijednost pozitivnosti testa, kPa - kilopaskal. Vrijednosti u zagradama predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (CI) za osjetljivost i specifičnost. Slika prikazuje procijenjenu osjetljivost i specifičnost pojedine studije (plavi kvadrat) te njihov 95%-tni CI (crna vodoravna linija).

Obzirom da su uključene studije koristile različite granične vrijednosti, provedena je meta-analiza koristeći HSROC model čime je dobivena skupna ROC krivulja prikazana na ROC grafu (Slika 14). Prema skupnoj ROC krivulji, specifičnost koja odgovara osjetljivosti od 80% iznosila je 83.4% (95% CI 68.2% do 92.2%), dok specifičnost koja bi odgovarala osjetljivosti od 90% nije mogla biti izračunata HSROC modelom. S druge strane, osjetljivosti koje odgovaraju specifičnostima od 80% i 90% iznosile su 82.2% (95% CI 72.0% do 89.3%) i 73.5% (95% CI 52.6% do 87.4%).



Slika 14. ROC graf koji prikazuje rezultate 10 primarnih studija koje su ispitivale tvrdoću jetre bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze klinički značajne portalne hipertenzije (CSPH). Krivulja u gornjem lijevom dijelu slike predstavlja skupnu ROC krivulju dobivenu meta-analizom koristeći HSROC model. Kratice: HSROC - prema engl. *hierarchical summary receiver-operating characteristic*, ROC - prema engl. *receiver operating characteristic*, 2D-SWE – dvodimenzionalna elastografija posmičnog vala.

Na temelju graničnih vrijednosti korištenih u uključenim studijama proveli smo meta-analizu koristeći bivarijatni model koja je obuhvatila studije koje su procijenjivale najčešće korištene granične vrijednosti u rasponima od 3 i 2 kPa (11-14 kPa i 15-17 kPa). Rezultati meta-analize prema bivarijatnom modelu navedenih raspona graničnih vrijednosti prikazani su u Tablici 5.

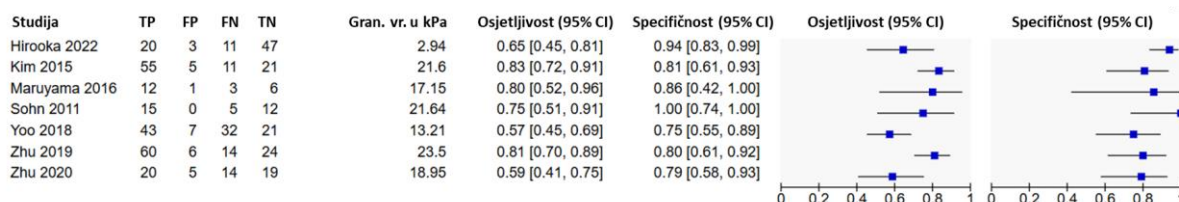
Tablica 5. Prikaz bivarijatne analize raspona graničnih vrijednosti tvrdoće jetre mjerene s 2D-SWE za utvrđivanje CSPH. Kratice: CI – interval pouzdanosti, CSPH – klinički značajna portalna hipertenzija, gran. vr. – graničnih vrijednosti, 2D-SWE – dvodimenzionalna elastografija posmičnog vala.

Ispitivani test za CSPH (raspon gran. vr.)	Broj ispitanika (broj studija)	Osjetljivost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)
Tvrdoća jetre 2D-SWE (11-14 kPa)	394 (6 studija)	85.7% (78.6-90.7%)	75.3% (63.5-84.2%)
Tvrdoća jetre 2D-SWE (15-17 kPa)	428 (5 studija)	85.4% (79.5-89.8%)	74.5% (65.2-82.1%)

4.7. Tvrdoća jetre mjerena s 2D-SWE za postavljanje dijagnoze SPH

Identificirano je sedam studija sa 492 ispitanika koje su procijenjivale dijagnostičku točnost tvrdoće jetre pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze SPH. Granične vrijednosti kretale su se od 13.2 kPa do 23.5 kPa.

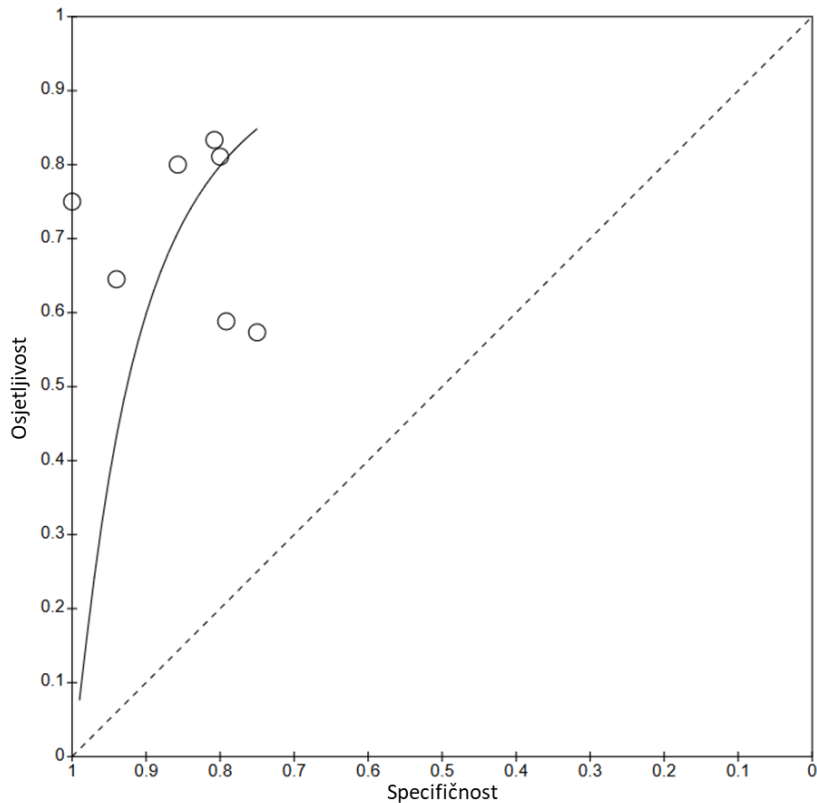
Rezultati osjetljivost i specifičnost s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti odgovarajućih primarnih studija prikazani su na forest plotu (Slika 15).



Slika 15. Forest plot osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću dvodimenzionalne elastografije posmičnog vala (2D-SWE) za postavljanje dijagnoze teške portalne hipertenzije (SPH) u 7 studija prema abecednom redu. TP – stvarno pozitivno, FP – lažno pozitivno, FN – lažno negativno, TN – stvarno negativno, gran. vr. – granična vrijednost pozitivnosti testa, kPa - kilopaskal. Vrijednosti u zagradama predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (CI) za osjetljivost i specifičnost. Slika prikazuje procijenjenu osjetljivost i specifičnost pojedine studije (plavi kvadrat) te njihov 95%-tni CI (crna vodoravna linija).

Obzirom da su uključene studije koristile različite granične vrijednosti, provedena je meta-analiza koristeći HSROC model čime je dobivena skupna ROC krivulja prikazana na ROC grafu (Slika 16). Prema skupnoj ROC krivulji, specifičnost koja odgovara osjetljivosti od 80% iznosila je 79.9% (95% CI 55.8% do 92.6%), dok specifičnost koja bi odgovarala osjetljivosti od 90% nije mogla biti izračunata

HSROC modelom. S druge strane, osjetljivosti koje odgovaraju specifičnostima od 80% i 90% iznosile su 79.8% (95% CI 50.4% do 93.9%) i 59.8% (95% CI 19.4% do 90.2%).



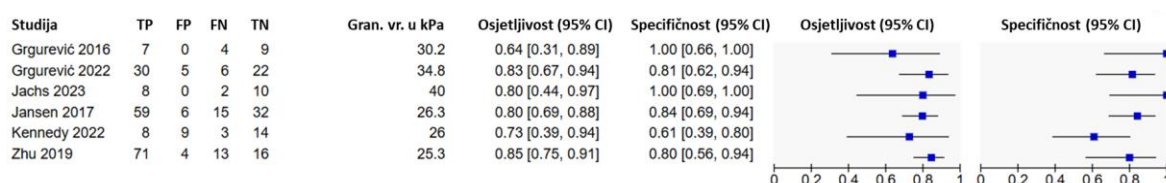
Slika 16. ROC graf koji prikazuje rezultate 7 primarnih studija koje su ispitivale tvrdoću jetre bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze teške portalne hipertenzije (SPH). Krivulja u gornjem lijevom dijelu slike predstavlja skupnu ROC krivulju dobivenu meta-analizom koristeći HSROC model. Kratice: HSROC - prema engl. *hierarchical summary receiver-operating characteristic*, ROC - prema engl. *receiver operating characteristic*, 2D-SWE – dvodimenzionalna elastografija posmičnog vala.

Na temelju graničnih vrijednosti korištenih u uključenim studijama proveli smo meta-analizu koristeći bivarijatni model koja je obuhvatila studije koje su procijenjivale granične vrijednosti u rasponu od 21.5 kPa do 23.5 kPa (najčešće korištene granične vrijednosti). Uključene su tri studije s ukupno 228 ispitanika te je utvrđena osjetljivost 81.2% (95% CI 75.1% do 86.2%) i specifičnost 83.8% (95% CI 73.3% do 90.8%).

4.8. Tvrdoa slezene mjerena s 2D-SWE za postavljanje dijagnoze CSPH

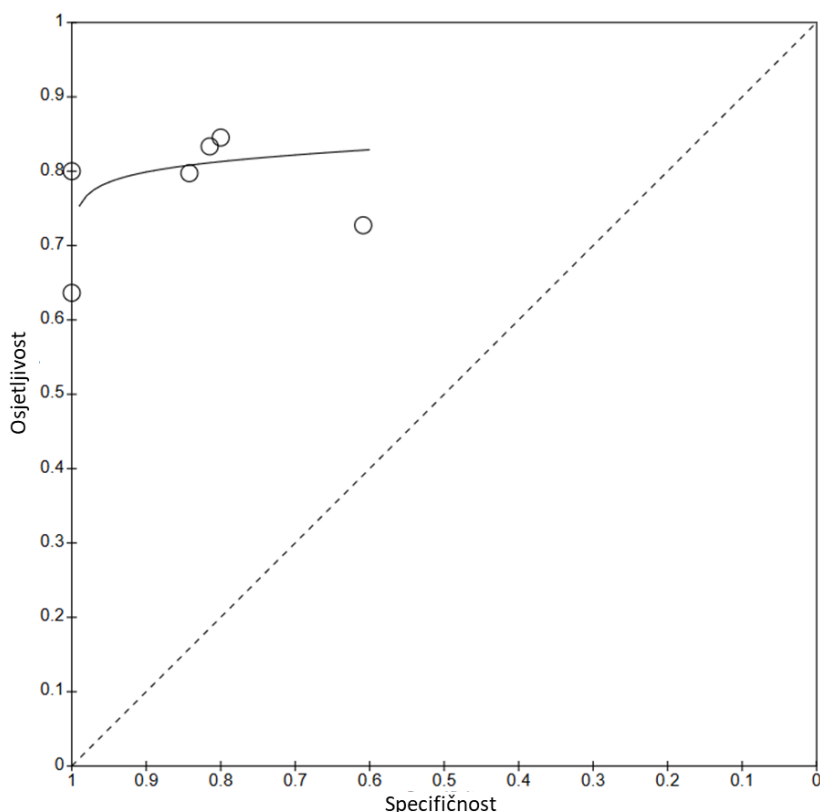
Identificirano je šest studija sa 353 ispitanika koje su procijenjivale dijagnostičku točnost tvrdoće slezene pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze CSPH. Granične vrijednosti kretale su se od 21.7 kPa do 41.4 kPa.

Rezultati osjetljivost i specifičnost s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti odgovarajućih primarnih studija prikazani su na forest plotu (Slika 17).



Slika 17. Forest plot osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću dvodimenzionalne elastografije posmičnog vala (2D-SWE) za postavljanje dijagnoze klinički značajne portalne hipertenzije (CSPH) u 6 studija prema abecednom redu. TP – stvarno pozitivno, FP – lažno pozitivno, FN – lažno negativno, TN – stvarno negativno, gran. vr. – granična vrijednost pozitivnosti testa, kPa - kilopaskal. Vrijednosti u zagradama predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (CI) za osjetljivost i specifičnost. Slika prikazuje procijenjenu osjetljivost i specifičnost pojedine studije (plavi kvadrat) te njihov 95%-tni CI (crna vodoravna linija).

Obzirom da su uključene studije koristile različite granične vrijednosti, provedena je meta-analiza koristeći HSROC model čime je dobivena skupna ROC krivulja prikazana na ROC grafu (Slika 18). Prema skupnoj ROC krivulji, specifičnosti koje bi odgovarale osjetljivosti od 80% i 90% nisu mogle biti izračunate prema HSROC modelu. S druge strane, osjetljivosti koje odgovaraju specifičnostima od 80% i 90% iznosile su 81.3% (95% CI 71.6% do 88.2%) i 80.0% (95% CI 59.8% do 91.5%).



Slika 18. ROC graf koji prikazuje rezultate 6 primarnih studija koje su ispitivale tvrdoću slezene bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze klinički značajne portalne hipertenzije (CSPH). Krivulja u gornjem lijevom dijelu slike predstavlja skupnu ROC krivulju dobivenu meta-analizom koristeći HSROC model. Kratice: HSROC - prema engl. *hierarchical summary receiver-operating characteristic*, ROC - prema engl. *receiver operating characteristic*, 2D-SWE – dvodimenzionalna elastografija posmičnog vala.

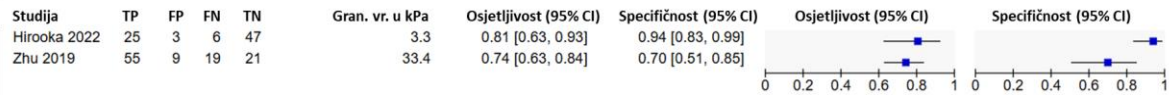
Na temelju graničnih vrijednosti korištenih u uključenim studijama proveli smo meta-analizu koristeći bivarijatni model koja je obuhvatila studije koje su procijenjivale granične vrijednosti u rasponu od 25.3 kPa do 26.3 kPa (najčešće korištene granične vrijednosti). Uključene su tri studije s ukupno 250 ispitanika te je utvrđena osjetljivost 81.5% (95% CI 74.4% do 87%) i specifičnost 76.5% (95% CI 63.1% do 86.1%).

4.9. Tvrdoća slezene mjerena s 2D-SWE za postavljanje dijagnoze SPH

Identificirane su dvije studije sa 185 ispitanika koje su procijenjivale dijagnostičku točnost tvrdoće slezene pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze SPH. Zhu i sur. koristili su graničnu vrijednost u kilopaskalima (33.4 kPa), dok su Hirooka i sur. koristili u metrima po sekundi (3.30 m/s) [56,57].

Rezultati osjetljivost i specifičnost s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti odgovarajućih primarnih studija prikazani su na forest plotu (Slika 19). Meta-analiza pomoću HSROC modela nije

provedena budući da su uključene primarne studije međusobno neusporedive zbog različitih mjernih jedinica.

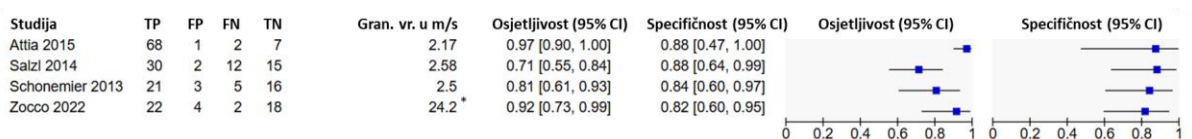


Slika 19. Forest plot osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću dvodimenzionalne elastografije posmičnog vala (2D-SWE) za postavljanje dijagnoze teške portalne hipertenzije (SPH) u 2 studije prema abecednom redu. TP – stvarno pozitivno, FP – lažno pozitivno, FN – lažno negativno, TN – stvarno negativno, gran. vr. – granična vrijednost pozitivnosti testa, kPa - kilopaskal. Vrijednosti u zagradama predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (CI) za osjetljivost i specifičnost. Slika prikazuje procijenjenu osjetljivost i specifičnost pojedine studije (plavi kvadrat) te njihov 95%-tni CI (crna vodoravna linija).

4.10. Tvrdoća jetre mjerena s pSWE za postavljanje dijagnoze CSPH

Identificirane su četiri studije sa 228 ispitanika koje su procijenjivale dijagnostičku točnost tvrdoće jetre pomoću pSWE za postavljanje dijagnoze CSPH. Granične vrijednosti kretale su se od 2.17 m/s do 2.58 m/s, dok su Zocco i sur. koristili graničnu vrijednost u kilopaskalima (24.2 kPa) [58].

Rezultati osjetljivost i specifičnost s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti odgovarajućih primarnih studija prikazani su na forest plotu (Slika 20). Zbog nedovoljnog broja studija i nemogućnosti konvergencije modela, meta-analiza pomoću HSROC modela nije provedena.

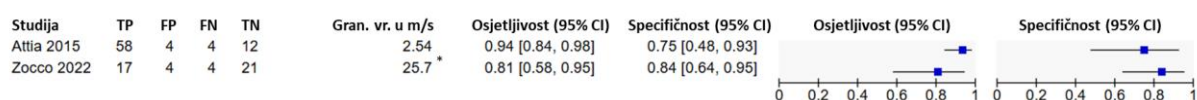


Slika 20. Forest plot osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću točkaste elastografije posmičnog vala (pSWE) za postavljanje dijagnoze klinički značajne portalne hipertenzije (CSPH) u 4 studije prema abecednom redu. TP – stvarno pozitivno, FP – lažno pozitivno, FN – lažno negativno, TN – stvarno negativno, gran. vr. – granična vrijednost pozitivnosti testa, m/s – metar po sekundi. Vrijednosti u zagradama predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (CI) za osjetljivost i specifičnost. Slika prikazuje procijenjenu osjetljivost i specifičnost pojedine studije (plavi kvadrat) te njihov 95%-tni CI (crna vodoravna linija). *Granična vrijednost izražena je u kilopaskalima (kPa).

4.11. Tvrdoća jetre mjerena s pSWE za postavljanje dijagnoze SPH

Identificirane su dvije studije sa 124 ispitanika koje su procijenjivale dijagnostičku točnost tvrdoće jetre pomoću pSWE za postavljanje dijagnoze SPH. Attia i sur. koristili su graničnu vrijednost u metrima po sekundi (2.54 m/s), dok su Zocco i sur. koristili u kilopaskalima (25.7 kPa) [43,58].

Rezultati osjetljivost i specifičnost s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti odgovarajućih primarnih studija prikazani su na forest plotu (Slika 21). Meta-analiza pomoću HSROC modela nije provedena budući da su uključene primarne studije međusobno neusporedive zbog različitih mjernih jedinica i nedovoljnog broja primarnih studija.

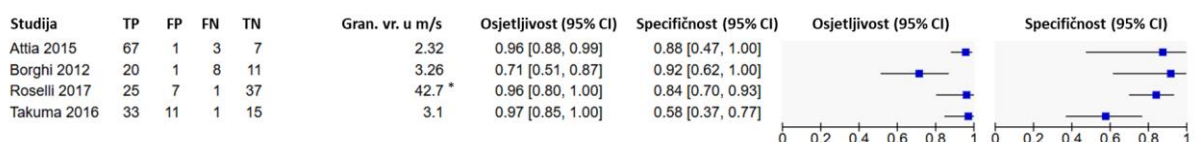


Slika 21. Forest plot osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću točkaste elastografije posmičnog vala (pSWE) za postavljanje dijagnoze teške portalne hipertenzije (SPH) u 2 studije prema abecednom redu. TP – stvarno pozitivno, FP – lažno pozitivno, FN – lažno negativno, TN – stvarno negativno, gran. vr. – granična vrijednost pozitivnosti testa, m/s – metar po sekundi. Vrijednosti u zagradama predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (CI) za osjetljivost i specifičnost. Slika prikazuje procijenjenu osjetljivost i specifičnost pojedine studije (plavi kvadrat) te njihov 95%-tni CI (crna vodoravna linija). *Granična vrijednost izražena je u kilopaskalima (kPa).

4.12. Tvrdoća slezene mjerena s pSWE za postavljanje dijagnoze CSPH

Identificirane su četiri studije sa 248 ispitanika koje su procijenjivale dijagnostičku točnost tvrdoće slezene pomoću pSWE za postavljanje dijagnoze CSPH. Granične vrijednosti kretale su se od 2.32 do 3.26 m/s, dok su Rosselli i sur. koristili graničnu vrijednost u kilopaskalima (42.7 kPa) [59].

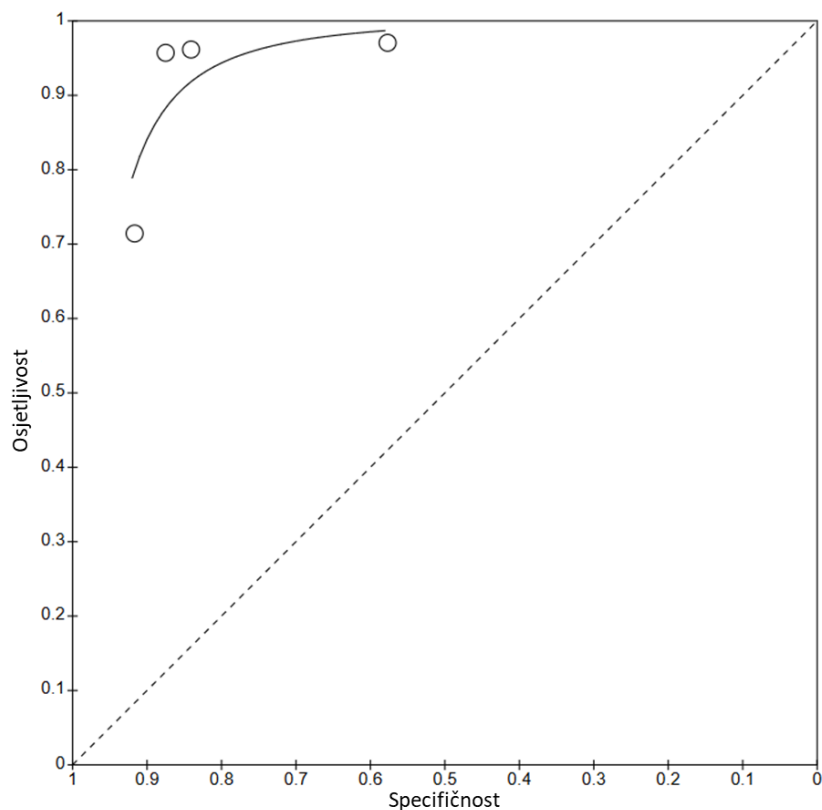
Rezultati osjetljivost i specifičnost s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti odgovarajućih primarnih studija prikazani su na forest plotu (Slika 22).



Slika 22. Forest plot osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću točkaste elastografije posmičnog vala (pSWE) za postavljanje dijagnoze klinički značajne portalne hipertenzije (CSPH) u 4 studije prema abecednom redu. TP – stvarno pozitivno, FP – lažno

pozitivno, FN – lažno negativno, TN – stvarno negativno, gran. vr. – granična vrijednost pozitivnosti testa, m/s - metar po sekundi. Vrijednosti u zagradama predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (CI) za osjetljivost i specifičnost. Slika prikazuje procijenjenu osjetljivost i specifičnost pojedine studije (plavi kvadrat) te njihov 95%-tni CI (crna vodoravna linija). *Granična vrijednost izražena je u kilopaskalima (kPa).

Obzirom da su uključene studije koristile različite granične vrijednosti, provedena je meta-analiza koristeći HSROC model čime je dobivena skupna ROC krivulja prikazana na ROC grafu (Slika 23). Prema skupnoj ROC krivulji, specifičnosti koje odgovaraju osjetljivostima od 80% i 90% iznosile su 91.6% (95% CI 29.7% do 99.6%) i 86.1% (95% CI 40.4% do 98.3%). S druge strane, osjetljivosti koje odgovaraju specifičnostima od 80% i 90% iznosile su 94.3% (95% CI 52.6% do 99.6%) i 84.1% (95% CI 8.4% do 99.7%).

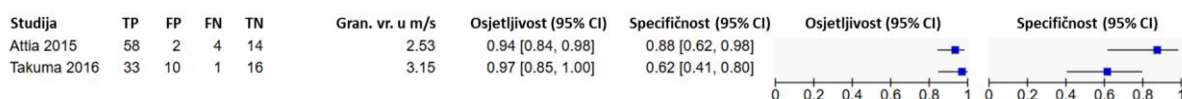


Slika 23. ROC graf koji prikazuje rezultate 4 primarnih studija koje su ispitivale tvrdoću slezene bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću pSWE za postavljanje dijagnoze klinički značajne portalne hipertenzije (CSPH). Krivulja u gornjem lijevom dijelu slike predstavlja skupnu ROC krivulju dobivenu meta-analizom koristeći HSROC model. Kratice: HSROC - prema engl. *hierarchical summary receiver-operating characteristic*, ROC - prema engl. *receiver operating characteristic*, pSWE – točkasta elastografija posmičnog vala.

4.13. Tvrdoća slezene mjerena s pSWE za postavljanje dijagnoze SPH

Identificirane su dvije studije sa 138 ispitanika koje su procijenjivale dijagnostičku točnost tvrdoće slezene pomoću pSWE za postavljanje dijagnoze SPH.

Rezultati osjetljivost i specifičnost s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti odgovarajućih primarnih studija prikazani su na forest plotu (Slika 24). Meta-analiza pomoću HSROC modela nije provedena zbog nedovoljnog broja primarnih studija.



Slika 24. Forest plot osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću točkaste elastografije posmičnog vala (pSWE) za postavljanje dijagnoze teške portalne hipertenzije (SPH) u 2 studije prema abecednom redu. TP – stvarno pozitivno, FP – lažno pozitivno, FN – lažno negativno, TN – stvarno negativno, gran. vr. – granična vrijednost pozitivnosti testa, m/s – metar po sekundi. Vrijednosti u zagradama predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (CI) za osjetljivost i specifičnost. Slika prikazuje procijenjenu osjetljivost i specifičnost pojedine studije (plavi kvadrat) te njihov 95%-tni CI (crna vodoravna linija).

4.14. Magnetna elastografija za postavljanje dijagnoze CSPH i SPH

Nije identificirana niti jedna primarna studija koja zadovoljava uključne kriterije koja je procijenjivala dijagnostičku točnost tvrdoće jetre pomoću MRE za postavljanje dijagnoze CSPH i SPH, niti tvrdoće slezene za postavljane dijagnoze SPH. Istraživanje od Kennedy i sur. jedina je identificirana primarna studija koja je procijenjivala dijagnostičku točnost tvrdoće slezene pomoću 2D-MRE (8 kPa) i 3D-MRE (9.6 kPa) za postavljanje dijagnoze CSPH. Za 2D-MRE s graničnom vrijednošću od 8 kPa osjetljivost je iznosila 100% (95% CI 66% do 100%) i specifičnost 60% (95% CI 39% do 79%), a za 3D-MRE s graničnom vrijednošću od 9.6 kPa osjetljivost je iznosila 100% (95% CI 63% do 100%) i specifičnost 77% (95% CI 55% do 92%) [49]. Meta-analiza pomoću HSROC modela nije provedena zbog nedovoljnog broja primarnih studija.

4.15. Kombinacije različitih dijagnostičkih testova

Identificirana je samo jedna prihvatljiva studija koja je procijenjivala kombinaciju tvrdoće jetre i slezene pomoću VCTE-a za postavljanje dijagnoze CSPH. U studiji He i sur. kombinacija granične vrijednosti tvrdoće jetre 25 kPa i tvrdoće slezene 50 kPa pokazala je osjetljivost 46% (95% CI 32% do

61%) i specifičnost 98% (95% CI 90% do 100%) [60]. Meta-analiza pomoću HSROC i bivarijatnog modela nije provedena zbog nedovoljnog broja prihvatljivih primarnih studija.

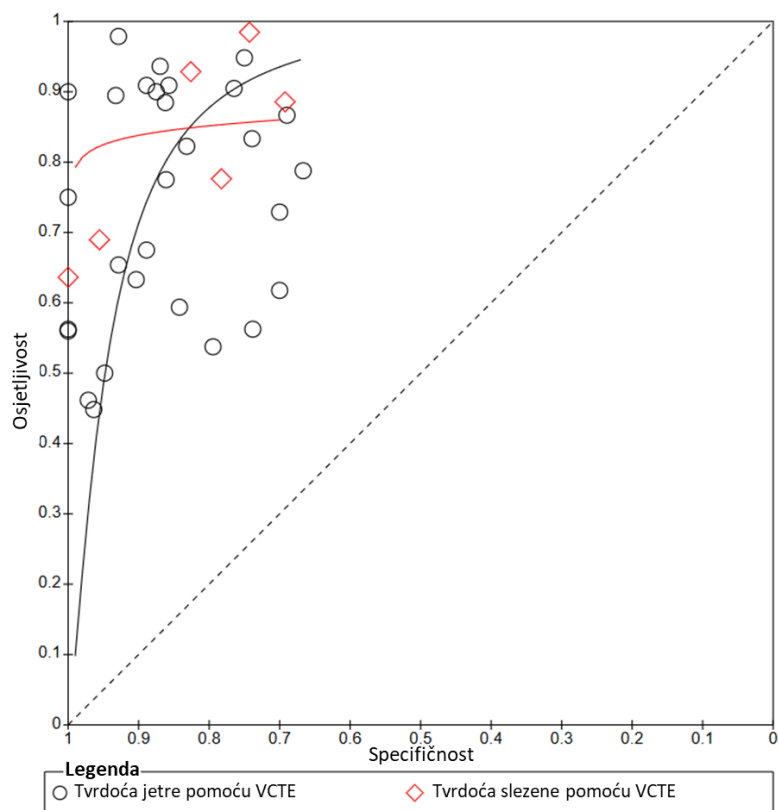
Identificirane su dvije primarne studije koje su procijenjivale kombinaciju tvrdoće jetre i slezene pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze CSPH. U studiji Jansen i sur. kombinacija granične vrijednosti tvrdoće jetre 38 kPa i tvrdoće slezene 27.1 kPa pokazala je osjetljivost 89% (95% CI 79% do 95%) i specifičnost 92% (95% CI 79% do 98%), dok su Zhu i sur. procijenjivali dijagnostičku točnost kombinacije graničnih vrijednosti tvrdoće jetre 16.1 kPa i tvrdoće slezene 25.3 kPa pri čemu je osjetljivost bila 89% (95% CI 81% do 95%), a specifičnost 70% (95% CI 46% do 88%) [57,61]. Meta-analiza pomoću HSROC modela nije provedena zbog različitih korištenih graničnih vrijednosti zbog čega su primarne studije neusporedive, te zbog nedovoljnog broja primarnih studija.

Nije pronađena niti jedna prihvatljiva primarna studija koja je procijenjivala kombinaciju tvrdoće jetre i slezene pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze SPH, za razliku od 2D-SWE gdje je pronađena jedna studija koja zadovoljava uključne kriterije. Za kombinaciju tvrdoće jetre granične vrijednosti 23.5 kPa i tvrdoće slezene granične vrijednosti 33.4 kPa Zhu i sur. utvrdili su osjetljivost 84% (95% CI 73% do 91%) i specifičnost 83% (95% CI 65% do 94%) [57]. Meta-analiza pomoću HSROC i bivarijatnog modela nije provedena zbog nedovoljnog broja prihvatljivih primarnih studija.

4.16. Direktna i indirektna usporedbe dijagnostičkih testova

Ukupno pet uključenih primarnih studija usporedile su rezultate tvrdoće jetre i tvrdoće slezene pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze CSPH [28,62–65]. Međutim, zbog različitog broja uključenih ispitanika za svaki ispitivani test u pojedinim studijama, direktna usporedba nije moguća.

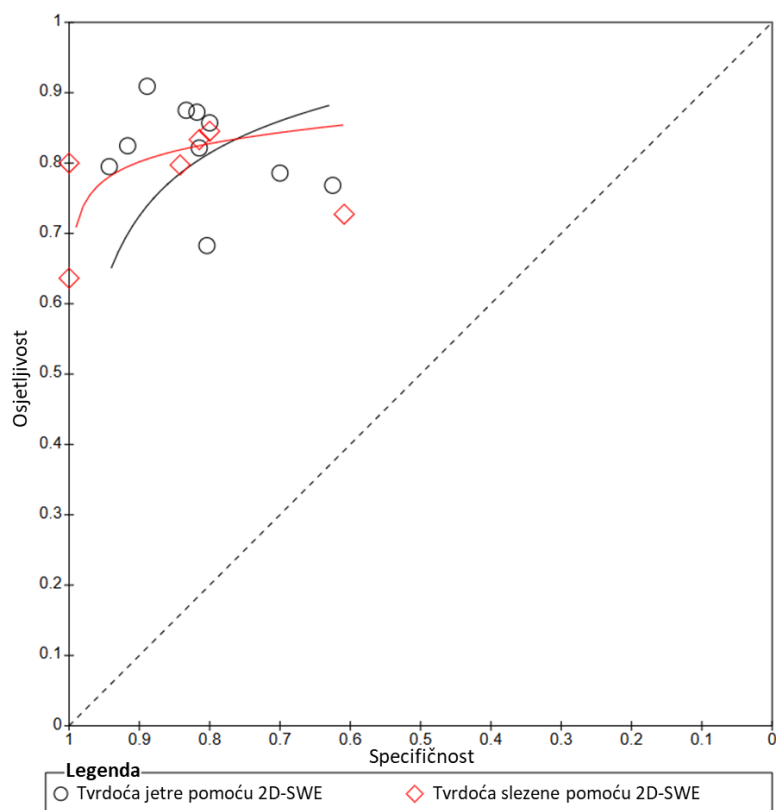
Učinjena je indirektna usporedba između dvadeset i sedam studija (dvadeset i devet kohorti, 3818 ispitanika) koje su ispitivale tvrdoću jetre pomoću VCTE-a i šest studija (391 ispitanika) koje su ispitivale tvrdoću slezene pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze CSPH. Zbog znatne varijabilnosti graničnih vrijednosti uspoređene su skupne ROC krivulje umjesto provođenja bivarijatne analize za određene granične vrijednosti (Slika 25), te je utvrđena razlika između dviju HSROC krivulja ($p < 0.001$). Međutim, rezultat indirektna usporedbe treba treba tumačiti s oprezom jer se dvije ROC krivulje križaju, što ukazuje na to da se relativna dijagnostička točnost dvaju testova razlikuje ovisno o graničnim vrijednostima; stoga nijedan test ne pokazuje dosljedno bolju dijagnostičku točnost.



Slika 25. ROC graf koji prikazuje rezultate 27 primarnih studija (ukupno 29 kohorti) koje su ispitivale tvrdoću jetre bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću VCTE i rezultate 6 primarnih studija koje su ispitivale tvrdoću slezene bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze klinički značajne portalne hipertenzije (CSPH). Krivulje u gornjem lijevom dijelu slike predstavljaju skupne ROC krivulje dobivene meta-analizom koristeći HSROC model. Kratice: HSROC - prema engl. *hierarchical summary receiver-operating characteristic*, ROC - prema engl. *receiver operating characteristic*, VCTE – tranzijentna elastografija.

Ukupno četiri uključenih primarnih studija usporedile su rezultate tvrdoće jetre i tvrdoće slezene pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze CSPH [57,61–63]. Međutim, zbog različitog broja uključenih ispitanika za svaki ispitivani test u studijama, direktna usporedba nije moguća.

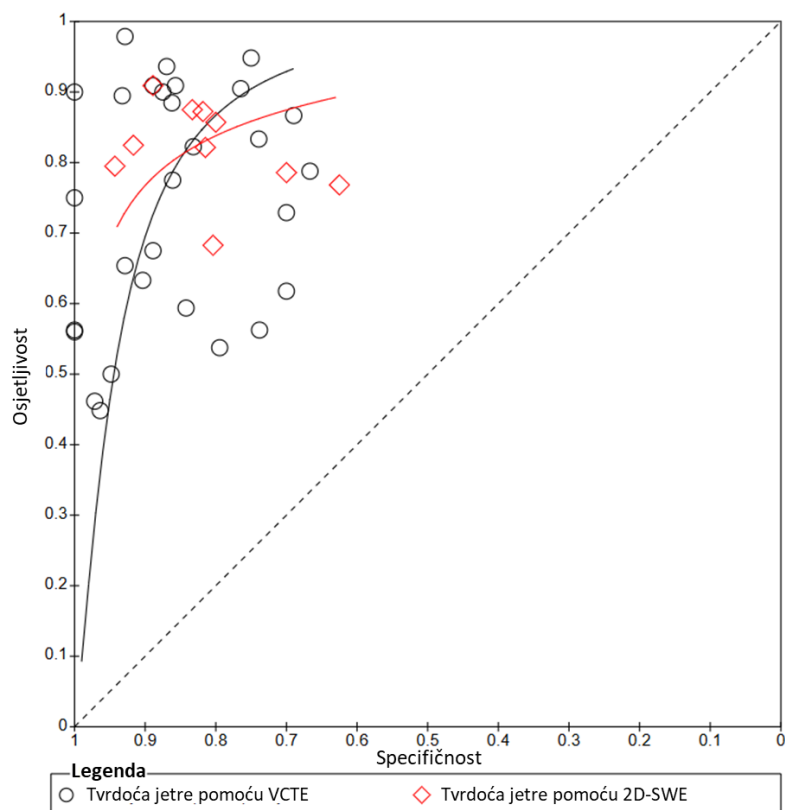
Učinjena je indirektna usporedba između deset studija (767 ispitanika) koje su ispitivale tvrdoću jetre pomoću 2D-SWE i šest studija (353 ispitanika) koje su ispitivale tvrdoću slezene pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze CSPH. Zbog znatne varijabilnosti graničnih vrijednosti uspoređene su skupne ROC krivulje umjesto provođenja bivarijantne analize za određene granične vrijednosti (Slika 26), te nije utvrđena ukupna razlika između skupnih ROC krivulja ($p = 0.622$).



Slika 26. ROC graf koji prikazuje rezultate 10 primarnih studija koje su ispitivale tvrdoću jetre bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću 2D-SWE i rezultate 6 primarnih studija koje su ispitivale tvrdoću slezene bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze klinički značajne portalne hipertenzije (CSPH). Krivulje u gornjem lijevom dijelu slike predstavljaju skupne ROC krivulje dobivene meta-analizom koristeći HSROC model. Kratice: HSROC - prema engl. *hierarchical summary receiver-operating characteristic*, ROC - prema engl. *receiver operating characteristic*, 2D-SWE – dvodimenzionalna elastografija posmičnog vala.

Ukupno tri uključene primarne studije usporedile su rezultate tvrdoće jetre pomoću VCTE i pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze CSPH [62,63,66]. Međutim, zbog različitog broja uključenih ispitanika za svaki ispitivani test u studijama, direktna usporedba nije moguća.

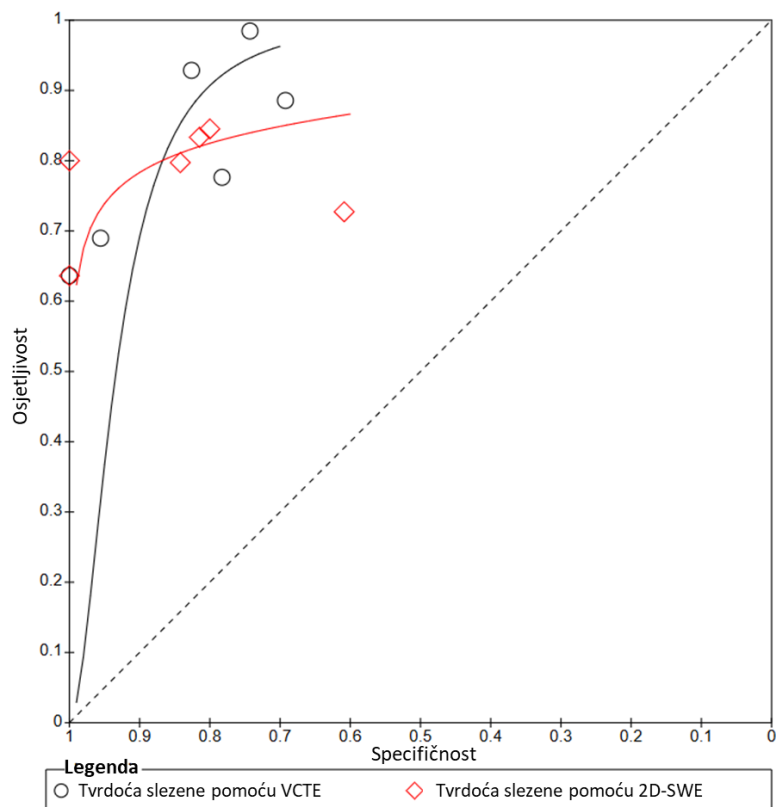
Učinjena je indirektna usporedba između dvadeset i sedam studija (dvadeset i devet kohorti, 3818 ispitanika) koje su ispitivale tvrdoću jetre pomoću VCTE i deset studija (767 ispitanika) koje su ispitivale tvrdoću jetre pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze CSPH. Zbog znatne varijabilnosti graničnih vrijednosti uspoređene su skupne ROC krivulje umjesto provođenja bivarijatne analize za određene granične vrijednosti (Slika 27), te nije utvrđena ukupna razlika između skupnih ROC krivulja ($p = 0.159$).



Slika 27. ROC graf koji prikazuje rezultate 27 primarnih studija (ukupno 29 kohorti) koje su ispitivale tvrdoću jetre bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću VCTE i rezultate 10 primarnih studija koje su ispitivale tvrdoću jetre bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze klinički značajne portalne hipertenzije (CSPH). Krivulje u gornjem lijevom dijelu slike predstavljaju skupne ROC krivulje dobivene meta-analizom koristeći HSROC model. Kratice: HSROC - prema engl. *hierarchical summary receiver-operating characteristic*, ROC - prema engl. *receiver operating characteristic*, VCTE – tranzijentna elastografija, 2D-SWE – dvodimenzionalna elastografija posmičnog vala.

Samo dvije uključene primarne studije usporedile su rezultate tvrdoće slezene pomoću VCTE i pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze CSPH [62,63]. Međutim, zbog različitog broja uključenih ispitanika za svaki ispitivani test u studijama te zbog nedovoljnog broja primarnih studija, direktna usporedba nije moguća.

Učinjena je indirektna usporedba između šest studija (391 ispitanika) koje su ispitivale tvrdoću slezene pomoću VCTE i šest studija (353 ispitanika) koje su ispitivale tvrdoću slezene pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze CSPH. Zbog znatne varijabilnosti graničnih vrijednosti uspoređene su skupne ROC krivulje umjesto provođenja bivarijatne analize za određene granične vrijednosti (Slika 28), te nije utvrđena ukupna razlika između skupnih ROC krivulja ($p = 0.08$).

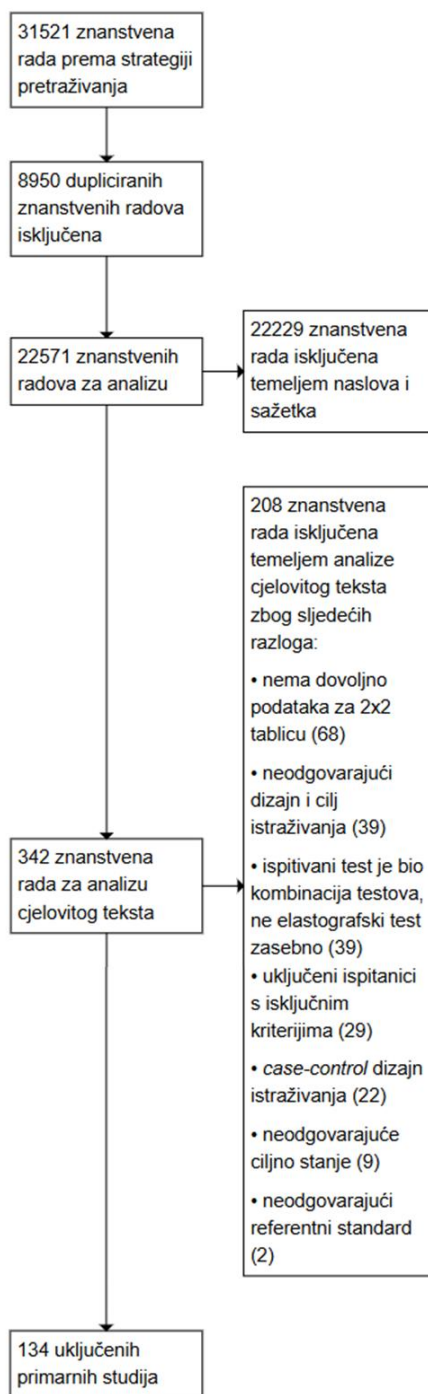


Slika 28. ROC graf koji prikazuje rezultate 6 primarnih studija koje su ispitivale tvrdoću slezene bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću VCTE i rezultate 6 primarnih studija koje su ispitivale tvrdoću slezene bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze klinički značajne portalne hipertenzije (CSPH). Krivulje u gornjem lijevom dijelu slike predstavljaju skupne ROC krivulje dobivene meta-analizom koristeći HSROC model. Kratice: HSROC - prema engl. *hierarchical summary receiver-operating characteristic*, ROC - prema engl. *receiver operating characteristic*, VCTE – tranzijentna elastografija, 2D-SWE – dvodimenzionalna elastografija posmičnog vala.

5. REZULTATI SUSTAVNOG PREGLEDA ZA UTVRĐIVANJE VARIKOZITETA JEDNJAKA

5.1. Rezultati pretrage literature i karakteristike uključenih studija

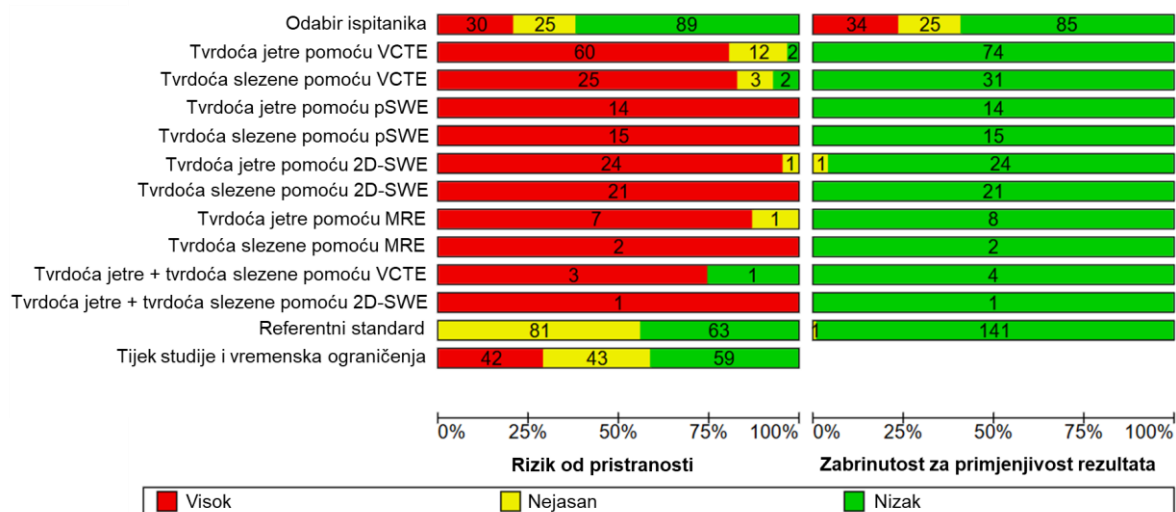
Pretraga literaturnih baza podataka provedena je 7. listopada 2025. godine čime je identificirano ukupno 31521 publikacija. Strategije pretraživanja pojedinih literaturnih baza podataka prikazane su u Pravitku 2. U prvom koraku isključeno je 8950 duplikata nakon čega je prestalo 22571 publikacija. Čitanjem naslova i sažetaka isključeno je 22229 publikacija jer nisu zadovoljavali ključne kriterije ili se uopće nisu bavili primjenom elastografskih metoda kod ljudi s kroničnom bolesti jetre. Analizirani su cjeloviti tekstovi preostale 342 publikacije nakon čega je isključeno 208 studija zbog sljedećih razloga: nedovoljno podataka za izradu 2x2 tablice, neodgovarajući dizajn i cilj istraživanja, uključeni pacijenti koji ispunjavaju isključne kriterije sustavnog pregleda, neodgovarajuće ciljno stanje, neodgovarajući referentni standard ili „*case-control*“ vrsta istraživanja. Stoga je u definitivnu analizu uključeno 134 studija (ukupni 144 kohorti ispitanika), s ukupno 23932 ispitanika. PRISMA dijagram selekcije primarnih studija je prikazan na Slici 29. Popis uključenih studija nalazi se u Pravitku 6.



Slika 29. PRISMA dijagram selekcije primarnih studija sustavnog pregleda za utvrđivanje varikoziteta jednjaka. Dijagram prikazuje slijed odabira studija koje su istraživale dijagnostičku točnost elastografskih metoda za utvrđivanje bilo kojih varikoziteta jednjaka (OV) i visokorizičnih varikoziteta jednjaka (HROV).

Ispitivanjem metodološke kvalitete uključenih studija samo je studija Prakash i sur. procijenjena kao studija s niskim rizikom od pristranosti u svim domenama [67]. Sve ostale studije procijenjene su kao studije s visokim rizikom od pristranosti u najmanje jednoj domeni. Većina studija procijenjena je kao visokorizična u domeni ispitivanog testa, najčešće zbog nedostatka unaprijed definiranih graničnih vrijednosti. Prikaz procjena rizika od pristranosti za pojedine domene u uključenim studijama prikazan je na Slici 30.

Procijenjujući primjenjivost rezultata uključenih studija, uglavnom sve studije imale su nisku zabrinutost za primjenjivost u domeni ispitivanog testa i u domeni referentnog standarda. Problemi s primjenjivošću najčešće su se javljali u domeni odabira ispitanika. Glavni razlozi visoke zabrinutosti za primjenjivost rezultata bili su uključivanje ispitanika koji ne zadovoljavaju definirane uključne i isključne kriterije sustavnog pregleda, poput osoba s dekompenziranom cirozom jetre, hepatocelularnim karcinomom, kolestatskom bolesti jetre, ranijom primjenom NSBB te prethodno poznatom portalnom hipertenzijom ili varikozitetima jednjaka. Kao što je i ranije spomenuto, ukoliko je udio tih ispitanika prelazio ukupno 20% cijele kohorte te studije bi bile isključene. Prikaz procjena primjenjivosti rezultata za pojedine domene u uključenim studijama prikazan je u Pravitku 7. Procjena rizika od pristranosti i primjenjivosti rezultata po svakoj domeni i po svakom ispitivanom testu grafički je prikazana na Slici 30.



Slika 30. Prikaz rezultata procjene rizika od pristranosti i zabrinutosti za primjenjivost rezultata uključenih studija po domenama prema QUADAS-2 alatu. Na grafu su prikazani skupni rezultati za 134 primarnih studija (144 kohorti) po domenama: odabir ispitanika, ispitivani test, referentni standard i tijek studije i vremenska ograničenja. Domena ispitivanog testa navedena je po svakom ispitivanom testu koji je obuhvaćen sustavnim pregledom. Crvenom bojom označen je udio studija s procijenjenim visokim, žutom bojom nejasnim, a zelenom bojom niskim rizikom od pristranosti i zabrinutosti za primjenjivost rezultata. Unutar horizontalnih zrakastih grafikona prikazan je broj studija za svaku kategoriju.

Identificirano je ukupno 37 studija koje su međusobno uspoređivale dva ili više ispitivana testa te su analizirane i pomoću QUADAS-C alata za komparativne studije dijagnostičke točnosti. Sve studije procijenjene su kao studije visokog rizika od pristranosti u barem jednoj od domena. Glavni razlozi su nedostatak unaprijed definiranih graničnih vrijednosti, nepoznato zasljepljivanje ispitanika za rezultate ispitivanih testova i/ili referentnog standarda ili neadekvatni vremenski intervala između ispitivanih testova i referentnog standarda. Procjena rizika od pristranost komparativnih studija grafički je prikazana na Slici 31.

Studija	Odabir ispitanika	Ispitivani test	Referentni standard	Tijek studije i vremenska ograničenja
Anta 2018	+	-	+	-
Bota 2012	-	-	-	+
Calvaruso 2013	+	-	-	+
Cho 2022	-	-	-	+
Colecchia 2012	-	-	+	-
Daaweesh 2021	+	-	-	+
de Silva 2024	+	-	-	-
Dong 2025	+	-	+	+
Fofiu 2019	+	-	+	-
Fofiu 2020	-	-	+	-
Foncea 2019	-	-	-	-
Fraquelli 2012	+	-	+	-
Giuffre 2020	+	-	-	-
Grgurević 2022	+	-	-	-
Guo 2016	-	-	-	+
Heilani 2024	-	-	-	-
Hirooka 2022	-	-	-	-
Jain AK 2025	-	-	+	-
Kuroda 2025	-	-	+	+
Kwape 2024	-	-	-	-
Liu J 2023	+	-	+	+
Matsui 2018	-	-	-	-
Mnif 2021	+	-	+	-
Morisaka 2015	+	-	+	-

Munoz-Codoceo 2019	+	-	-	-
Olteanu 2023	+	-	-	+
Roy 2024	+	-	+	+
Salzl 2014	+	-	+	-
Sharma 2012	+	-	+	+
Shin 2014	+	-	+	-
Sindhu 2020	+	-	-	-
Stefanescu 2015	+	-	+	-
Stefanescu 2020	-	-	-	-
Wang L 2025	+	-	+	+
Williams 2024	-	-	+	-
Zhang Z 2024	+	-	-	-
Zhao 2020	+	-	+	+

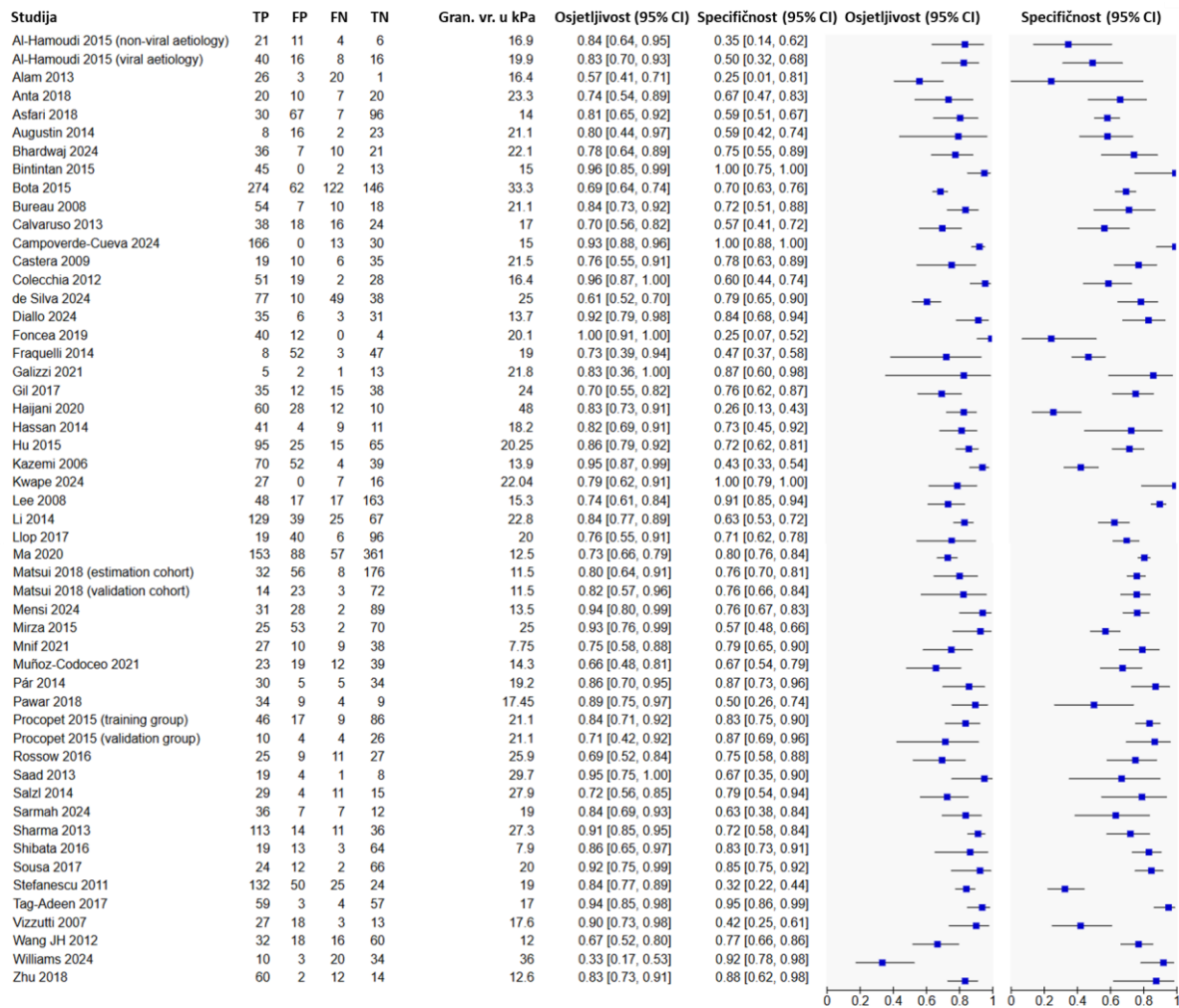
Slika 31. Prikaz rezultata procjene rizika od pristranosti uključenih komparativnih studija po domenama prema QUADAS-2 alatu. Uključene su studije koje su ispitivale 2 ili više elastografske metode. Zelene kućice s plusom označuju niski rizik, dok crvene kućice s minusom označuju visoki rizik. Ukoliko je barem jedna domena ocijenjena visokim rizikom od pristranosti, komparativna studija je definirana kao studija visokog rizika od pristranosti prema QUADAS-C alatu.

U 134 uključene studija koje obuhvaćaju 144 kohorte bilo je uključeno ukupno 23932 ispitanika. Prevalencija OV iznosila je 53%, a HROV 28.5%. Pedeset studija provedeno je u Europi. Sto deset studija objavljene su kao cjeloviti članci dok su ostale objavljene u obliku sažetka. Sve uključene studije bile su presječnog ustroja, u skladu s ključnim kriterijima sustavnog pregleda. Medijan broja uključenih ispitanika po studiji bio je 108, medijan dobi iznosio je 56 godina, dok je udio muškaraca bio je 65%. Medijan prevalencije ispitanika s cirozom jetre bio je 100%. Što se tiče etiologije kronične bolesti jetre, medijan prevalencije ispitanika s virusnom HCV etiologijom iznosio je 30.4%, virusnom HBV etiologijom 16.5%, alkoholnom bolesti jetre 14.8%, te s MAFLD-om 4%. Medijan prevalencije ispitanika s kompenziranom cirozom jetre (definiranom kao Child-Pugh A) bio je 79, dok je medijan prevalencije ispitanika s dekompenziranom cirozom (definiranom kao Child-Pugh B ili C) iznosio 21%.

5.2. Tvrdoća jetre mjerena s VCTE za postavljanje dijagnoze OV

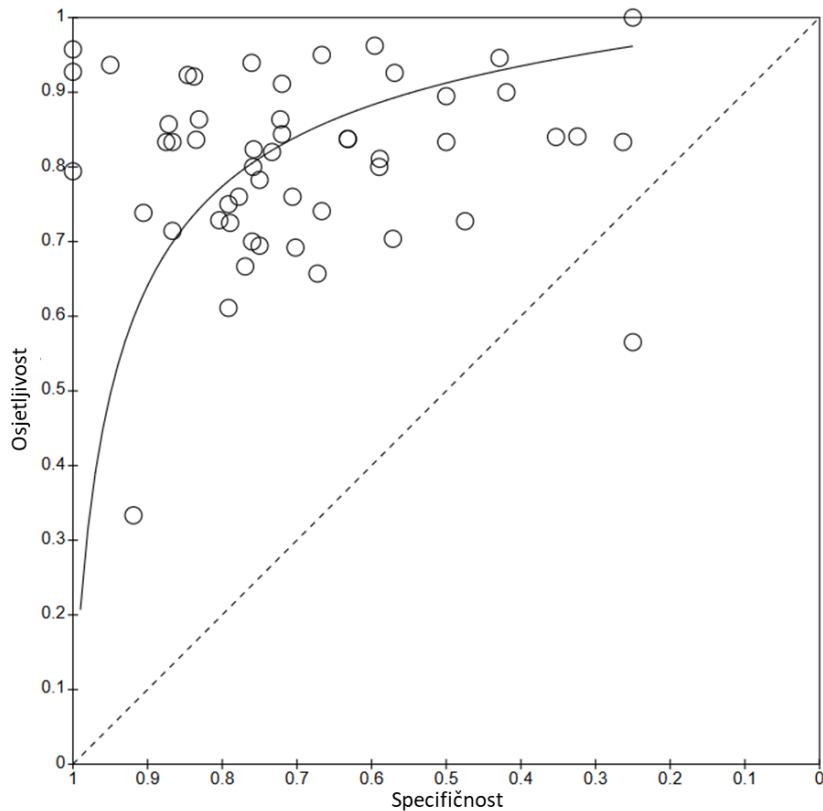
Identificirano je četrdeset i devet studija (ukupno pedeset i dvije kohorte) sa 6722 ispitanika koje su procijenjivale dijagnostičku točnost tvrdoće jetre pomoću VCTE-a za postavljanje dijagnoze OV. Granične vrijednosti kretale su se od 7.6 kPa do 48 kPa.

Rezultati osjetljivost i specifičnost s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti odgovarajućih primarnih studija prikazani su na forest plotu (Slika 32).



Slika 32. Forest plot osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću tranzijentne elastografije (VCTE) za utvrđivanje varikoziteta jednjaka u 49 studija (ukupno 52 kohorte) prema abecednom redu. TP – stvarno pozitivno, FP – lažno pozitivno, FN – lažno negativno, TN – stvarno negativno, gran. vr. – granična vrijednost pozitivnosti testa, kPa - kilopaskal. Vrijednosti u zagradama predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (CI) za osjetljivost i specifičnost. Slika prikazuje procijenjenu osjetljivost i specifičnost pojedine studije (plavi kvadrat) te njihov 95%-tni CI (crna vodoravna linija).

Obzirom da su uključene studije koristile različite granične vrijednosti, provedena je meta-analiza koristeći HSROC model čime je dobivena skupna ROC krivulja prikazana na ROC grafu (Slika 33).



Slika 33. ROC graf koji prikazuje rezultate 49 primarnih studija (ukupno 52 kohorte) koje su ispitivale tvrdoću jetre bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću VCTE za utvrđivanje varikoziteta jednjaka. Krivulja u gornjem lijevom dijelu slike predstavlja skupnu ROC krivulju dobivenu meta-analizom koristeći HSROC model. Kratice: HSROC - prema engl. *hierarchical summary receiver-operating characteristic*, ROC - prema engl. *receiver operating characteristic*, VCTE – tranzijentna elastografija.

Prema skupnoj ROC krivulji, specifičnosti koje odgovaraju osjetljivostima od 80% i 90% iznosile su 77% (95% CI 69.5% do 82.3%) i 55% (95% CI 42.5% do 66%). S druge strane, osjetljivosti koje odgovaraju specifičnostima od 80% i 90% iznosile su 77% (95% CI 71.4% do 82.4%) i 64% (95% CI 52.8% do 74.1%).

Na temelju graničnih vrijednosti korištenih u uključenim studijama proveli smo meta-analizu koristeći bivarijatni model koja je obuhvatila studije koje su procijenjivale najčešće korištene granične vrijednosti u rasponima od maksimalno 2.5 kPa (11.5-12.6 kPa, 13.5-14.3 kPa, 15-16.4 kPa, 16.9-19.2 kPa, 19.9-20.3 kPa, 21.1-23.3 kPa i 24-25.9 kPa). Rezultati meta-analize prema bivarijatnom modelu navedenih raspona graničnih vrijednosti prikazani su u Tablici 6.

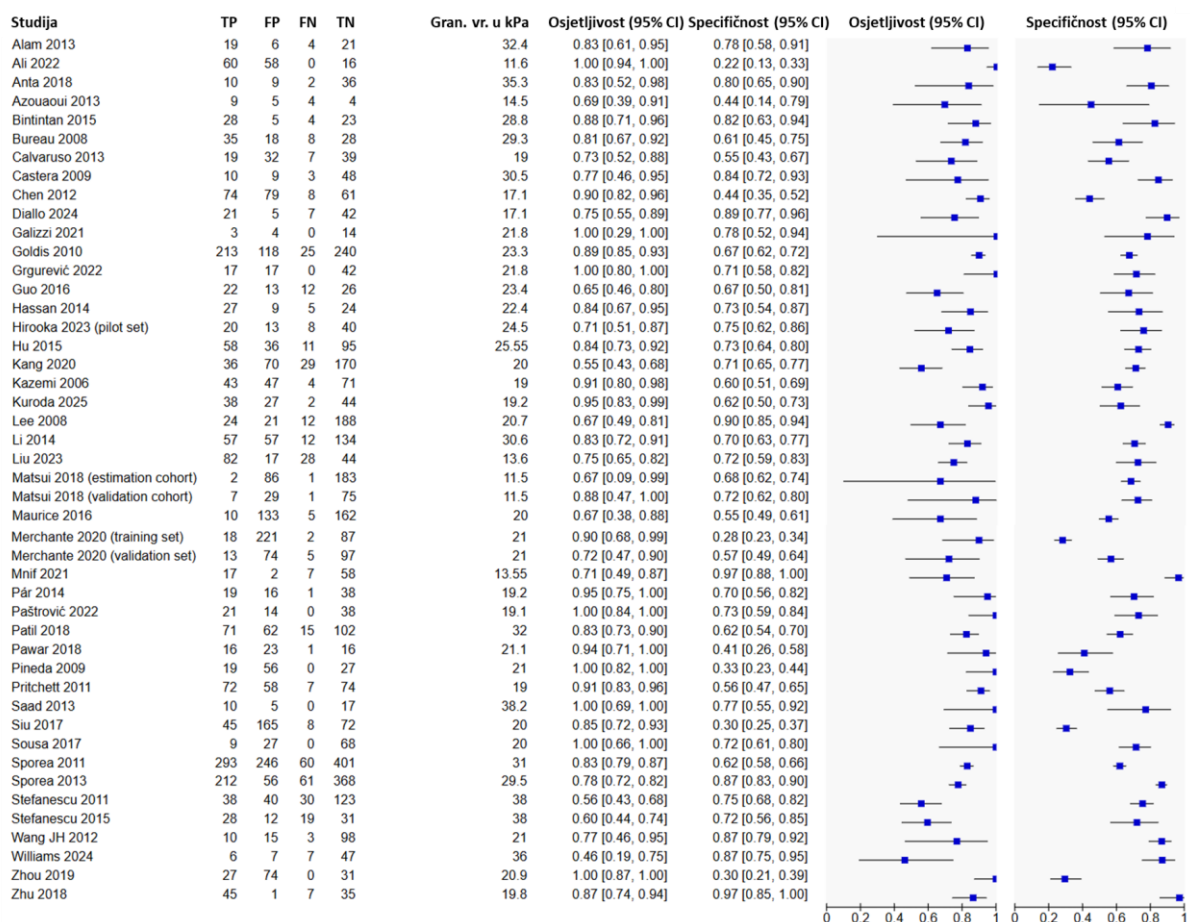
Tablica 6. Prikaz bivarijatne analize raspona graničnih vrijednosti tvrdoće jetre mjerene s VCTE za utvrđivanje OV. Kratice: CI – interval pouzdanosti, gran. vr. – graničnih vrijednosti, OV – varikoziteti jednjaka, VCTE – tranzijentna elastografija.

Ispitivani test za OV (raspon gran. vr.)	Broj ispitanika (broj studija)	Osjetljivost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)
Tvrdoća jetre VCTE (11.5 – 12.6 kPa)	1502 (5 studija, 6 kohorti)	72.2% (65.9-77.8%)	77.7% (73.3-81.6%)
Tvrdoća jetre VCTE (13.5-14.3 kPa)	955 (7 studija, 8 kohorti)	90% (82.2-94.2%)	65.6% (54.4%-75.3%)
Tvrdoća jetre VCTE (15-16.4 kPa)	664 (5 studija)	87.7% (71.4-95%)	91.8% (39-99%)
Tvrdoća jetre VCTE (16.9-19.2 kPa)	1235 (12 studija)	83% (77.4-87.5%)	66.4% (49.5-80%)
Tvrdoća jetre VCTE (19.9-20.3 kPa)	985 (6 studija, 7 kohorti)	82.8% (64.6-92.7%)	74.4% (54.7-87.5%)
Tvrdoća jetre VCTE (21.1-23.2 kPa)	1022 (10 studija, 11 kohorti)	84.6% (83.6-85.6%)	72.9% (71.7-74%)
Tvrdoća jetre VCTE (24-25.9 kPa)	645 (6 studija)	71.7% (60-81.1%)	74.6% (57.7-86.4%)

5.3. Tvrdoća jetre mjerena s VCTE za postavljanje dijagnoze HROV

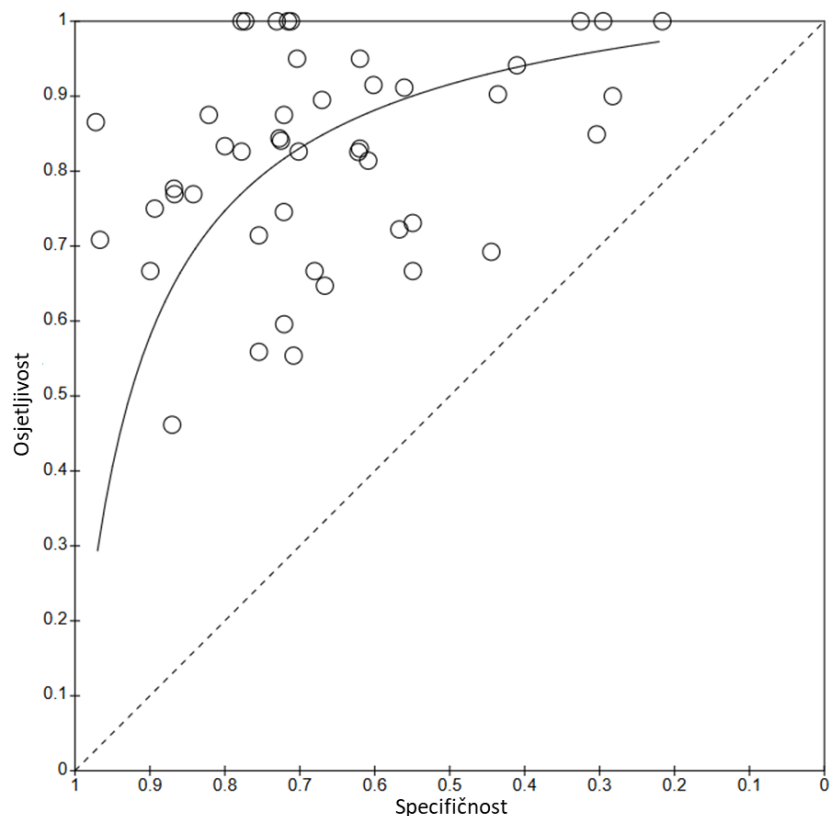
Identificirano je četrdeset i šest studija sa 8163 ispitanika koje su procijenjivale dijagnostičku točnost tvrdoće jetre pomoću VCTE-a za postavljanje dijagnoze HROV. Granične vrijednosti kretale su se od 8.6 kPa do 64.5 kPa.

Rezultati osjetljivost i specifičnost s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti odgovarajućih primarnih studija prikazani su na forest plotu (Slika 34).



Slika 34. Forest plot osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću tranzijentne elastografije (VCTE) za utvrđivanje visokorizičnih varikoziteta jednjaka u 46 studija prema abecednom redu. TP – stvarno pozitivno, FP – lažno pozitivno, FN – lažno negativno, TN – stvarno negativno, gran. vr. – granična vrijednost pozitivnosti testa, kPa - kilopaskal. Vrijednosti u zagradama predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (CI) za osjetljivost i specifičnost. Slika prikazuje procijenjenu osjetljivost i specifičnost pojedine studije (plavi kvadrat) te njihov 95%-tni CI (crna vodoravna linija).

Obzirom da su uključene studije koristile različite granične vrijednosti, provedena je meta-analiza koristeći HSROC model čime je dobivena skupna ROC krivulja prikazana na ROC grafu (Slika 35). Prema skupnoj ROC krivulji, specifičnosti koje odgovaraju osjetljivostima od 80% i 90% iznosile su 74% (95% CI 68.6% do 80.1%) i 55% (95% CI 45.1% do 64.9%). S druge strane, osjetljivosti koje odgovaraju specifičnostima od 80% i 90% iznosile su 75% (95% CI 68.6% do 80.8%) i 58% (95% CI 45.3% do 70.7%).



Slika 35. ROC graf koji prikazuje rezultate 46 primarnih studija koje su ispitivale tvrdoću jetre bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću VCTE za utvrđivanje visokorizičnih varikoziteta jednjaka. Krivulja u gornjem lijevom dijelu slike predstavlja skupnu ROC krivulju dobivenu meta-analizom koristeći HSROC model. Kratice: HSROC - prema engl. *hierarchical summary receiver-operating characteristic*, ROC - prema engl. *receiver operating characteristic*, VCTE – tranzijentna elastografija.

Na temelju graničnih vrijednosti korištenih u uključenim studijama proveli smo meta-analizu koristeći bivarijatni model koja je obuhvatila studije koje su procijenjivale najčešće korištene granične vrijednosti u rasponima od maksimalno 3.6 kPa (11.5-14.5 kPa, 16.5-19.2 kPa, 19.8-22.4 kPa, 23.3-25.6 kPa, 28.8-32.4 kPa i 35.3-38.2 kPa). Rezultati meta-analize prema bivarijatnom modelu navedenih raspona graničnih vrijednosti prikazani su u Tablici 7.

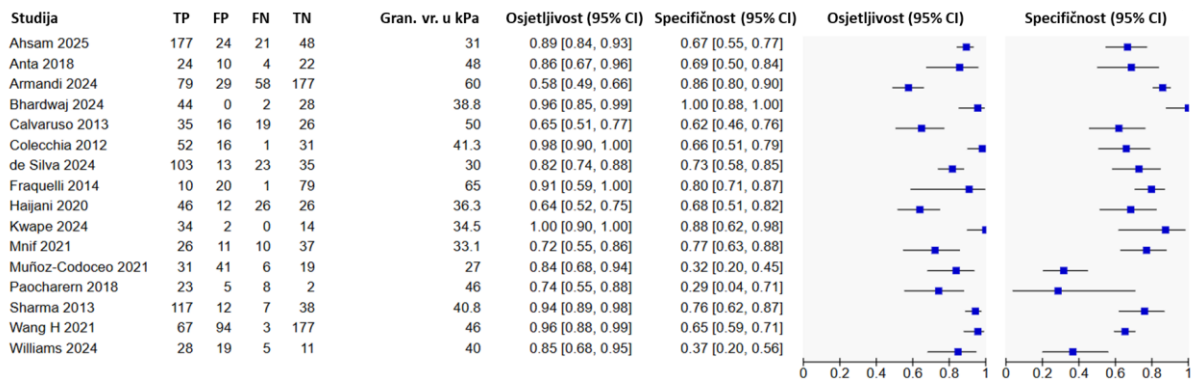
Tablica 7. Prikaz bivarijatne analize raspona graničnih vrijednosti tvrdoće jetre mjerene s VCTE za utvrđivanje HROV. Kratice: CI – interval pouzdanosti, gran. vr. – graničnih vrijednosti, HROV – visokorizični varikoziteti jednjaka, VCTE – tranzijentna elastografija.

Ispitivani test za HROV (raspon gran. vr.)	Broj ispitanika (broj studija)	Osjetljivost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)
Tvrdoća jetre VCTE (11.5-14.5 kPa)	795 (5 studija, 6 kohorti)	85% (65.8-94.4%)	68% (43.3%-85.5%)
Tvrdoća jetre VCTE (16.5-19.2 kPa)	1343 (10 studija)	88% (82.6-91.9%)	66% (56.5%-74.7%)
Tvrdoća jetre VCTE (19.8-22.4 kPa)	2964 (17 studija, 19 kohorti)	87.3% (77-93.4%)	67.4% (55.6-77.3%)
Tvrdoća jetre VCTE (23.3-25.6 kPa)	1328 (6 studija)	75.2% (58.1-86.9%)	73% (67.6-77.8%)
Tvrdoća jetre VCTE (28.8-32.4 kPa)	2476 (8 studija)	83.6% (55.1-95.5%)	72.5% (51.1-87%)
Tvrdoća jetre VCTE (35.3-38.2 kPa)	477 (5 studija)	72.3% (41.5-90.5%)	77% (69.2-83.3%)

5.4. Tvrdoća slezene mjerena s VCTE za postavljanje dijagnoze OV

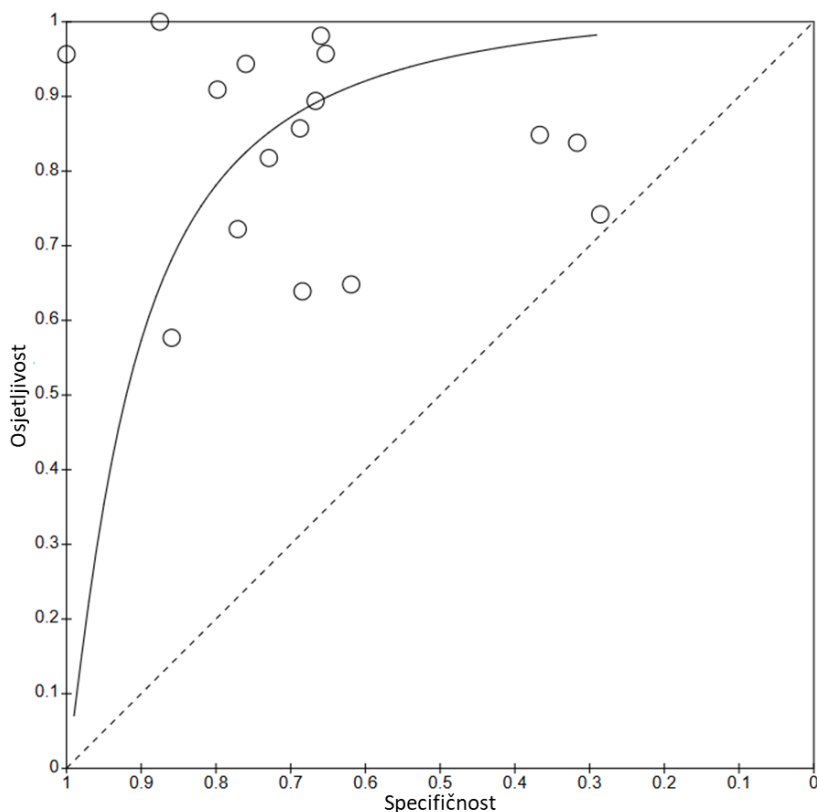
Identificirano je šesnaest studija sa 2184 ispitanika koje su procijenjivale dijagnostičku točnost tvrdoće slezene pomoću VCTE-a za postavljanje dijagnoze OV. Granične vrijednosti kretale su se od 21 kPa do 65 kPa.

Rezultati osjetljivost i specifičnost s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti odgovarajućih primarnih studija prikazani su na forest plotu (Slika 36).



Slika 36. Forest plot osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću tranzijentne elastografije (VCTE) za utvrđivanje varikoziteta jednjaka u 16 studija prema abecednom redu. TP – stvarno pozitivno, FP – lažno pozitivno, FN – lažno negativno, TN – stvarno negativno, gran. vr. – granična vrijednost pozitivnosti testa, kPa - kilopaskal. Vrijednosti u zagradama predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (CI) za osjetljivost i specifičnost. Slika prikazuje procijenjenu osjetljivost i specifičnost pojedine studije (plavi kvadrat) te njihov 95%-tni CI (crna vodoravna linija).

Obzirom da su uključene studije koristile različite granične vrijednosti, provedena je meta-analiza koristeći HSROC model čime je dobivena skupna ROC krivulja prikazana na ROC grafu (Slika 37). Prema skupnoj ROC krivulji, specifičnosti koje odgovaraju osjetljivostima od 80% i 90% iznosile su 78% (95% CI 61.4% do 89.3%) i 65% (95% CI 44% do 80.7%). S druge strane, osjetljivosti koje odgovaraju specifičnostima od 80% i 90% iznosile su 78% (95% CI 56.2% do 90.8%) i 57% (95% CI 24% do 85.1%).



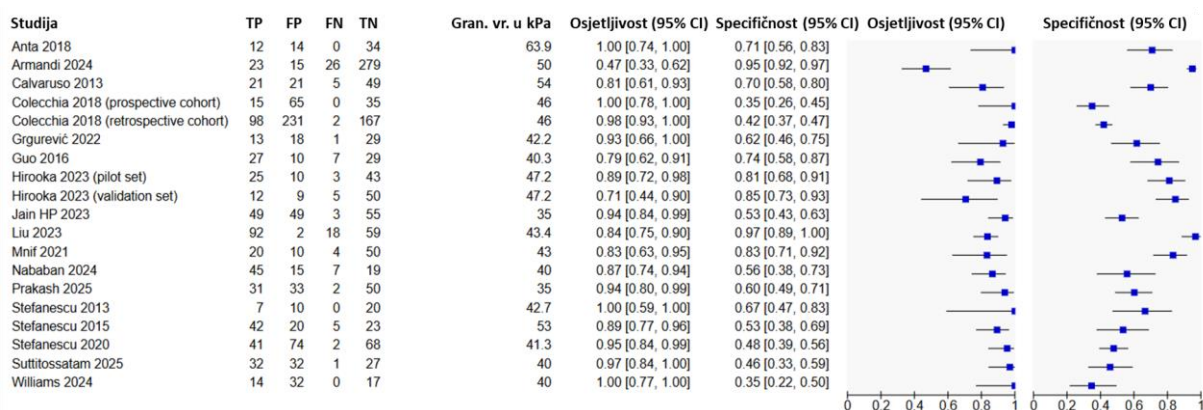
Slika 37. ROC graf koji prikazuje rezultate 16 primarnih studija koje su ispitivale tvrdoću slezene bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću VCTE za utvrđivanje varikoziteta jednjaka. Krivulja u gornjem lijevom dijelu slike predstavlja skupnu ROC krivulju dobivenu meta-analizom koristeći HSROC model. Kratice: HSROC - prema engl. *hierarchical summary receiver-operating characteristic*, ROC - prema engl. *receiver operating characteristic*, VCTE – tranzijentna elastografija.

Na temelju graničnih vrijednosti korištenih u uključenim studijama proveli smo meta-analizu koristeći bivarijantni model koja je obuhvatila studije koje su procijenjivale granične vrijednosti u rasponu od 46 do 50 kPa, kao najčešće korištene granične vrijednosti u studijama. Uključeno je pet studija s ukupno 598 ispitanika te je utvrđena osjetljivost 73% (95% CI 49.5% do 88.2%) i specifičnost 54.1% (95% CI 44.7% do 63.2%).

5.5. Tvrdoća slezene mjerena s VCTE za postavljanje dijagnoze HROV

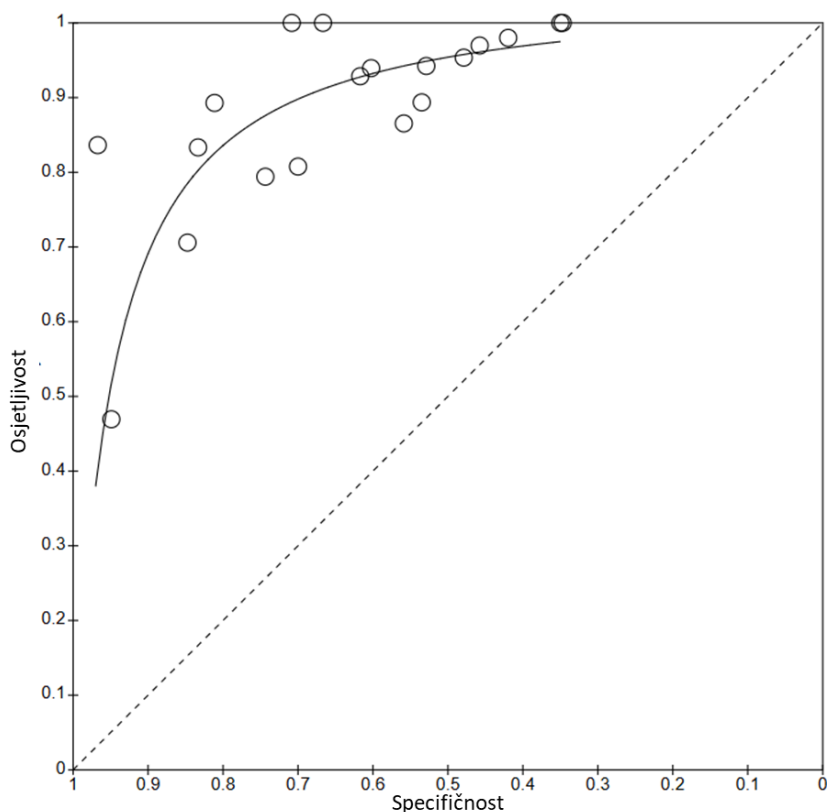
Identificirano je devetnaest studija sa 2483 ispitanika koje su procijenjivale dijagnostičku točnost tvrdoće slezene pomoću VCTE-a za postavljanje dijagnoze HROV. Granične vrijednosti kretale su se od 20 kPa do 70 kPa.

Rezultati osjetljivost i specifičnost s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti odgovarajućih primarnih studija prikazani su na forest plotu (Slika 38).



Slika 38. Forest plot osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću tranzijentne elastografije (VCTE) za utvrđivanje visokorizičnih varikoziteta jednjaka u 19 studija prema abecednom redu. TP – stvarno pozitivno, FP – lažno pozitivno, FN – lažno negativno, TN – stvarno negativno, gran. vr. – granična vrijednost pozitivnosti testa, kPa - kilopaskal. Vrijednosti u zagradama predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (CI) za osjetljivost i specifičnost. Slika prikazuje procijenjenu osjetljivost i specifičnost pojedine studije (plavi kvadrat) te njihov 95%-tni CI (crna vodoravna linija).

Obzirom da su uključene studije koristile različite granične vrijednosti, provedena je meta-analiza koristeći HSROC model čime je dobivena skupna ROC krivulja prikazana na ROC grafu (Slika 39). Prema skupnoj ROC krivulji, specifičnosti koje odgovaraju osjetljivostima od 80% i 90% iznosile su 84% (95% CI 76.6% do 88.7%) i 70% (95% CI 60.8% do 77%). S druge strane, osjetljivosti koje odgovaraju specifičnostima od 80% i 90% iznosile su 84% (95% CI 77.3% do 88.4%) i 69% (95% CI 55.2% do 80.3%).



Slika 39. ROC graf koji prikazuje rezultate 19 primarnih studija koje su ispitivale tvrdoću slezene bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću VCTE za utvrđivanje visokorizičnih varikoziteta jednjaka. Krivulja u gornjem lijevom dijelu slike predstavlja skupnu ROC krivulju dobivenu meta-analizom koristeći HSROC model. Kratice: HSROC - prema engl. *hierarchical summary receiver-operating characteristic*, ROC - prema engl. *receiver operating characteristic*, VCTE – tranzijentna elastografija.

Na temelju graničnih vrijednosti korištenih u uključenim studijama proveli smo meta-analizu koristeći bivarijatni model koja je obuhvatila studije koje su procijenjivale najčešće korištene granične vrijednosti u rasponima od maksimalno 4 kPa (40-43.4 kPa i 50-54 kPa). Rezultati meta-analize prema bivarijatnom modelu navedenih raspona graničnih vrijednosti prikazani su u Tablici 8.

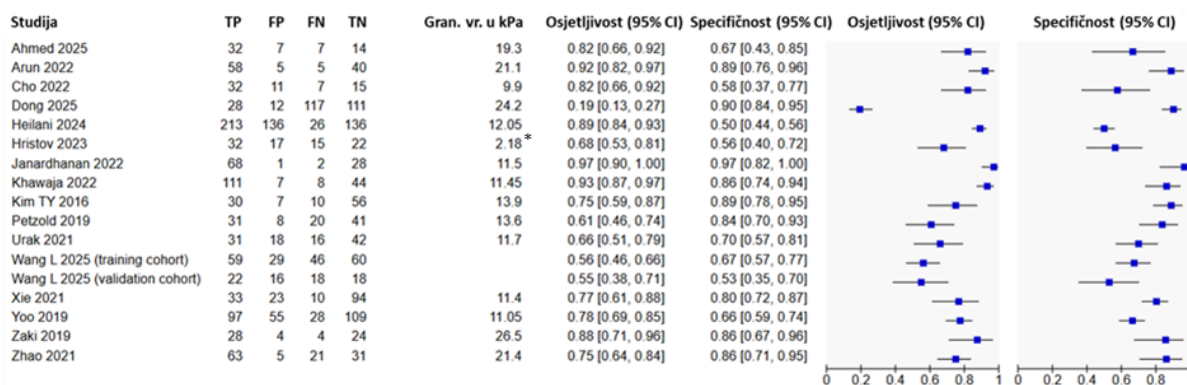
Tablica 8. Prikaz bivarijatne analize raspona graničnih vrijednosti tvrdoće slezene mjerene s VCTE za utvrđivanje HROV. Kratice: CI – interval pouzdanosti, gran. vr. – graničnih vrijednosti, HROV – visokorizični varikoziteti jednjaka, VCTE – tranzijentna elastografija.

Ispitivani test za HROV (raspon gran. vr.)	Broj ispitanika (broj studija)	Osjetljivost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)
Tvrdoća slezene VCTE (40-43.2 kPa)	852 (9 studija)	88.9% (83.1-92.8%)	71.7% (52.9-85.1%)
Tvrdoća slezene VCTE (50-54 kPa)	677 (5 studija)	81.5% (67-90.6%)	69.8% (52.5-83.4%)

5.6. Tvrdoća jetre mjerena s 2D-SWE za postavljanje dijagnoze OV

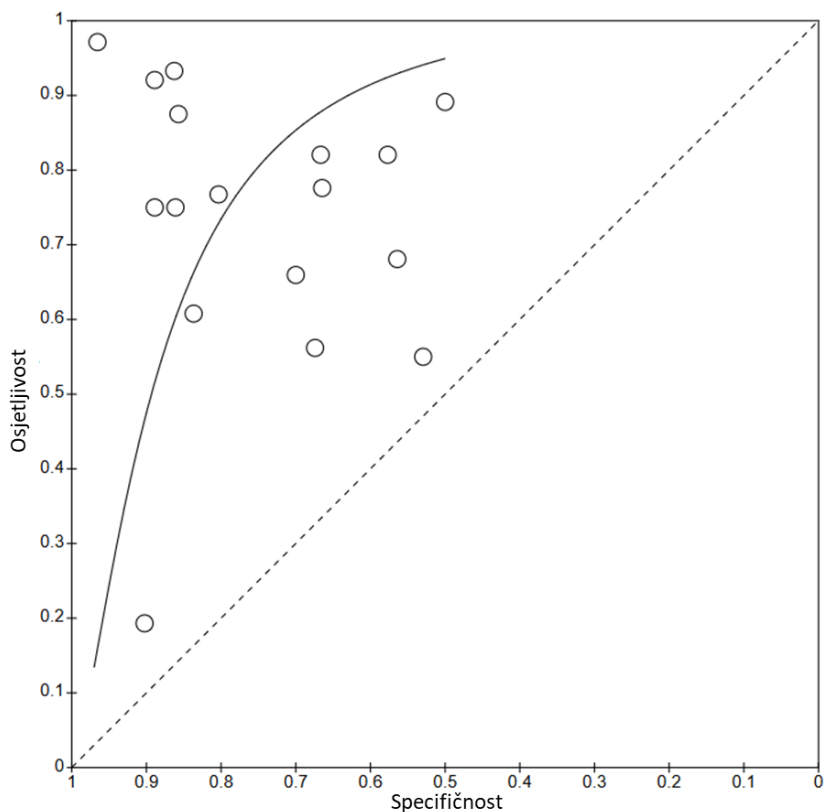
Identificirano je šesnaest studija (ukupno sedamnaest kohorti) sa 2574 ispitanika koje su procijenjivale dijagnostičku točnost tvrdoće jetre pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze OV. Granične vrijednosti kretale su se od 9.9 kPa do 26.5 kPa, dok su Hristov i sur. koristili graničnu vrijednost izraženu u m/s (2.18 m/s) [68].

Rezultati osjetljivost i specifičnost s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti odgovarajućih primarnih studija prikazani su na forest plotu (Slika 40).



Slika 40. Forest plot osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću dvodimenzionalne elastografije posmičnog vala (2D-SWE) za utvrđivanje varikoziteta jednjaka u 16 studija (ukupno 17 kohorti) prema abecednom redu. TP – stvarno pozitivno, FP – lažno pozitivno, FN – lažno negativno, TN – stvarno negativno, gran. vr. – granična vrijednost pozitivnosti testa, kPa - kilopaskal. Vrijednosti u zagradama predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (CI) za osjetljivost i specifičnost. Slika prikazuje procijenjenu osjetljivost i specifičnost pojedine studije (plavi kvadrat) te njihov 95%-tni CI (crna vodoravna linija). *Granična vrijednost izražena je u m/s.

Obzirom da su uključene studije koristile različite granične vrijednosti, provedena je meta-analiza koristeći HSROC model čime je dobivena skupna ROC krivulja prikazana na ROC grafu (Slika 41). Prema skupnoj ROC krivulji, specifičnosti koje odgovaraju osjetljivostima od 80% i 90% iznosile su 75% (95% CI 61.7% do 85.3%) i 63% (95% CI 44.3% do 78.4%). S druge strane, osjetljivosti koje odgovaraju specifičnostima od 80% i 90% iznosile su 73% (95% CI 53 % do 87.2%) i 48% (95% CI 21% do 75.5%).



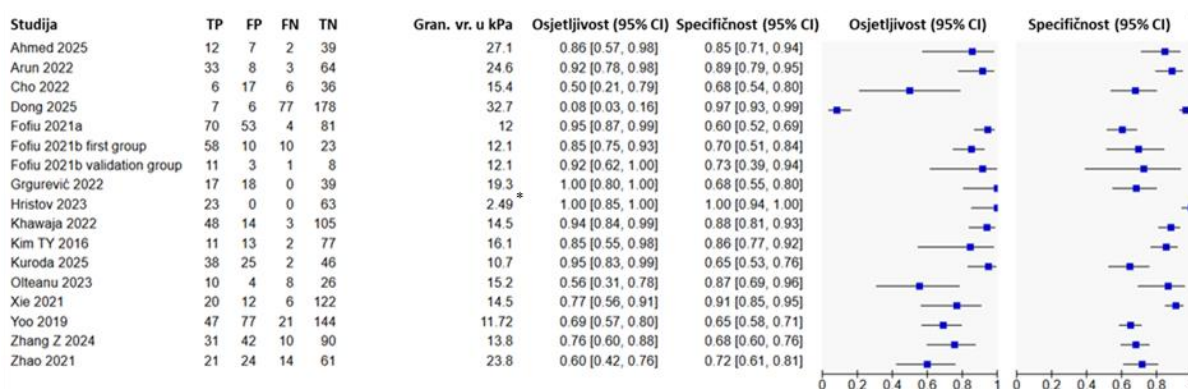
Slika 41. ROC graf koji prikazuje rezultate 16 primarnih studija (ukupno 17 kohorti) koje su ispitivale tvrdoću jetre bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću 2D-SWE za utvrđivanje varikoziteta jednjaka. Krivulja u gornjem lijevom dijelu slike predstavlja skupnu ROC krivulju dobivenu meta-analizom koristeći HSROC model. Kratice: HSROC - prema engl. *hierarchical summary receiver-operating characteristic*, ROC - prema engl. *receiver operating characteristic*, 2D-SWE – dvodimenzionalna elastografija posmičnog vala.

Na temelju graničnih vrijednosti korištenih u uključenim studijama proveli smo meta-analizu koristeći bivarijatni model koja je obuhvatila studije koje su procijenjivale granične vrijednosti u rasponu od 9.9 do 12.1 kPa, kao najčešće korištene granične vrijednosti u studijama. Uključeno je osam studija s ukupno 1569 ispitanika te je utvrđena osjetljivost 83% (95% CI 73.3% do 89.7%) i specifičnost 69.4% (95% CI 51.3% do 83%).

5.7. Tvrdoća jetre mjerena s 2D-SWE za postavljanje dijagnoze HROV

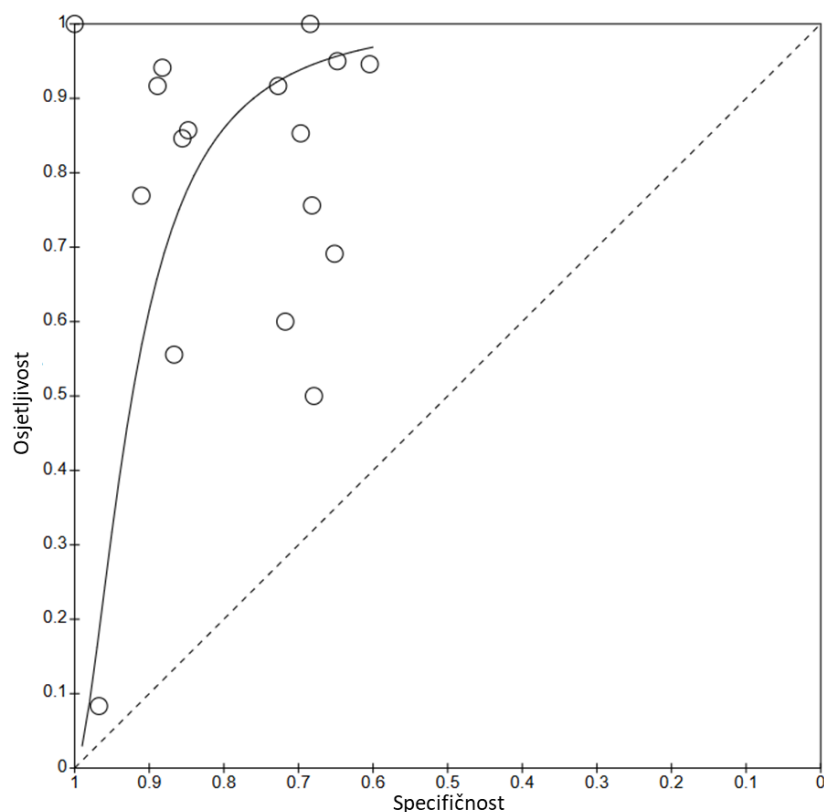
Identificirano je sedamnaest studija sa 2167 ispitanika koje su procijenjivale dijagnostičku točnost tvrdoće jetre pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze HROV. Granične vrijednosti kretale su se od 9.1 kPa do 32.7 kPa, dok su Hristov i sur. koristili graničnu vrijednost izraženu u m/s (2.49 m/s) [68].

Rezultati osjetljivost i specifičnost s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti odgovarajućih primarnih studija prikazani su na forest plotu (Slika 42).



Slika 42. Forest plot osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću dvodimenzionalne elastografije posmičnog vala (2D-SWE) za utvrđivanje visokorizičnih varikoziteta jednjaka u 17 studija prema abecednom redu. TP – stvarno pozitivno, FP – lažno pozitivno, FN – lažno negativno, TN – stvarno negativno, gran. vr. – granična vrijednost pozitivnosti testa, kPa - kilopaskal. Vrijednosti u zagradama predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (CI) za osjetljivost i specifičnost. Slika prikazuje procijenjenu osjetljivost i specifičnost pojedine studije (plavi kvadrat) te njihov 95%-tni CI (crna vodoravna linija). ^aGranična vrijednost izražena je u m/s.

Obzirom da su uključene studije koristile različite granične vrijednosti, provedena je meta-analiza koristeći HSROC model čime je dobivena skupna ROC krivulja prikazana na ROC grafu (Slika 43). Prema skupnoj ROC krivulji, specifičnosti koje odgovaraju osjetljivostima od 80% i 90% iznosile su 84% (95% CI 73% do 90.8%) i 76% (95% CI 61.4% do 86.3%). S druge strane, osjetljivosti koje odgovaraju specifičnostima od 80% i 90% iznosile su 86% (95% CI 67.5% do 94.8%) i 62% (95% CI 30.9% do 85.2%).



Slika 43. ROC graf koji prikazuje rezultate 17 primarnih studija koje su ispitivale tvrdoću jetre bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću 2D-SWE za utvrđivanje visokorizičnih varikoziteta jednjaka. Krivulja u gornjem lijevom dijelu slike predstavlja skupnu ROC krivulju dobivenu meta-analizom koristeći HSROC model. Kratice: HSROC - prema engl. *hierarchical summary receiver-operating characteristic*, ROC - prema engl. *receiver operating characteristic*, 2D-SWE – dvodimenzionalna elastografija posmičnog vala.

Na temelju graničnih vrijednosti korištenih u uključenim studijama proveli smo meta-analizu koristeći bivarijatni model koja je obuhvatila studije koje su procijenjivale najčešće korištene granične vrijednosti u rasponima od maksimalno 3 kPa (9.1-12.1 kPa i 13.8-16.1 kPa). Rezultati meta-analize prema bivarijatnom modelu navedenih raspona graničnih vrijednosti prikazani su u Tablici 9.

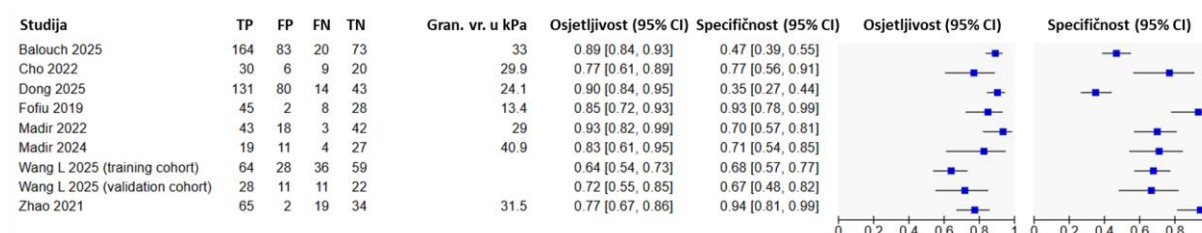
Tablica 9. Prikaz bivarijatne analize raspona graničnih vrijednosti tvrdoće jetre mjerene s 2D-SWE za utvrđivanje HROV. Kratice: CI – interval pouzdanosti, gran. vr. – graničnih vrijednosti, HROV – visokorizični varikoziteti jednjaka, 2D-SWE – dvodimenzionalna elastografija posmičnog vala.

Ispitivani test za HROV (raspon gran. vr.)	Broj ispitanika (broj studija)	Osjetljivost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)
Tvrdoća jetre 2D-SWE (9.1-12.1 kPa)	1000 (5 studija, 6 kohorti)	91.2% (80.7-96.3%)	55.4% (35.9-73.3%)
Tvrdoća jetre 2D-SWE (13.8-16.1 kPa)	820 (7 studije)	72.1% (55-84.5%)	85% (76.1-91%)

5.8. Tvrdoća slezene mjerena s 2D-SWE za postavljanje dijagnoze OV

Identificirano je devet studija sa 1302 ispitanika koje su procijenjivale dijagnostičku točnost tvrdoće slezene pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze OV. Granične vrijednosti kretale su se od 13.4 kPa do 40.9 kPa.

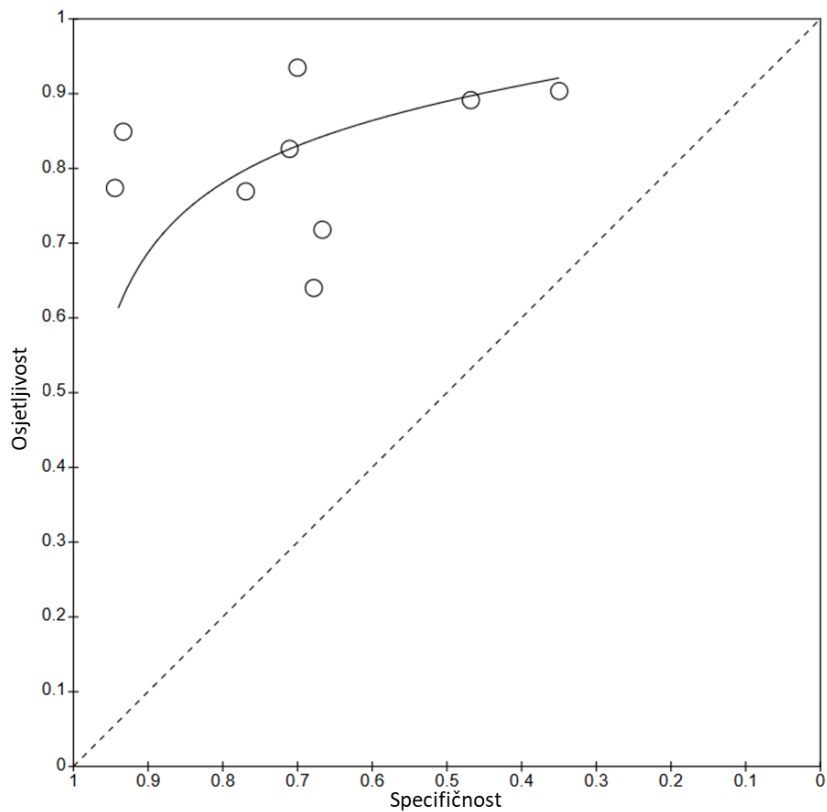
Rezultati osjetljivost i specifičnost s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti odgovarajućih primarnih studija prikazani su na forest plotu (Slika 44).



Slika 44. Forest plot osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću dvodimenzionalne elastografije posmičnog vala (2D-SWE) za utvrđivanje varikoziteta jednjaka u 9 studija prema abecednom redu. TP – stvarno pozitivno, FP – lažno pozitivno, FN – lažno negativno, TN – stvarno negativno, gran. vr. – granična vrijednost pozitivnosti testa, kPa - kilopaskal. Vrijednosti u zagradama predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (CI) za osjetljivost i specifičnost. Slika prikazuje procijenjenu osjetljivost i specifičnost pojedine studije (plavi kvadrat) te njihov 95%-tni CI (crna vodoravna linija).

Obzirom da su uključene studije koristile različite granične vrijednosti, provedena je meta-analiza koristeći HSROC model čime je dobivena skupna ROC krivulja prikazana na ROC grafu (Slika 45).

Prema skupnoj ROC krivulji, specifičnosti koje odgovaraju osjetljivostima od 80% i 90% iznosile su 77% (95% CI 54.8% do 89.9%) i 45% (95% CI 17.6% do 76.5%). S druge strane, osjetljivosti koje odgovaraju specifičnostima od 80% i 90% iznosile su 78% (95% CI 65.4% do 87%) i 69% (95% CI 46.3% do 84.9%).



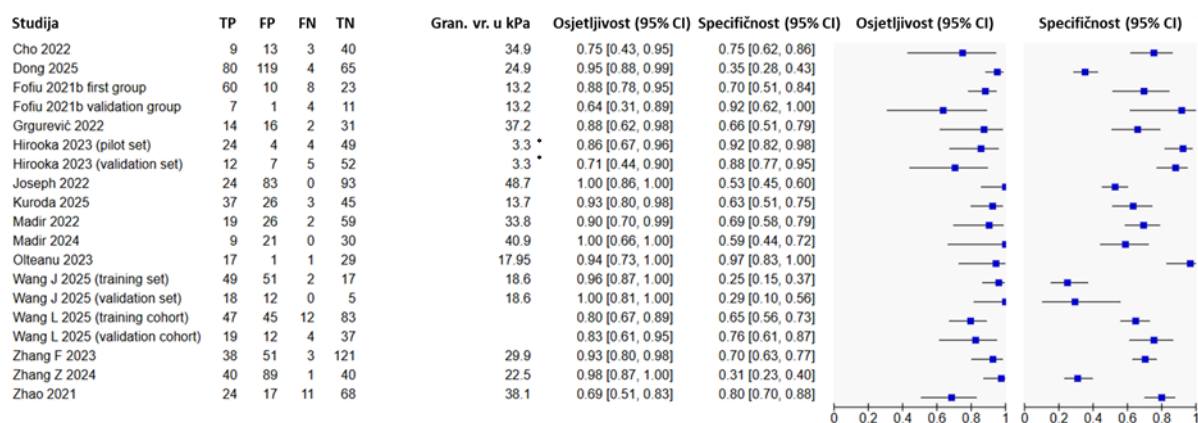
Slika 45. ROC graf koji prikazuje rezultate 9 primarnih studija koje su ispitivale tvrdoću slezene bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću 2D-SWE za utvrđivanje varikoziteta jednjaka. Krivulja u gornjem lijevom dijelu slike predstavlja skupnu ROC krivulju dobivenu meta-analizom koristeći HSROC model. Kratice: HSROC - prema engl. *hierarchical summary receiver-operating characteristic*, ROC - prema engl. *receiver operating characteristic*, 2D-SWE – dvodimenzionalna elastografija posmičnog vala.

Meta-analiza prema bivarijatnom modelu nije provedena zbog nedovoljnog broja studija koje su procijenjivale iste ili približno iste granične vrijednosti.

5.9. Tvrdća slezene mjerena s 2D-SWE za postavljanje dijagnoze HROV

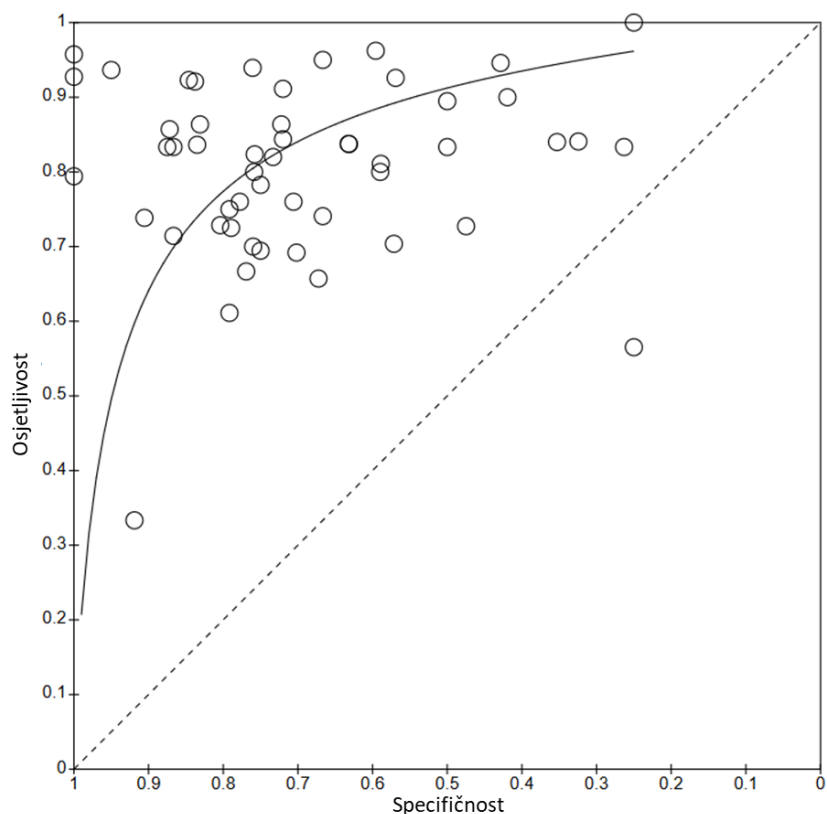
Identificirano je devetnaest studija s 2118 ispitanika koje su procijenjivale dijagnostičku točnost tvrdoće slezene pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze HROV. Granične vrijednosti kretale su se od 13.2 kPa do 75.9 kPa, dok su Hirooka i sur. koristili graničnu vrijednost izraženu u m/s (3.3 m/s) [56].

Rezultati osjetljivost i specifičnost s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti odgovarajućih primarnih studija prikazani su na forest plotu (Slika 46).



Slika 46. Forest plot osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću dvodimenzionalne elastografije posmičnog vala (2D-SWE) za utvrđivanje visokorizičnih varikoziteta jednjaka u 19 studija prema abecednom redu. TP – stvarno pozitivno, FP – lažno pozitivno, FN – lažno negativno, TN – stvarno negativno, gran. vr. – granična vrijednost pozitivnosti testa, kPa - kilopaskal. Vrijednosti u zagradama predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (CI) za osjetljivost i specifičnost. Slika prikazuje procijenjenu osjetljivost i specifičnost pojedine studije (plavi kvadrat) te njihov 95%-tni CI (crna vodoravna linija). *Granična vrijednost izražena je u m/s.

Obzirom da su uključene studije koristile različite granične vrijednosti, provedena je meta-analiza koristeći HSROC model čime je dobivena skupna ROC krivulja prikazana na ROC grafu (Slika 47). Prema skupnoj ROC krivulji, specifičnosti koje odgovaraju osjetljivostima od 80% i 90% iznosile su 83% (95% CI 73.3% do 90.2%) i 65% (95% CI 53.6% do 75.7%). S druge strane, osjetljivosti koje odgovaraju specifičnostima od 80% i 90% iznosile su 83% (95% CI 75.7% do 88.3%) i 71% (95% CI 55.1% do 83.3%).



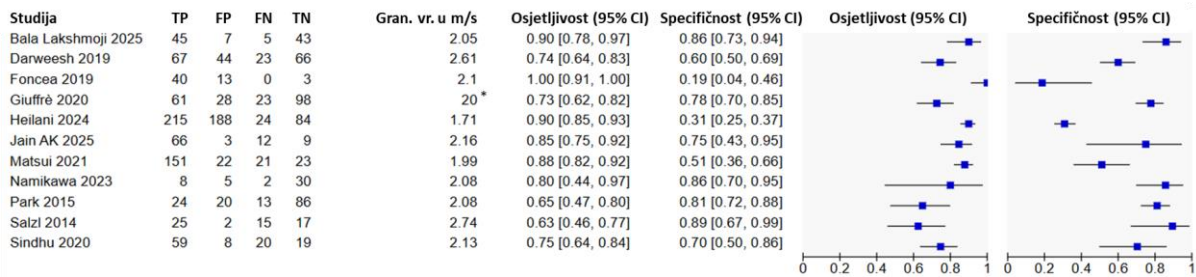
Slika 47. ROC graf koji prikazuje rezultate 19 primarnih studija koje su ispitivale tvrdoću slezene bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću 2D-SWE za utvrđivanje visokorizičnih varikoziteta jednjaka. Krivulja u gornjem lijevom dijelu slike predstavlja skupnu ROC krivulju dobivenu meta-analizom koristeći HSROC model. Kratice: HSROC - prema engl. *hierarchical summary receiver-operating characteristic*, ROC - prema engl. *receiver operating characteristic*, 2D-SWE – dvodimenzionalna elastografija posmičnog vala.

Meta-analiza prema bivarijatnom modelu nije provedena zbog nedovoljnog broja studija koje su procijenjivale iste ili približno iste granične vrijednosti.

5.10. Tvrdoća jetre mjerena s pSWE za postavljanje dijagnoze OV

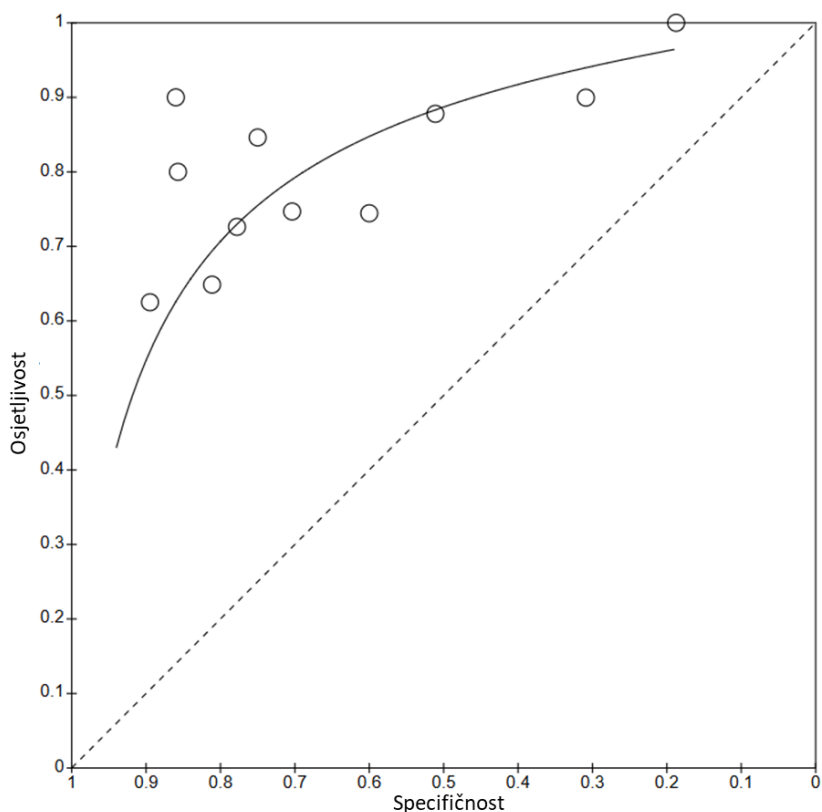
Identificirano je jedanaest studija sa 1737 ispitanika koje su procijenjivale dijagnostičku točnost tvrdoće jetre pomoću pSWE za postavljanje dijagnoze OV. Granične vrijednosti kretale su se od 1.71 m/s do 2.74 m/s, dok su Giuffre i sur. koristili graničnu vrijednost izraženu u kPa (20 kPa) [69].

Rezultati osjetljivost i specifičnost s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti odgovarajućih primarnih studija prikazani su na forest plotu (Slika 48).



Slika 48. Forest plot osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću točkaste elastografije posmičnog vala (pSWE) za utvrđivanje varikoziteta jednjaka u 11 studija prema abecednom redu. TP – stvarno pozitivno, FP – lažno pozitivno, FN – lažno negativno, TN – stvarno negativno, gran. vr. – granična vrijednost pozitivnosti testa, m/s – metar po sekundi. Vrijednosti u zagradama predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (CI) za osjetljivost i specifičnost. Slika prikazuje procijenjenu osjetljivost i specifičnost pojedine studije (plavi kvadrat) te njihov 95%-tni CI (crna vodoravna linija). *Granična vrijednost izražena je u kilopaskalima (kPa).

Obzirom da su uključene studije koristile različite granične vrijednosti, provedena je meta-analiza koristeći HSROC model čime je dobivena skupna ROC krivulja prikazana na ROC grafu (Slika 49). Prema skupnoj ROC krivulji, specifičnosti koje odgovaraju osjetljivostima od 80% i 90% iznosile su 69% (95% CI 56.9% do 78.7%) i 46% (95% CI 28.7% do 64.4%). S druge strane, osjetljivosti koje odgovaraju specifičnostima od 80% i 90% iznosile su 71% (95% CI 60.1% do 79.4%) i 55% (95% CI 37.8% do 70.6%).



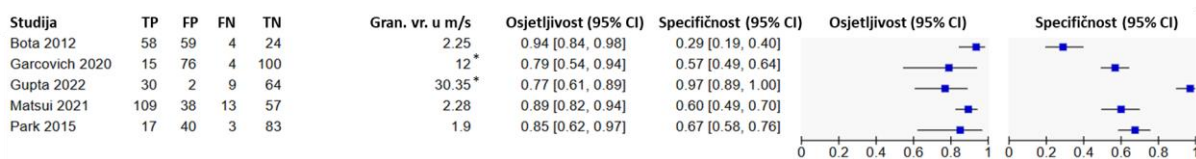
Slika 49. ROC graf koji prikazuje rezultate 11 primarnih studija koje su ispitivale tvrdoću jetre bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću pSWE za utvrđivanje varikoziteta jednjaka. Krivulja u gornjem lijevom dijelu slike predstavlja skupnu ROC krivulju dobivenu meta-analizom koristeći HSROC model. Kratice: HSROC - prema engl. *hierarchical summary receiver-operating characteristic*, ROC - prema engl. *receiver operating characteristic*, pSWE – točkasta elastografija posmičnog vala.

Na temelju graničnih vrijednosti korištenih u uključenim studijama proveli smo meta-analizu koristeći bivarijatni model koja je obuhvatila studije koje su procijenjivale granične vrijednosti u rasponu od 1.99 do 2.16 m/s, kao najčešće korištene granične vrijednosti u studijama. Uključeno je sedam studija s ukupno 757 ispitanika te je utvrđena osjetljivost 85.3% (95% CI 73.3% do 92.5%) i specifičnost 69.2% (95% CI 50.3% do 83.3%).

5.11. Tvrdoća jetre mjerena s pSWE za postavljanje dijagnoze HROV

Identificirano je pet studija s 805 ispitanika koje su procijenjivale dijagnostičku točnost tvrdoće jetre pomoću pSWE za postavljanje dijagnoze HROV. Granične vrijednosti kretale su se od 1.9 do 2.28 m/s, dok su Garcovich i sur. i Gupta i sur. koristili graničnu vrijednost izraženu u kPa (12 i 30.6 kPa) [70,71].

Rezultati osjetljivost i specifičnost s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti odgovarajućih primarnih studija prikazani su na forest plotu (Slika 50).



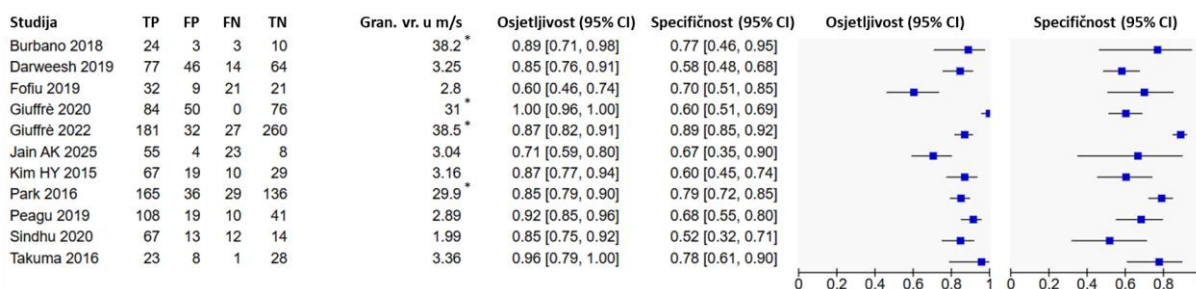
Slika 50. Forest plot osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću točkaste elastografije posmičnog vala (pSWE) za utvrđivanje visokorizičnih varikoziteta jednjaka u 5 studija prema abecednom redu. TP – stvarno pozitivno, FP – lažno pozitivno, FN – lažno negativno, TN – stvarno negativno, gran. vr. – granična vrijednost pozitivnosti testa, m/s – metar po sekundi. Vrijednosti u zagradama predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (CI) za osjetljivost i specifičnost. Slika prikazuje procijenjenu osjetljivost i specifičnost pojedine studije (plavi kvadrat) te njihov 95%-tni CI (crna vodoravna linija). *Granične vrijednosti izražene su u kilopaskalima (kPa).

Obzirom na nedovoljan broj studija, heterogenost studija i nemogućnost konvergencije modela, meta-analiza pomoću HSROC modela nije provedena. Nadalje, zbog nedovoljnog broja studija koje su procijenjivale iste ili približno iste granične vrijednosti nije provedena niti meta-analiza prema bivarijantnom modelu.

5.12. Tvrdoća slezene mjerena s pSWE za postavljanje dijagnoze OV

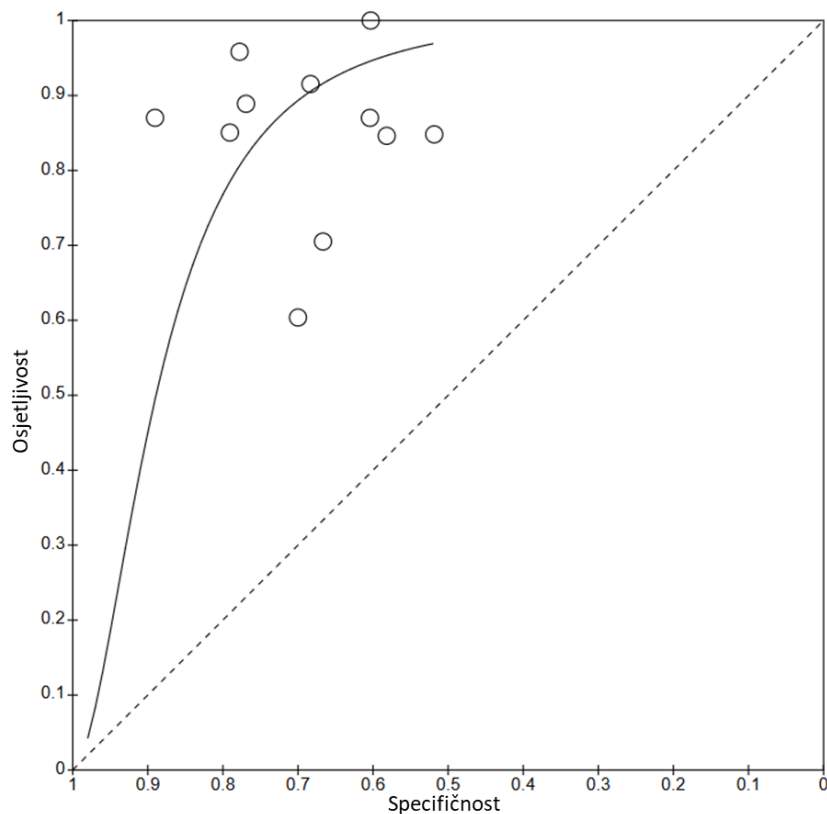
Identificirano je jedanaest studija sa 1959 ispitanika koje su procijenjivale dijagnostičku točnost tvrdoće slezene pomoću pSWE za postavljanje dijagnoze OV. Granične vrijednosti kretale su se od 1.99 do 3.57 m/s i od 29.9 do 69 kPa.

Rezultati osjetljivost i specifičnost s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti odgovarajućih primarnih studija prikazani su na forest plotu (Slika 51).



Slika 51. Forest plot osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću točkaste elastografije posmičnog vala (pSWE) za utvrđivanje varikoziteta jednjaka u 11 studija prema abecednom redu. TP – stvarno pozitivno, FP – lažno pozitivno, FN – lažno negativno, TN – stvarno negativno, gran. vr. – granična vrijednost pozitivnosti testa, m/s – metar po sekundi. Vrijednosti u zagradama predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (CI) za osjetljivost i specifičnost. Slika prikazuje procijenjenu osjetljivost i specifičnost pojedine studije (plavi kvadrat) te njihov 95%-tni CI (crna vodoravna linija). *Granične vrijednosti izražene su u kilopaskalima (kPa).

Obzirom da su uključene studije koristile različite granične vrijednosti, provedena je meta-analiza koristeći HSROC model čime je dobivena skupna ROC krivulja prikazana na ROC grafu (Slika 52). Prema skupnoj ROC krivulji, specifičnosti koje odgovaraju osjetljivostima od 80% i 90% iznosile su 78% (95% CI 67.7% do 85.9%) i 69% (95% CI 56.1% do 79.6%). S druge strane, osjetljivosti koje odgovaraju specifičnostima od 80% i 90% iznosile su 77% (95% CI 55.8% do 89.7%) i 45% (95% CI 13.8% do 80.8%).



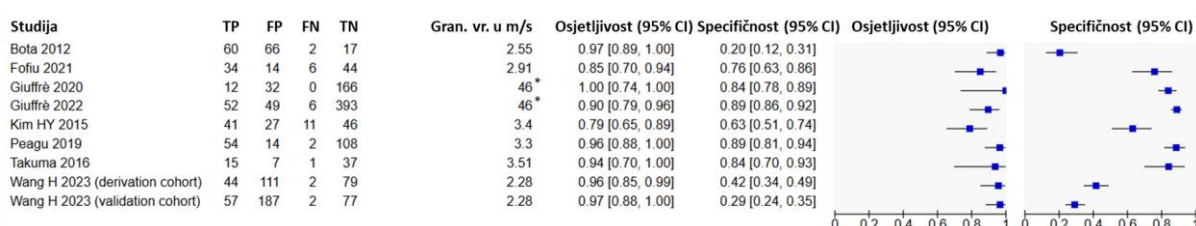
Slika 52. ROC graf koji prikazuje rezultate 11 primarnih studija koje su ispitivale tvrdoću slezene bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću pSWE za utvrđivanje varikoziteta jednjaka. Krivulja u gornjem lijevom dijelu slike predstavlja skupnu ROC krivulju dobivenu meta-analizom koristeći HSROC model. Kratice: HSROC - prema engl. *hierarchical summary receiver-operating characteristic*, ROC - prema engl. *receiver operating characteristic*, pSWE – točkasta elastografija posmičnog vala.

Meta-analiza prema bivarijatnom modelu nije provedena zbog nedovoljnog broja studija koje su procijenjivale iste ili približno iste granične vrijednosti u istim mjernim jedinicama.

5.13. Tvrdoća slezene mjerena s pSWE za postavljanje dijagnoze HROV

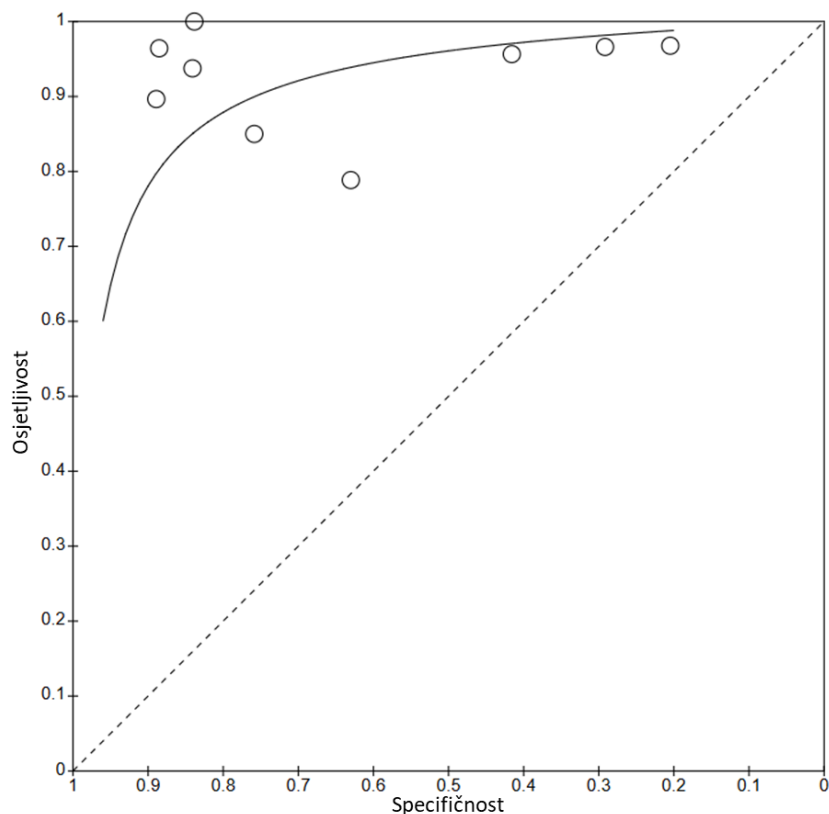
Identificirano je osam studija (ukupno 9 kohorti) sa 1875 ispitanika koje su procijenjivale dijagnostičku točnost tvrdoće slezene pomoću pSWE za postavljanje dijagnoze HROV. Granične vrijednosti kretale su se od 2.28 do 3.51 m/s, dok su Giuffrè i sur. koristili graničnu vrijednost izraženu u kPa (46 kPa) [69,72].

Rezultati osjetljivost i specifičnost s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti odgovarajućih primarnih studija prikazani su na forest plotu (Slika 53).



Slika 53. Forest plot osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću točkaste elastografije posmičnog vala (pSWE) za utvrđivanje visokorizičnih varikoziteta jednjaka u 8 studija (ukupno 9 kohorti) prema abecednom redu. TP – stvarno pozitivno, FP – lažno pozitivno, FN – lažno negativno, TN – stvarno negativno, gran. vr. – granična vrijednost pozitivnosti testa, m/s – metar po sekundi. Vrijednosti u zagradama predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (CI) za osjetljivost i specifičnost. Slika prikazuje procijenjenu osjetljivost i specifičnost pojedine studije (plavi kvadrat) te njihov 95%-tni CI (crna vodoravna linija). *Granične vrijednosti izražene su u kilopaskalima (kPa).

Obzirom da su uključene studije koristile različite granične vrijednosti, provedena je meta-analiza koristeći HSROC model čime je dobivena skupna ROC krivulja prikazana na ROC grafu (Slika 54). Prema skupnoj ROC krivulji, specifičnosti koje odgovaraju osjetljivostima od 80% i 90% iznosile su 89% (95% CI 71.1% do 96.2%) i 76% (95% CI 53.6% do 89.5%). S druge strane, osjetljivosti koje odgovaraju specifičnostima od 80% i 90% iznosile su 88% (95% CI 75% do 94.6%) i 78% (95% CI 55% do 91.2%).



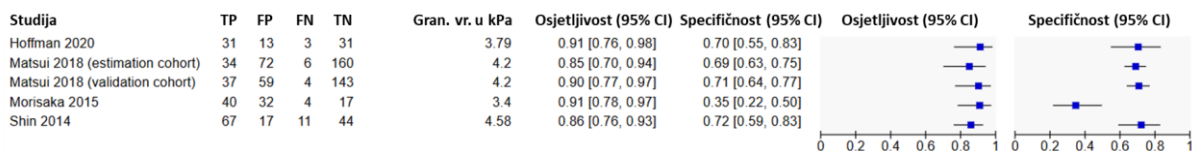
Slika 54. ROC graf koji prikazuje rezultate 8 primarnih studija (ukupno 9 kohorti) koje su ispitivale tvrdoću slezene bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću pSWE za utvrđivanje visokorizičnih varikoziteta jednjaka. Krivulja u gornjem lijevom dijelu slike predstavlja skupnu ROC krivulju dobivenu meta-analizom koristeći HSROC model. Kratice: HSROC - prema engl. *hierarchical summary receiver-operating characteristic*, ROC - prema engl. *receiver operating characteristic*, pSWE – točkasta elastografija posmičnog vala.

Meta-analiza prema bivarijatnom modelu nije provedena zbog nedovoljnog broja studija koje su procijenjivale iste ili približno iste granične vrijednosti.

5.14. Tvrdoća jetre mjerena s MRE za postavljanje dijagnoze OV

Identificirane su četiri studije (ukupno pet kohorti) sa 825 ispitanika koje su procijenjivale dijagnostičku točnost tvrdoće jetre pomoću MRE za postavljanje dijagnoze OV. Granične vrijednosti kretale su se od 2.94 kPa do 6.7 kPa.

Rezultati osjetljivost i specifičnost s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti odgovarajućih primarnih studija prikazani su na forest plotu (Slika 55).



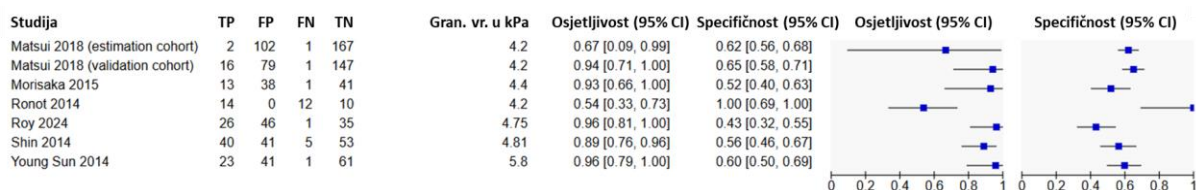
Slika 55. Forest plot osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću magnetne elastografije (MRE) za utvrđivanje varikoziteta jednjaka u 4 studije (ukupno 5 kohorti) prema abecednom redu. TP – stvarno pozitivno, FP – lažno pozitivno, FN – lažno negativno, TN – stvarno negativno, gran. vr. – granična vrijednost pozitivnosti testa. Vrijednosti u zagradama predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (CI) za osjetljivost i specifičnost. Slika prikazuje procijenjenu osjetljivost i specifičnost pojedine studije (plavi kvadrat) te njihov 95%-tni CI (crna vodoravna linija).

Obzirom na nedovoljan broj studija, heterogenost studija i nemogućnost konvergencije modela, meta-analiza pomoću HSROC modela nije provedena. Nadalje, zbog nedovoljnog broja studija koje su procijenjivale iste ili približno iste granične vrijednosti nije provedena niti meta-analiza prema bivarijatnom modelu.

5.15. Tvrdoća jetre mjerena s MRE za postavljanje dijagnoze HROV

Identificirano je šest studija (ukupno sedam kohorti) s 1017 ispitanika koje su procijenjivale dijagnostičku točnost tvrdoće jetre pomoću MRE za postavljanje dijagnoze HROV. Granične vrijednosti kretale su se od 4.2 kPa do 8.8 kPa.

Rezultati osjetljivost i specifičnost s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti odgovarajućih primarnih studija prikazani su na forest plotu (Slika 56).



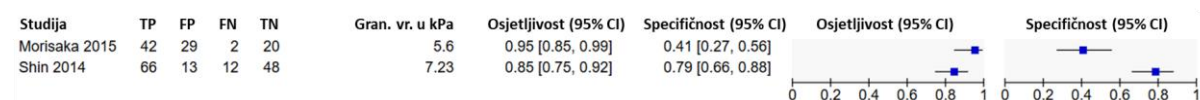
Slika 56. Forest plot osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću magnetne elastografije (MRE) za utvrđivanje visokorizičnih varikoziteta jednjaka u 6 studija (ukupno 7 kohorti) prema abecednom redu. TP – stvarno pozitivno, FP – lažno pozitivno, FN – lažno negativno, TN – stvarno negativno, gran. vr. – granična vrijednost pozitivnosti testa. Vrijednosti u zagradama predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (CI) za osjetljivost i specifičnost. Slika prikazuje procijenjenu osjetljivost i specifičnost pojedine studije (plavi kvadrat) te njihov 95%-tni CI (crna vodoravna linija).

Obzirom na nedovoljan broj studija, heterogenost studija i nemogućnost konvergencije modela, meta-analiza pomoću HSROC modela nije provedena.

Na temelju graničnih vrijednosti korištenih u uključenim studijama proveli smo meta-analizu koristeći bivarijatni model koja je obuhvatila studije koje su procijenjivale granične vrijednosti u rasponu od 4.2 do 4.81 kPa, kao najčešće korištene granične vrijednosti u studijama. Uključeno je pet studija (ukupno 6 kohorti) s ukupno 891 ispitanika te je utvrđena osjetljivost 88.4% (95% CI 75% do 95.1%) i specifičnost 58.7% (95% CI 51.2% do 65.7%).

5.16. Tvrdoća slezene mjerena s MRE za postavljanje dijagnoze OV

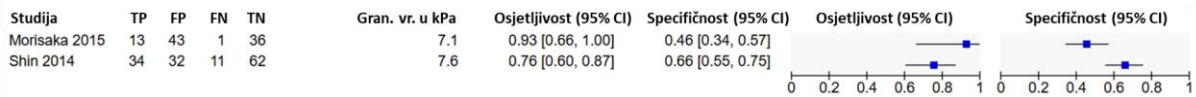
Identificirane su dvije studije sa 232 ispitanika koje su procijenjivale dijagnostičku točnost tvrdoće slezene pomoću MRE za postavljanje dijagnoze OV. Granične vrijednosti kretale su se od 5.6 kPa do 10.1 kPa. Rezultati osjetljivost i specifičnost s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti navedenih primarnih studija prikazani su i grafički na forest plotu (Slika 57). Obzirom na nedovoljan broj uključenih primarnih studija nije provedena meta-analiza prema HSROC i bivarijatnom modelu.



Slika 57. Forest plot osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću magnetne elastografije (MRE) za utvrđivanje varikoziteta jednjaka u 2 studije prema abecednom redu. TP – stvarno pozitivno, FP – lažno pozitivno, FN – lažno negativno, TN – stvarno negativno, gran. vr. – granična vrijednost pozitivnosti testa. Vrijednosti u zagradama predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (CI) za osjetljivost i specifičnost. Slika prikazuje procijenjenu osjetljivost i specifičnost pojedine studije (plavi kvadrat) te njihov 95%-tni CI (crna vodoravna linija).

5.17. Tvrdoća slezene mjerena s MRE za postavljanje dijagnoze HROV

Identificirane su dvije studije s 232 ispitanika koje su procijenjivale dijagnostičku točnost tvrdoće slezene pomoću MRE za postavljanje dijagnoze OV. Granične vrijednosti kretale su se od 7.1 kPa do 10.8 kPa. Rezultati osjetljivost i specifičnost s pripadajućim 95%-tnim intervalima pouzdanosti navedenih primarnih studija prikazani su i grafički na forest plotu (Slika 58). Obzirom na nedovoljan broj uključenih primarnih studija nije provedena meta-analiza prema HSROC i bivarijatnom modelu.



Slika 58. *Forest plot* osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću magnetne elastografije (MRE) za utvrđivanje visokorizičnih varikoziteta jednjaka u 2 studije prema abecednom redu. TP – stvarno pozitivno, FP – lažno pozitivno, FN – lažno negativno, TN – stvarno negativno, gran. vr. – granična vrijednost pozitivnosti testa. Vrijednosti u zagradama predstavljaju 95%-tne intervale pouzdanosti (CI) za osjetljivost i specifičnost. Slika prikazuje procijenjenu osjetljivost i specifičnost pojedine studije (plavi kvadrat) te njihov 95%-tni CI (crna vodoravna linija).

5.18. Kombinacije različitih dijagnostičkih testova

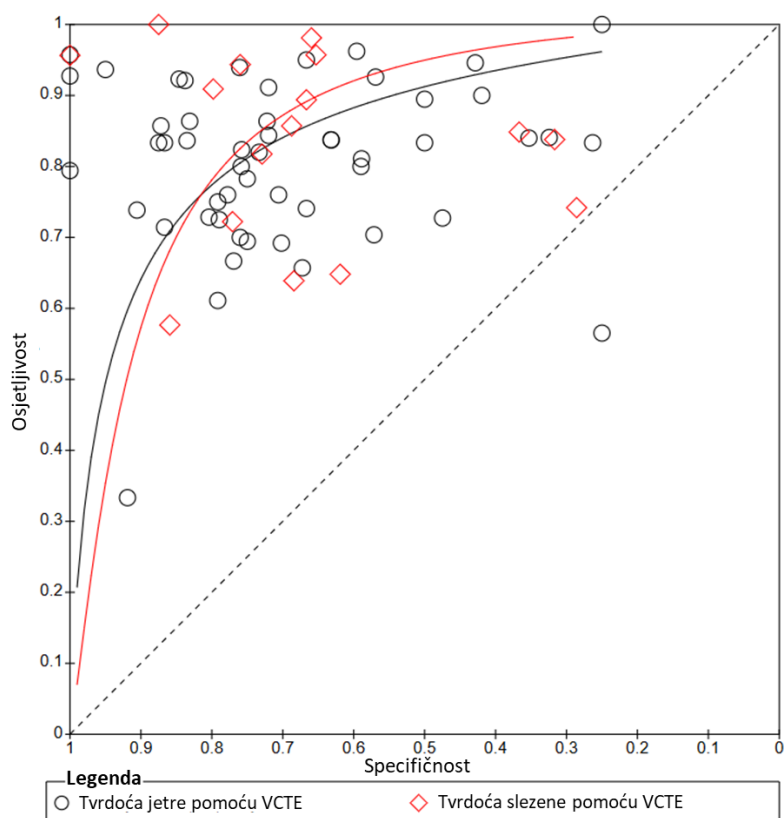
Identificirane su četiri primarne studije koje su procijenjivale kombinaciju tvrdoće jetre i slezene pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze OV. U studiji De Silva i sur. kombinacija granične vrijednosti tvrdoće jetre 15 kPa i tvrdoće slezene 30 kPa pokazala je osjetljivost 75% (95% CI 66% do 82%) i specifičnost 83% (95% CI 70% do 93%), u studiji Haijani i sur. kombinacija 36.3 kPa i 48 kPa osjetljivost 63% (95% CI 50% do 74%) i specifičnost 63% (95% CI 46% do 78%), u studiji Sharma i sur. kombinacija 27.3 kPa i 40.8 kPa osjetljivost 90% (95% CI 84% do 95%) i specifičnost 90% (95% CI 78% do 97%), dok je u studiji Fraquelli i sur. kombinacija 19 kPa i 65 kPa utvrdila osjetljivost 100% (95% CI 72% do 100%) i specifičnost 73% (95% CI 63% do 81%) [38,73–75]. Meta-analiza pomoću HSROC i bivarijatnog modela nije provedena zbog nedovoljnog broja prihvatljivih primarnih studija.

Nije pronađena niti jedna prihvatljiva studija koja je procijenjivala kombinaciju tvrdoće jetre i slezene pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze HROV. S druge strane, Elfayoumy i sur. procijenjivali su dijagnostičku točnost kombinacije tvrdoće jetre (14.1 kPa) i tvrdoće slezene (22.1 kPa) pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze i OV i HROV. Za postavljanje dijagnoze OV utvrdili su osjetljivost 95% (95% CI 89% do 98%) i specifičnost 82% (95% CI 77% do 85%), dok su za postavljanje dijagnoze HROV iznosili 80% (95% CI 67% do 90%) i 59% (95% CI 54% do 63%) [76]. Druge prihvatljive studije koje su procijenjivale kombinaciju mjerene s 2D-SWE nisu pronađene. Pronađena je samo jedna studija koja je procijenjivala dijagnostičku točnost kombinacije tvrdoće jetre i slezene koristeći pSWE. Jain i sur. koristili su graničnu vrijednost tvrdoće jetre 2.16 m/s i tvrdoće slezene 3.04 m/s i utvrdili osjetljivost 95% (95% CI 87% do 99%) i specifičnost 75% (95% CI 43% do 95%) [77]. Nije identificirana niti jedna prihvatljiva studija koja je procijenjivala dijagnostičku točnost tvrdoće jetre i slezene koristeći MRE. Prema tome, zbog nedovoljnog broja prihvatljivih primarnih studija koje su koristile 2D-SWE, pSWE i MRE, meta-analiza pomoću HSROC i bivarijatnog modela nije provedena zbog nedovoljnog broja prihvatljivih primarnih studija.

5.19. Direktne i indirektne usporedbe dijagnostičkih testova

Ukupno dvanaest uključenih primarnih studija usporedile su rezultate tvrdoće jetre i tvrdoće slezene pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze OV [28,38,73–75,78–84]. Međutim, zbog različitog broja uključenih ispitanika za svaki ispitivani test u pojedinim studijama, direktna usporedba nije moguća.

Učinjena je indirektna usporedba između četrdeset i devet studija (ukupno pedeset i dvije kohorte, 6722 ispitanika) koje su ispitivale tvrdoću jetre za postavljanje dijagnoze OV i šesnaest studija (2184 ispitanika) koje su ispitivale tvrdoću slezene pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze OV. Zbog znatne varijabilnosti graničnih vrijednosti uspoređene su skupne ROC krivulje umjesto provođenja bivarijatne analize za određene granične vrijednosti (Slika 59), te je utvrđena razlika između dviju HSROC krivulja ($p < 0.001$) uglavnom temeljem razlike u osjetljivosti testa; tvrdoća jetre ima osjetljivost 82% (95%CI 79% do 85.1%), dok tvrdoća slezene ima 90% (95% CI 85.1% do 93.8%). Međutim, rezultat indirektna usporedbe treba tumačiti s oprezom jer se dvije ROC krivulje križaju, što ukazuje na to da se relativna dijagnostička točnost dvaju testova razlikuje ovisno o graničnim vrijednostima; stoga nijedan test ne pokazuje dosljedno bolju dijagnostičku točnost.

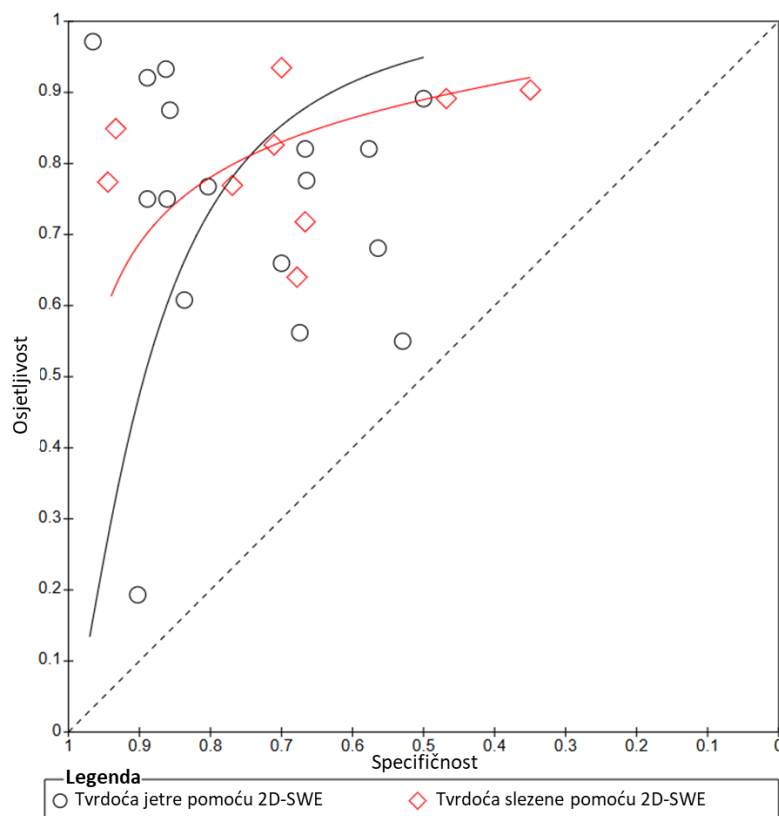


Slika 59. ROC graf koji prikazuje rezultate 49 primarnih studija (ukupno 52 kohorte) koje su ispitivale tvrdoću jetre bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću VCTE i rezultate 16 primarnih studija koje su ispitivale tvrdoću slezene bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze utvrđivanje varikoziteta jednjaka. Krivulje u gornjem lijevom dijelu slike predstavljaju skupne ROC krivulje dobivene meta-analizom koristeći HSROC model. Kratice: HSROC - prema engl.

hierarchical summary receiver-operating characteristic, ROC - prema engl. *receiver operating characteristic*, VCTE – tranzijentna elastografija.

Ukupno pet uključenih primarnih studija usporedile su rezultate tvrdoće jetre i tvrdoće slezene pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze OV [85–88]. Međutim, zbog različitog broja uključenih ispitanika za svaki ispitivani test u studijama, direktna usporedba nije moguća.

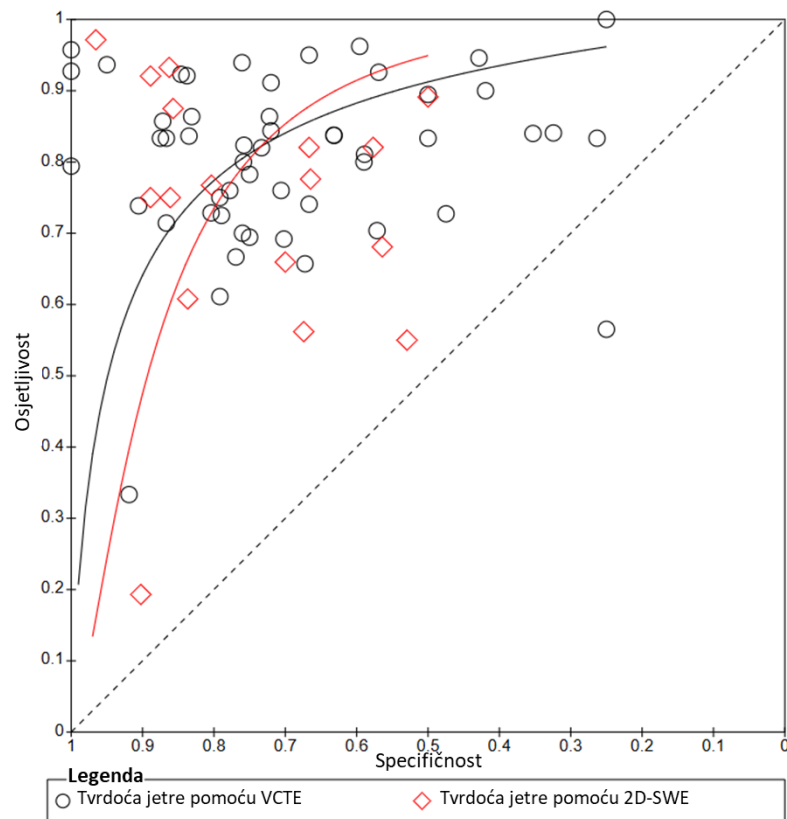
Učinjena je indirektna usporedba između šesnaest studija (ukupno sedamnaest kohorti, 2574 ispitanika) koje su ispitivale tvrdoću jetre pomoću 2D-SWE i devet studija (1302 ispitanika) koje su ispitivale tvrdoću slezene pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze OV. Zbog znatne varijabilnosti graničnih vrijednosti uspoređene su skupne ROC krivulje umjesto provođenja bivarijatne analize za određene granične vrijednosti (Slika 60), te je utvrđena razlika između dviju ROC krivulja ($p < 0.001$). Međutim, rezultat indirektna usporedbe treba treba tumačiti s oprezom jer se dvije ROC krivulje križaju, što ukazuje na to da se relativna dijagnostička točnost dvaju testova razlikuje ovisno o graničnim vrijednostima; stoga nijedan test ne pokazuje dosljedno bolju dijagnostičku točnost.



Slika 60. ROC graf koji prikazuje rezultate 16 primarnih studija (ukupno 17 kohorti) koje su ispitivale tvrdoću jetre bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću 2D-SWE i rezultate 9 primarnih studija koje su ispitivale tvrdoću slezene bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću 2D-SWE za utvrđivanje varikoziteta jednjaka. Krivulje u gornjem lijevom dijelu slike predstavljaju skupne ROC krivulje dobivene meta-analizom koristeći HSROC model. Kratice: HSROC - prema engl. *hierarchical summary receiver-operating characteristic*, ROC - prema engl. *receiver operating characteristic*, 2D-SWE – dvodimenzionalna elastografija posmičnog vala.

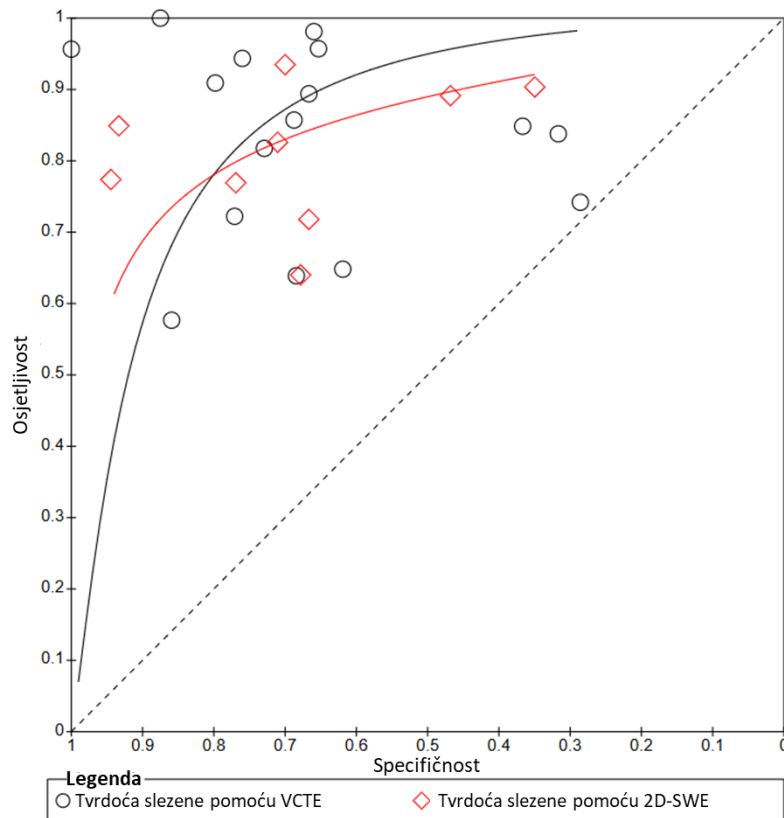
Nije indentificirana niti jedna primarna studija koja je direktno uspoređivala rezultate tvrdoće jetre pomoću VCTE i 2D-SWE, kao niti rezultate tvrdoće slezene pomoću VCTE i 2D-SWE.

Učinjena je indirektna usporedba između četrdeset i devet studija (ukupno pedeset i dvije kohorte, 6722 ispitanika) koje su ispitivale tvrdoću jetre pomoću VCTE i šesnaest studija (ukupno sedamnaest kohorti, 2574 ispitanika) koje su ispitivale tvrdoću jetre pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze OV. Zbog znatne varijabilnosti graničnih vrijednosti uspoređene su skupne ROC krivulje umjesto provođenja bivarijatne analize za određene granične vrijednosti (Slika 61), te je utvrđena statistički značajna ukupna razlika između skupnih ROC krivulja ($p = 0.042$). Međutim, rezultat indirektna usporedbe treba tumačiti s oprezom jer se dvije ROC krivulje križaju, što ukazuje na to da se relativna dijagnostička točnost dvaju testova razlikuje ovisno o graničnim vrijednostima; stoga nijedan test ne pokazuje dosljedno bolju dijagnostičku točnost.



Slika 61. ROC graf koji prikazuje rezultate 49 primarnih studija (ukupno 52 kohorte) koje su ispitivale tvrdoću jetre bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću VCTE i rezultate 16 primarnih studija koje su ispitivale tvrdoću jetre bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću 2D-SWE za utvrđivanje varikoziteta jednjaka. Krivulje u gornjem lijevom dijelu slike predstavljaju skupne ROC krivulje dobivene meta-analizom koristeći HSROC model. Kratice: HSROC - prema engl. *hierarchical summary receiver-operating characteristic*, ROC - prema engl. *receiver operating characteristic*, VCTE – tranzijentna elastografija, 2D-SWE – dvodimenzionalna elastografija posmičnog vala.

Učinjena je indirektna usporedba između šesnaest studija (2184 ispitanika) koje su ispitivale tvrdoću slezene pomoću VCTE i devet studija (1302 ispitanika) koje su ispitivale tvrdoću slezene pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze OV. Zbog znatne varijabilnosti graničnih vrijednosti uspoređene su skupne ROC krivulje umjesto provođenja bivarijatne analize za određene granične vrijednosti (Slika 62), te nije utvrđena ukupna razlika između skupnih ROC krivulja ($p = 0.343$).



Slika 62. ROC graf koji prikazuje rezultate 16 primarnih studija koje su ispitivale tvrdoću slezene bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću VCTE i rezultate 9 primarnih studija koje su ispitivale tvrdoću slezene bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću 2D-SWE za utvrđivanje varikoziteta jednjaka. Krivulje u gornjem lijevom dijelu slike predstavljaju skupne ROC krivulje dobivene meta-analizom koristeći HSROC model. Kratice: HSROC - prema engl. *hierarchical summary receiver-operating characteristic*, ROC - prema engl. *receiver operating characteristic*, VCTE – tranzijentna elastografija, 2D-SWE – dvodimenzionalna elastografija posmičnog vala.

6. RASPRAVA

Cilj ove doktorske disertacije bio je ispitati dijagnostičku točnost tvrdoće jetre i slezene pomoću različitih elastografskih metoda za postavljanje dijagnoze portalne hipertenzije i varikoziteta jednjaka kod osoba s kroničnom bolesti jetre. Doktorska disertacija bazirana je na dva sustavna pregledna rada s meta-analizom rezultata uključenih primarnih studija koji su provedeni prema strogoj Cochrane metodologiji [1,2].

U sustavnom pregledu koji je utvrđivao dijagnostičku točnost elastografskih metoda za postavljanje dijagnoze portalne hipertenzije ukupno je uključeno 47 studija uključujući 49 kohorti. Međutim, samo su dvije studije (uključujući 3 kohorte) procijenjene kao studije s niskim rizikom od pristranosti. U sustavnom pregledu koji je ispitivao dijagnostičku točnost za utvrđivanje varikoziteta jednjaka uključeno je ukupno 134 studija (ukupno 144 kohorti), međutim samo je jedna studija procijenjena kao studija s niskim rizikom od pristranosti. U oba sustavna pregleda, većina studija nema unaprijed definirane kriterije graničnih vrijednosti što je bio najčešći razlog za procjenu studija kao studija s visokim rizikom od pristranosti jer „*post-hoc*“ određivanje graničnih vrijednosti, odnosno određivanje i prikazivanje rezultata najoptimalnije granične vrijednosti dovodi do precijenjivanja dijagnostičke točnosti testa. Što se tiče primjenjivosti rezultata, glavni problem je bio uključivanje heterogene populacije ispitanika koja odstupa od idealne populacije s kompenziranom kroničnom bolesti jetre koja bi imala najveću korist od ranog postavljanja dijagnoze portalne hipertenzije i ranog liječenja (npr. s NSBB). U ukupno 132 studije kombinirano iz oba sustavna pregleda uključivani su bolesnici s dekompenziranom kroničnom bolesti jetre ili do 20 % bolesnika s hepatocelularnim karcinomom, kolestatskom bolešću jetre, prethodnom (ne aktualnom) primjenom NSBB ili s prethodno poznatom CSPH/SPH ili OV/HROV. Obzirom da se očekivao mali broj studija koje su procijenjivale dijagnostičku točnost drugih elastografskih metoda osim VCTE, proširenje kriterija uključivanja tolerirajući do 20% gore navedenih ispitanika povećalo je broj prihvatljivih studija ali je značajno utjecao na primjenjivost rezultata. Osim toga, prosječna prevalencija CSPH i SPH u studijama sustavnog pregleda za portalnu hipertenziju bila je viša od očekivane (oboje 62.5%). S druge strane, polovica ispitanika je imala bilo koje OV (53%), i malo više od četvrtine ispitanika HROV (28.5%) u sustavnom pregledu za varikozitete jednjaka što predstavlja očekivanu prevalenciju kod ljudi s kroničnom uznapređovalom bolesti jetre. Nadalje, većina ispitanika (68% i 79%) bila je Child-Pugh A klase težine ciroze jetre što predstavlja idealnu populaciju za ovo istraživanje. Međutim, Child-Pugh A nije idealan pokazatelj kompenzirane ciroze jetre jer ne isključuje bolesnike s prethodnom dekompenzacijom koji mogu biti trenutno klinički kompenzirani. Bolesnici s prethodnom dekompenzacijom ne pripadaju idealnoj populaciji za procjenu postojanja CSPH i OV, budući da najvjerojatnije već imaju CSPH i/ili OV ili su bili liječeni s NSBB. Zbog nepotpunog ili nedosljednog izvještavanja u uključenim studijama nismo mogli pouzdano izdvojiti i zasebno analizirati broj

sudionika bez ranije dekompenzacije (trenutno kompenzirani) koji su bili svrstani u klasu Child-Pugh A. Nadalje, studije su uglavnom uključivale ispitanike različitih etiologija bolesti zbog čega nije bilo moguće provesti podanalizu prema etiologiji bolesti. Procjena dijagnostičke točnosti elastografskih metoda prema etiologiji značajno bi utjecala na primjenjivost metoda u različitim kliničkim okolnostima i podnebljima. Primjerice, virusna etiologija i dalje prevladava u Aziji i mnogim zemljama u razvoju, dok su MASLD i alkoholna etiologija najčešće u zapadnim zemljama.

Tvrdoća jetre pomoću VCTE najčešće je korišten elastografski dijagnostički test za postavljanje dijagnoze portalne hipertenzije i varikoziteta jednjaka. Granična vrijednost od 25 kPa najčešće je primjenjivana i jedina unaprijed definirana granična vrijednost u uključenim studijama sustavnog pregleda za utvrđivanje portalne hipertenzije. Primjenom bivarijatnog modela utvrđena je osjetljivost od 62% (95% CI 53% – 70.7%) i specifičnost od 94% (95% CI 87.2% – 97.3%). Međutim ispitivanjem heterogenosti prema prevalenciji CSPH (<50% u odnosu na ≥50%) utvrđena je značajno viša specifičnost testa u studijama s prevalencijom <50% (relativna specifičnost 0.90, 95% CI 83% - 97%; p=0.0086). Prema tome, tvrdoća jetre pomoću VCTE s graničnom vrijednošću od 25 kPa pouzdano se može koristiti za potvrđivanje CSPH, osobito u populacijama bolesnika s nižom očekivanom prevalencijom CSPH što predstavlja značajku idealne ciljane populacije (kompenzirana uznapredovala kronična bolest jetre). Rezultati ovog istraživanja u skladu su s „pravilom petice“ Baveno konsenzusa prihvaćenim i od strane drugih društava prema kojem se tvrdoća jetre > 25 kPa pomoću VCTE može koristiti za utvrđivanje CSPH kod virusne etiologije, alkoholne bolesti jetre i kod nepretilih osoba s kroničnom bolesti jetre uslijed MASLD-a [22,26]. Međutim zbog visokog rizika od sustavne pogreške uključenih primarnih studija, pouzdanost rezultata je niska. Osim toga, zbog nedovoljnog broja studija s jasno definiranim populacijama prema etiologiji nije bilo moguće istražiti utjecaj pojedinih etiologija ili pretilosti na rezultate dijagnostičke točnosti. S druge strane, u studijama sustavnog pregleda za utvrđivanje varikoziteta jednjaka jedina unaprijed definirana granična vrijednost bila je 20 kPa pomoću VCTE, ali zbog premalog broja studija nije bilo moguće provesti meta-analizu niti procjenu izvora heterogenosti i analizu osjetljivosti. Navedena predefinirana granična vrijednost temeljila se na preporukama Baveno VI konsenzusa prema kojemu se zajedno s brojem trombocita > 150 × 10⁹/L koristi za isključivanje HROV [36]. Međutim, grupiranjem studija prema istraživanim graničnim vrijednostima rasponi od 19.9 do 20.3 kPa za utvrđivanje OV i od 19.8 do 22.4 kPa za utvrđivanje HROV nisu postigli osjetljivost >90% zbog čega se ne mogu pouzdano zasebno koristiti u isključivanju OV i HROV (Tablica 6 i Tablica 7).

Zbog nedostatka drugih predefiniranih graničnih vrijednosti te široke varijacije korištenih graničnih vrijednosti za svaki pojedini ispitivani dijagnostički test, korišten je HSROC model kako bismo dobili ukupnu dijagnostičku točnost svakog ispitivanog testa. Svi rezultati ocijenjeni su kao rezultati vrlo niske razine pouzdanosti zbog visokog rizika od pristranosti, heterogenosti i nepreciznosti (široki intervali pouzdanosti). Niti jedan ispitivani test nije postigao i osjetljivost i specifičnost ≥ 90%, što ograničava

njihovu primjenu za pouzdano potvrđivanje ili isključivanje portalne hipertenzije i varikoziteta jednjaka. Nadalje, meta-analiza pomoću HSROC modela nije bila moguća za tvrdoću jetre pomoću pSWE-a te za tvrdoću jetre i slezene pomoću MRE-a za postavljanje dijagnoze CSPH, te za tvrdoću slezene pomoću VCTE i 2D-SWE i tvrdoću jetre i slezene pomoću pSWE i MRE za postavljanje dijagnoze SPH zbog nedovoljnog broja studija. Kod sustavnog pregleda za utvrđivanje varikoziteta jednjaka meta-analiza pomoću HSROC modela zbog nedovoljnog broja studija nije bila moguća za tvrdoću jetre pomoću pSWE za utvrđivanje HROV i tvrdoću jetre i slezene pomoću MRE za utvrđivanje OV i HROV. Osim toga, ukupna dijagnostička točnost testa putem HSROC modela može se koristiti za usporedbu između testova, ali nema veće kliničko značenje obzirom da ne odgovara na pitanje dijagnostičke točnosti pri pojedinoj graničnoj vrijednosti. Stoga su najčešće korištene granične vrijednosti svakog ispitivanog testa grupirane u što uže raspone nakon čega je provedena bivarijatna analiza. Prema tome, u sustavnom pregledu za utvrđivanje portalne hipertenzije tvrdoća jetre pomoću VCTE u rasponu od 11.4 do 14.4 kPa i tvrdoća slezene pomoću VCTE u rasponu od 40 do 44 kPa jedini postižu osjetljivost $\geq 90\%$ zbog čega su pouzdani u isključivanju CSPH, dok tvrdoća jetre pomoću VCTE u rasponu od 25 do 28 kPa i tvrdoća slezene pomoću VCTE u rasponu od 46 do 50 kPa postižu specifičnost $\geq 90\%$ čime s visokom pouzdanošću mogu potvrditi CSPH. S druge strane, tvrdoća jetre pomoću VCTE u rasponu od 16 do 18 kPa mogla bi se pouzdano koristiti za isključivanje SPH, iako se naši rezultati temeljena na samo tri uključene studije uz visok rizik od sustavne pogreške (Tablica 2, Tablica 3 i Tablica 4). Svi navedeni rezultati niske su razine pouzdanosti zbog visokog rizika od pristranosti, heterogenosti i nepreciznosti uključenih primarnih studija. U sustavnom pregledu za utvrđivanje varikoziteta jednjaka, tvrdoća jetre pomoću VCTE u rasponu od 13.5 do 14.3 kPa jedina bi se mogla koristiti za isključivanje OV, a tvrdoća jetre pomoću 2D-SWE u rasponu od 9.1 do 12.1 kPa za isključivanje HROV. S druge strane, tvrdoća jetre pomoću VCTE u rasponu od 15 do 16.4 kPa jedina postiže specifičnost $\geq 90\%$ što implicira pouzdanost za uključivanje OV, međutim zbog malog broja studija dobiven je vrlo širok interval pouzdanosti što ukazuje na izvjesnu nepreciznost i nepouzdanost dobivenog rezultata meta-analize. Nedostaci bivarijatnog modela odnosno meta-analize raspona graničnih vrijednosti jesu da mogu biti zbunjujući za interpretaciju te dovesti do pogrešnog tumačenja u kliničkoj praksi, a mogu biti i neprecizni u slučaju preširokog raspona. S druge strane, u našem istraživanju rasponi su relativno uski (1-3 kPa), a ovakav pristup jedini omogućuje analizu uključenih primarnih studija s znatnom varijacijom korištenih graničnih vrijednosti. Navedeni rezultati mogu imati važne kliničke implikacije te mogu poslužiti u odabiru unaprijed definiranih graničnih vrijednosti u budućim, metodološki kvalitetnijim primarnim studijama. Uspoređujući rezultate s aktualnim kliničkim smjernicama, visoka osjetljivost raspona od 11.4 do 14.4 kPa podupire preporuku AASLD-a za isključivanje CSPH ako je tvrdoća jetre pomoću VCTE < 15 kPa čime se postavlja pitanje je li broj trombocita $>150 \times 10^9/L$ doista nužan u kombinaciji s tvrdoćom jetre pomoću VCTE < 15 kPa za isključivanje CSPH kako preporučuju europske smjernice prema Baveno konsenzusu [22,26]. S druge strane, Baveno konsenzus preporučuje utvrđivanje CSPH u slučaju tvrdoće slezene >50 kPa kod virusne

etiologije pomoću sonde od 50 Hz, dok AASLD preporučuje utvrđivanje CSPH u slučaju tvrdoće slezene >40 kPa bez preciziranja etiologije kronične bolesti jetre [22,26]. Rezultati ovog istraživanja potvrđuju preporuke Baveno konsenzusa, međutim baziraju se na heterogenoj populaciji što se tiče etiologije kronične bolesti jetre. Nadalje, dijagnostička točnost tvrdoće slezene pomoću VCTE u svim je studijama, osim studije Odriozola i sur. [64], procijenjivana pomoću 50 Hz sonde koja je incijalno dizajnirana za procjenu tvrdoće jetre, a ne s novijom 100 Hz sondom specijaliziranom za mjerenje tvrdoće slezene. Prema tome, naši rezultati, primarno odražavaju dijagnostičku točnost 50 Hz sonde (M i XL zajedno) te se nameće potreba za novim studijama koje će koristiti noviju 100 Hz sondu. Osim toga, koristeći „pravilo petice“ 40-50% bolesnika pripada „sivoj zoni“ uz rezultate tvrdoće jetre pomoću VCTE između 15 i 25 kPa. Prema recentnim smjernicama, u tim slučajevima preporučeno je koristiti tvrdoću slezene od 40 do 50 kPa pomoću VCTE za utvrđivanje CSPH. Međutim, zbog nedovoljnog broja studija, kombinacija tvrdoće jetre i slezene pomoću VCTE nije istražena, iako se prema studiji He i sur. kombinacija tvrdoće jetre >25 kPa i tvrdoće slezene > 50 kPa pokazala vrlo pouzdana za utvrđivanje CSPH postižući specifičnost od 98% [60]. S druge strane, najnovije smjernice odražavaju aktualnu paradigmu pristupa osobama oboljelih od kroničnih bolesti jetre, odnosno stavlja se naglasak na ranom dijagnosticiranju CSPH i potom ranom liječenju i prevenciji dekompenzacije, a ne otkrivanju već razvijenih posljedica portalne hipertenzije poput OV. Međutim otkrivanje OV indirektno potvrđuje i postojanje CSPH i samim time implicira liječenje, a otkrivanje HROV ima prognostički značaj u skrbi bolesnika. Prema smjernicama jedine preporuke su da se HROV, neovisno o etiologiji, može isključiti ako je tvrdoća jetre mjerena pomoću VCTE < 20 kPa, a broj trombocita > 150 × 10⁹/L, te u slučaju da barem jedan od dva parametara pozitivan dodatno se može koristiti tvrdoća slezene <40 kPa za identifikaciju osoba s niskim rizikom od HROV i potrebom za probirnom gastrokopijom [22,26,89]. Prema našem istraživanju raspon graničnih vrijednosti tvrdoće jetre pomoću VCTE od 13.5 do 14.3 kPa postiže osjetljivost od 90% (95% CI 82.2-94.2%), što implicira da je potrebna značajno niža granična vrijednost od 20 kPa da bi se tvrdoća jetre pomoću VCTE mogla zasebno koristiti u isključivanju OV (i HROV). Obzirom na činjenicu da postojanje OV implicira i postojanje CSPH, navedeni rezultat sukladan je rezultatu osjetljivosti raspona tvrdoće jetre pomoću VCTE od 11.4 do 14.4 kPa koji s visokom osjetljivošću može pouzdano isključiti CSPH. Prema našoj analizi na bazi 9 studija na 852 ispitanika tvrdoća slezene pomoću VCTE s rasponom graničnih vrijednosti od 40 do 43.2 kPa ima relativno visoku osjetljivost 88.9% (95% CI 83.1-92.8%) za isključivanje HROV, dok zbog manjka adekvatnih studija nije bilo moguće provesti meta-analizu dijagnostičke točnosti kombinacije tvrdoće jetre i slezene. Kao i u sustavnom pregledu za portalnu hipertenziju, većina uključenih studija koristila je 50 Hz sondu za mjerenje tvrdoće slezene stoga naši rezultati trebaju biti interpretirani u tom kontekstu. Stefanescu i sur. su 2020. godine predstavili novu sondu od 100 Hz namijenjena mjerenju tvrdoće slezene [31]. Od tada, identificirano je još 6 primarnih dijagnostičkih studija koje su koristile novu 100 Hz sondu koje su zadovoljavale kriterije našeg istraživanja [67,90–94]. Međutim obzirom na

heterogenost studija i različite korištene granične vrijednosti i ciljna stanja, dijagnostička točnost 100 Hz sonde zasebno nije se mogla istražiti.

Za razliku od ostalih smjernica koje zasad ne preporučuju rutinsku kliničku upotrebu elastografskih metoda temeljenih na posmičnim valovima, smjernice Svjetske federacije za ultrazvuk u medicini i biologiji (engl. *World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology*; WFUMB) predlažu „pravilo četvorke” za tvrdoću jetre pomoću pSWE-a i 2D-SWE-a. Prema WFUMB-u, tvrdoća jetre >21 kPa (pomoću 2D-SWE) ili $>2,6$ m/s (pomoću pSWE) upućuje na CSPH [89]. Međutim u našem istraživanju, izuzev VCTE, identificiran je nedovoljan broj primarnih studija, uz veliku varijaciju korištenih graničnih vrijednosti kod elastografskih metoda baziranih na posmičnim valovima zbog čega je ograničena mogućnost provodnje meta-analize putem HSROC i bivarijatnog modela. Stoga, naše istraživanje ne može poduprijeti postojeće preporuke. Što se tiče utvrđivanja varikoziteta jednjaka, trenutno nema preporuka aktualnih smjernica za upotrebu elastografskih metoda temeljenih na posmičnim valovima [22,26,89]. Međutim, prema našim rezultatima visoka osjetljivost od 91.2% (95% CI 80.7-96.3%) tvrdoću jetre mjerene pomoću 2D-SWE raspona graničnih vrijednosti od 9.1 do 12.1 kPa čini mogućim alatom za isključivanje HROV. Nadalje, nijedne smjernice trenutačno ne preporučuju primjenu tvrdoće slezene pomoću elastografskih metoda temeljene na posmičnim valovima, kao niti preporuka za upotrebu MRE za utvrđivanje portalne hipertenzije i varikoziteta jednjaka [22,26,89]. Razlog tome je ukupni manjak znanstvenog dokaza, obzirom da se radi o novijim elastografskim metodama uz još uvijek ne potpuno standardizirane protokole provođenja te apsolutni manjak primarnih studija zadovoljavajuće metodološke kvalitete. Nadalje, u studijama koje ispituju elastografske metode temeljene na posmičnim valovima upotreba različitih uređaja izdvaja se kao potencijalni značajan izvor heterogenosti. Iako je kod 2D-SWE Aixplorer Supersonic system najčešće korišten uređaj u studijama, zbog nedostatka primarnih studija nije istražen utjecaj različitih uređaja na ukupnu dijagnostičku točnost. S druge strane, iako je MRE u teoriji najtočnija elastografska metoda jer evaluira cijeli parenhim jetre i slezene, zbog cijene i nedovoljno široke dostupnosti nije podobna za rutinsku kliničku upotrebu u svrhu procijenjivanja postojanja portalne hipertenzije i varikoziteta jednjaka, već će se i u budućnosti vjerojatno primarno koristiti u znanstvene svrhe. Stoga je manjak primarnih znanstvenih studija bio očekivan. Također, manjak studija koje su procijenjivale dijagnostičku točnost elastografskih metoda za utvrđivanje portalne hipertenzije u odnosu na one za utvrđivanje varikoziteta jednjaka je također bio očekivan, obzirom da je HVPG, kao referentni standard za precizno mjerenje portalnog tlaka i dokazivanje CSPH i SPH, metoda koja nije široko dostupna, skupa i invazivna te se uglavnom ne koristi u rutinskoj kliničkoj praksi već češće samo u znanstvene svrhe.

Direktne usporedbe između testova nisu bile moguće zbog različitog broja ispitanika za svaki pojedini test u uključenim studijama, dok indirektne usporedbe nisu pokazale ukupnu razliku između SROC krivulja, odnosno dijagnostičke točnosti testova. Nadalje, mnoge studije ispitivale su dijagnostičku točnost ne-elastografskih testova u kombinaciji s tvrdoćom jetre ili slezene, međutim takve studije nisu

predmet ovog istraživanja. Slijedeći preporuke Baveno VI konsenzusa iz 2015. godine i Baveno VII konsenzusa iz 2022. godine, brojne studije istraživale su dijagnostičku točnost kombinacije tvrdoće jetre pomoću VCTE <15 kPa u kombinaciji s brojem trombocita $>150 \times 10^9/L$ za isključivanje CSPH ili kombinaciju tvrdoće jetre pomoću VCTE ≥ 20 kPa i broja trombocita $\leq 150 \times 10^9/L$ za isključivanje HROV [22,36]. S druge strane, identificiran je nedovoljan broj prihvatljivih primarnih studija koje su ispitivale kombinacije različitih elastografskih metoda, za provesti sintezu i meta-analizu podataka. Osim toga, različite kombinacije elastografskih metoda i različite granične vrijednosti značajan su izvor heterogenosti zbog čega su studije međusobno neusporedive.

Pregledom literature pronađeno je 13 sustavnih pregleda s meta-analizom koji su procijenjivali dijagnostičku točnost jedne ili više elastografskih metoda za postavljanje dijagnoze portalne hipertenzije i 15 sustavnih pregleda za utvrđivanje varikoziteta jednjaka [95–119]. Sustavni pregledi od You i sur. i Kim i sur. iz 2017. godine procijenjivali su dijagnostičku točnost tvrdoće jetre pomoću VCTE za utvrđivanje CSPH i uključivali su vrlo heterogenu populaciju ljudi uključujući ispitanike s tumorima jetre, transplantirane bolesnike kao i one s već poznatim CSPH i OV [95,96]. S druge strane, u naše istraživanje uključen je veći broj studija s strože definiranom populacijom ispitanika što je dovelo do smanjenja heterogenosti studija. Osim toga, koristili smo uže raspone graničnih vrijednosti što omogućuje precizniju i klinički primjenjeniju procjenu dijagnostičke učinkovitosti testova. Song i sur. procijenili su 2018. godine osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze CSPH od 96%, 85% i 74% za granične vrijednosti oko 13.6, 17.6 i 21.5 kPa, uz odgovarajuće specifičnosti od 60%, 80% i 94% [97]. Navedeni rezultati odgovaraju našim procjenama koje se temelje na većem broju odgovarajućih studija. Recentniji sustavni pregled od Kumar i sur. uključio je 26 studija uz šire kriterije uključivanja i time veću heterogenost studija te su, za razliku od našeg sustavnog pregleda, procijenili većinu studija kao studije s niskim rizikom od pristranosti, uz osjetljivost od 79% i specifičnost od 88% za najoptimalniju graničnu vrijednost od 22.8 kPa [98]. Sustavni pregledi s meta-analizom koji su ispitivali dijagnostičku točnost tvrdoće jetre pomoću VCTE za utvrđivanje varikoziteta jednjaka objavili su samo skupne osjetljivosti i specifičnosti, bez analize određenih graničnih vrijednosti i raspona, a temeljili su se na heterogenim populacijama uključujući i ispitanike s transplantacijom jetre, kolestatskim bolestima, hepatocelularnim karcinomom te bolesnike koji uzimaju NSBB. Zadnji sustavni pregled objavljen je 2020. godine, stoga najrecentnije primarne studije nisu obuhvaćene [108,111–115].

Prvi sustavni pregled koji je procijenjivao dijagnostičku točnost tvrdoće slezene za utvrđivanje portalne hipertenzije obavljen je 2018. godine od Song i sur. Uključeno je devet studija koje su procijenjivale tvrdoću slezene različitim elastografskim metodama s različitim graničnim vrijednostima te su dobili te osjetljivost od 88% (95% CI 70% – 96%) i specifičnost od 84% (95% CI 72% – 92%) za utvrđivanje CSPH [100]. Isti pristup kombiniranjem različitih elastografskih metoda za utvrđivanje portalne hipertenzije i varikoziteta jednjaka imali su i Hu i sur. 2021. godine, te Ma i sur. i Singh i sur. za

utvrđivanje OV i HROV [101,110,116]. Međutim, takvim pristupom ne dobivaju se klinički relevantni podaci obzirom da ne daje rezultate dijagnostičke točnosti tvrdoće slezene svake metode zasebno niti pojedinih graničnih vrijednosti. Dva sustavna pregleda s meta-analizom utvrdili su skupne osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze OV i HROV, međutim najrecentnije studije nisu obuhvaćene obzirom da je zadnja objavljena 2018. godine [110,115]. Dajti i sur. utvrdili su 2023. godine da kombinacija tvrdoće jetre 25 kPa i tvrdoće slezene 40 kPa ili broj trombocita $< 150 \times 10^9/L$ značajno umanjuje „sivu zonu“ neodređenih nalaza [102].

Što se tiče 2D-SWE, Thiele i sur. 2020. proveli u meta-analizu i utvrdili da tvrdoća jetre 14 kPa ima osjetljivost od 91% i specifičnost od 37% te 32 kPa osjetljivost 47% i specifičnost 89% za utvrđivanje CSPH. Za utvrđivanje varikoziteta jednjaka tvrdoća jetre 14 kPa imala je osjetljivost od 90% i specifičnost od 13%, a granična vrijednost od 50 kPa imala osjetljivost od 15% i specifičnost od 90%. Prikazane granične vrijednosti ne baziraju se na rezultatima primarnih studija koje su istraživale dijagnostičku točnost tih graničnih vrijednosti, već su najoptimalnije vrijednosti koje postižu 90% osjetljivost i specifičnost što može dovesti do precjenjivanja dijagnostičke točnosti [103]. Drugi sustavni pregledi ponudili su samo sveobuhvatnu dijagnostičku točnost 2D-SWE tehnologije za utvrđivanje varikoziteta jednjaka, uz uključivanje studija koje su uključivale heterogenu populaciju ispitanika koje su zadovoljavale naše isključne kriterije i time bile isključene iz našeg istraživanja. Međutim, prema njihovoj QUADAS-2 procjeni metodološke kvalitete, većina studija je bila procijenjena kao studije niskog rizika od sustavne pogreške [112,117,118]. Suh i sur. procijenjivali su dijagnostičku točnost tvrdoće jetre pomoću metoda elastografije posmičnih valova (pSWE i 2D-SWE zajedno) za utvrđivanje portalne hipertenzije, što zbog značajne heterogenosti uslijed različitih metoda, uređaja i graničnih vrijednosti značajno ograničava primjenjivost njihovih rezultata u kliničkoj praksi [104]. Raniji sustavni pregledi koji su istraživali dijagnostičku točnost MRE suočavali su se s problemom manjka studija, a i uključivali su studije koje su koristile ascites, splenomegaliju ili varikozitete kao referentni standard za portalnu hipertenziju ili su prikazivali rezultate tvrdoće jetre i slezene kao isti test [105,106,109]. Naposlijetku, Hai i sur. objavili su 2022. mrežnu meta-analizu uspoređujući različite elastografske metode, kontrastni ultrazvuk engl. *contrast-enhanced ultrasound*; CEUS) i abdominalni ultrazvuk za utvrđivanje CSPH. Utvrdili su da pSWE i CEUS imaju najvišu dijagnostičku točnost, slijedi ih VCTE, no značajna heterogenost uključenih studija ograničava primjenjivost njihovih rezultata [107].

Prema tome, ova doktorska disertacija, koja se sastoji od dva sustavna pregleda s meta-analizom [1,2], predstavlja zasad najsveobuhvatnije istraživanje koje procijenjuje dijagnostičku točnost svih elastografskih metoda za postavljanje dijagnoze CSPH, SPH, OV i HROV utvrđenih adekvatnim referentnim standardima koristeći strogu metodologiju Cochrane kolaboracije kojom se utjecaj heterogenosti studija smanjuje na najmanju moguću mjeru.

7. ZAKLJUČCI

Na temelju provedenog istraživanja mogu se donijeti sljedeći zaključci:

- Naše istraživanje naglašava činjenicu da su studije koje su procijenjivale dijagnostičku točnost elastografskih metoda za postavljanje dijagnoze portalne hipertenzije i varikoziteta jednjaka nepouzdana zbog visokog rizika od sustavne pogreške.
- Preporuke aktualnih smjernica treba koristiti s oprezom u kliničkoj praksi i u kombinaciji s drugim kliničkim parametrima i dijagnostičkim metodama obzirom da su također temeljene na studijama visokog rizika od sustavne pogreške.
- Većina studija imala je visok rizik od sustavne pogreške zbog *post-hoc* određivanja optimalnih graničnih vrijednosti ili uključivanja ispitanika s dekompenziranom cirozom jetre.
- Svi dobiveni rezultati ocijenjeni su kao rezultati vrlo niske razine pouzdanosti zbog visokog rizika od pristranosti, heterogenosti i nepreciznosti (široki intervali pouzdanosti).
- Obzirom na uključivanje heterogene skupine ispitanika, kao i onih s dekompenziranom cirozom jetre, široka primjenjivost rezultata je ograničena.
- Iako meta-analiza graničnih raspona može biti zbunjujuća za interpretaciju i neprecizna u slučaju preširokih raspona, ovakav pristup jedini omogućuje analizu uključenih primarnih studija s znatnom varijacijom korištenih graničnih vrijednosti. Rezultati raspona graničnih vrijednosti mogu imati važne kliničke implikacije te mogu poslužiti u odabiru unaprijed definiranih graničnih vrijednosti u budućim, metodološki kvalitetnijim primarnim studijama.
- Tvrdoća jetre pomoću VCTE s graničnom vrijednošću od 25 kPa može se koristiti za potvrđivanje CSPH, osobito u populacijama bolesnika s nižom očekivanom prevalencijom CSPH što predstavlja značajku idealne ciljane populacije (kompenzirana uznapredovala kronična bolest jetre).
- Tvrdoća jetre pomoću VCTE u rasponu od 11.4 do 14.4 kPa i tvrdoća slezene pomoću VCTE u rasponu od 40 do 44 kPa jedini postižu osjetljivost $\geq 90\%$ zbog čega se mogu koristiti u isključivanju CSPH, dok tvrdoća jetre pomoću VCTE u rasponu od 25 do 28 kPa i tvrdoća slezene pomoću VCTE u rasponu od 46 do 50 kPa postižu specifičnost $\geq 90\%$ zbog čega se mogu koristiti u potvrđivanju CSPH.
- Tvrdoća jetre pomoću VCTE u rasponu od 13.5 do 14.3 kPa postiže osjetljivost $\geq 90\%$ zbog čega se može koristiti za isključivanje OV.
- U slučaju tvrdoće slezene mjerene pomoću VCTE, naši rezultati primarno odražavaju dijagnostičku točnost 50 Hz sonde te se nameće potreba za novim primarnim studijama koje će koristiti noviju 100 Hz sondu.
- Zbog nedovoljnog broja studija s jasno definiranim populacijama prema etiologiji nije bilo moguće istražiti utjecaj pojedinih etiologija ili pretilosti na rezultate dijagnostičke točnosti.

- Izuzev VCTE, identificiran je nedovoljan broj primarnih studija, uz veliku varijaciju korištenih graničnih vrijednosti kod pSWE, 2D-SWE i MRE zbog čega je ograničena mogućnost provođenja meta-analize putem HSROC i bivarijatnog modela.
- Primjena 2D-SWE se u ovom trenutku ne može preporučiti za korištenje u dijagnostičkom algoritmu kod osoba s kroničnom bolesti jetre.
- Direktne usporedbe između testova nisu bile moguće zbog različitog broja ispitanika za svaki pojedini test u uključenim studijama, dok indirektne usporedbe nisu pokazale ukupnu razliku između SROC krivulja, odnosno dijagnostičke točnosti testova.
- Identificiran je nedovoljan broj prihvatljivih primarnih studija koje su ispitivale kombinacije različitih elastografskih metoda. Osim toga, različite kombinacije elastografskih metoda i različite granične vrijednosti značajan su izvor heterogenosti zbog čega su studije međusobno neusporedive.
- U budućnosti postoji potreba za većim brojem visokokvalitetnih studija s unaprijed definiranim graničnim vrijednostima te strogo definiranom kohortom ispitanika s kompenziranom uznapređovalom kroničnom bolešću jetre.
- Standardizacijom elastografskih metoda odnosno definiranjem graničnih vrijednosti i vrsta korištenog uređaja te razmatranjem specifičnih podskupina bolesnika prema različitim etiologijama bolesti jetre, dobili bi se personaliziraniji i klinički relevantniji podaci.
- Unatoč metodološki slabijoj kvaliteti uključenih studija, ovo istraživanje predstavlja zasad najsveobuhvatnije istraživanje koje procjenjuje dijagnostičku točnost svih elastografskih metoda za utvrđivanje i CSPH, SPH, OV i HROV utvrđenih adekvatnim referentnim standardima koristeći strogu metodologiju Cochrane kolaboracije.

8. POPIS LITERATURE

1. Vranić L, Nadarević T, Štimac D, i sur. Liver and spleen stiffness as assessed by vibration-controlled transient elastography for diagnosing clinically significant portal hypertension in comparison with other elastography-based techniques in adults with chronic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2026 Jan 7;1(1):CD015415.
2. Fraquelli M, Vranić L, Nadarevic T, i sur. Liver and spleen stiffness for the diagnosis of oesophageal varices in adults with chronic liver disease. Cochrane Hepato-Biliary Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Feb 1;2023(2). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD015547>
3. Deeks JJ, Bossuyt PMM, Leeflang MMG, Takwoingi Y, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy.* Available from <https://training.cochrane.org/handbook-diagnostic-test-accuracy/current>. [Internet]. Version 2.0 (updated July 2023). Cochrane; 2023. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook-diagnostic-test-accuracy/current>
4. Review Manager (RevMan) [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2024. Available from: <https://revman.cochrane.org/>
5. Takwoingi Y, Deeks JJ. MetaDAS: A SAS macro for meta-analysis of diagnostic accuracy studies. User Guide Version 1.3. [Internet]. Cochrane; 2012. Available from: <https://methods.cochrane.org/sdt/sites/methods.cochrane.org.sdt/files/uploads/MetaDAS%20Quick%20Reference%20v1.3%20May%202012.pdf>
6. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*;65(1):310–35.
7. Reiberger T. The Value of Liver and Spleen Stiffness for Evaluation of Portal Hypertension in Compensated Cirrhosis. *Hepatol Commun.* 2022 May;6(5):950–64.
8. Abraldes JG, Bureau C, Stefanescu H, i sur. Noninvasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis: The ‘Anticipate’ study. *Hepatology*;64(6):2173–84.
9. D’Amico G, Pasta L, Morabito A, i sur. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 May;39(10):1180–93.

10. Samonakis DN. Clinical outcome of compensated and decompensated cirrhosis: A long term study. *World J Hepatol.* 2014;6(7):504.
11. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, i sur. Beta-Blockers to Prevent Gastroesophageal Varices in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2005 Nov 24;353(21):2254–61.
12. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, i sur. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol.* 2009 May;50(5):923–8.
13. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, i sur. Hepatic Venous Pressure Gradient Predicts Clinical Decompensation in Patients With Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2007 Aug;133(2):481–8.
14. Amitrano L, Guardascione MA, Manguso F, i sur. The Effectiveness of Current Acute Variceal Bleed Treatments in Unselected Cirrhotic Patients: Refining Short-Term Prognosis and Risk Factors. *Am J Gastroenterol.* 2012 Dec;107(12):1872–8.
15. Fortune BE, Garcia-Tsao G, Ciarleglio M, i sur. Child-Turcotte-Pugh Class is Best at Stratifying Risk in Variceal Hemorrhage: Analysis of a US Multicenter Prospective Study. *J Clin Gastroenterol.* 2017 May;51(5):446–53.
16. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodés J, Bosch J. Hemodynamic Response to Pharmacological Treatment of Portal Hypertension and Long-Term Prognosis of Cirrhosis. *Hepatology.* 2003 Apr;37(4):902–8.
17. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic Vein Pressure Gradient Reduction and Prevention of Variceal Bleeding in Cirrhosis: A Systematic Review. *Gastroenterology.* 2006 Nov;131(5):1611–24.
18. Paternostro R, Reiberger T, Bucsics T. Elastography-based screening for esophageal varices in patients with advanced chronic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2019 Jan 21;25(3):308–29.
19. Jensen DM. Endoscopic screening for varices in cirrhosis: Findings, implications, and outcomes. *Gastroenterology.* 2002 May;122(6):1620–30.
20. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, i sur. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2003 Mar;38(3):266–72.
21. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, García-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009 Oct;6(10):573–82.

22. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022 Apr;76(4):959–74.
23. Reiberger T, Püspök A, Schoder M, i sur. Austrian consensus guidelines on the management and treatment of portal hypertension (Billroth III). *Wien Klin Wochenschr.* 2017 Nov;129(S3):135–58.
24. Geraci G, Pisello F, Modica G, Li Volsi F, Arnone E, Sciumè C. Complications of elective esophago-gastro-duodenoscopy (EGDS). Personal experience and literature review. *Il G Chir.* 2009;30(11–12):502–6.
25. Leffler DA, Kheraj R, Garud S, i sur. The Incidence and Cost of Unexpected Hospital Use After Scheduled Outpatient Endoscopy. *Arch Intern Med.* 2010;170(19).
26. Sterling RK, Asrani SK, Levine D, i sur. AASLD Practice Guideline on noninvasive liver disease assessment of portal hypertension. *Hepatology.* 2025 Mar;81(3):1060–85.
27. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, i sur. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet.* 2019 Apr;393(10181):1597–608.
28. Colecchia A, Montrone L, Scaiola E, i sur. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology.* 2012;143(3):646–54.
29. Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, i sur. Noninvasive screening for liver fibrosis and portal hypertension by transient elastography--a large single center experience. *Wien Klin Wochenschr.* 2012 Jun;124(11–12):395–402.
30. Sporea I. Are different cut-off values of liver stiffness assessed by Transient Elastography according to the etiology of liver cirrhosis for predicting significant esophageal varices? *Med Ultrason.* 2013 Jun 1;15(2):111–5.
31. Stefanescu H, Marasco G, Calès P, i sur. A novel spleen-dedicated stiffness measurement by FibroScan® improves the screening of high-risk oesophageal varices. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2020 Jan;40(1):175–85.
32. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, i sur. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut.* 2007 Jul;56(7):968–73.

33. European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015 Jul;63(1):237–64.
34. Castéra L, Foucher J, Bernard PH, i sur. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology.* 2010 Mar;51(3):828–35.
35. Vuppalanchi R, Siddiqui MS, Van Natta ML, i sur. Performance characteristics of vibration-controlled transient elastography for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Baltim Md.* 2018 Jan;67(1):134–44.
36. de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015 Sep;63(3):743–52.
37. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol.* 2021 Sep;75(3):659–89.
38. Fraquelli M, Giunta M, Pozzi R, i sur. Feasibility and reproducibility of spleen transient elastography and its role in combination with liver transient elastography for predicting the severity of chronic viral hepatitis. *J Viral Hepat.* 2014 Feb;21(2):90–8.
39. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, i sur. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med Stuttg Ger 1980.* 2017 Aug;38(4):e16–47.
40. Cabassa P, Ravanelli M, Rossini A, i sur. Acoustic radiation force impulse quantification of spleen elasticity for assessing liver fibrosis. *Abdom Imaging.* 2015 Apr;40(4):738–44.
41. Cassinotto C, Charrie A, Mouries A, i sur. Liver and spleen elastography using supersonic shear imaging for the non-invasive diagnosis of cirrhosis severity and oesophageal varices. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2015 Aug;47(8):695–701.
42. Procopet B, Berzigotti A, Abraldes JG, i sur. Real-time shear-wave elastography: applicability, reliability and accuracy for clinically significant portal hypertension. *J Hepatol.* 2015;62(5):1068–75.

43. Attia D, Schoenemeier B, Rodt T, i sur. Evaluation of Liver and Spleen Stiffness with Acoustic Radiation Force Impulse Quantification Elastography for Diagnosing Clinically Significant Portal Hypertension. *Ultraschall Med.* 2015;36(6):603–10.
44. Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y, i sur. Portal Hypertension in Patients with Liver Cirrhosis: Diagnostic Accuracy of Spleen Stiffness. *Radiology.* 2016 May;279(2):609–19.
45. Guglielmo FF, Venkatesh SK, Mitchell DG. Liver MR Elastography Technique and Image Interpretation: Pearls and Pitfalls. *RadioGraphics.* 2019 Nov;39(7):1983–2002.
46. Yin M, Glaser KJ, Talwalkar JA, Chen J, Manduca A, Ehman RL. Hepatic MR Elastography: Clinical Performance in a Series of 1377 Consecutive Examinations. *Radiology.* 2016 Jan;278(1):114–24.
47. Lee Y ji, Lee JM, Lee JE, i sur. MR elastography for noninvasive assessment of hepatic fibrosis: reproducibility of the examination and reproducibility and repeatability of the liver stiffness value measurement. *J Magn Reson Imaging JMRI.* 2014 Feb;39(2):326–31.
48. Talwalkar JA, Yin M, Venkatesh S, i sur. Feasibility of in vivo MR elastographic splenic stiffness measurements in the assessment of portal hypertension. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Jul;193(1):122–7.
49. Kennedy P, Stocker D, Carbonell G, i sur. MR elastography outperforms shear wave elastography for the diagnosis of clinically significant portal hypertension. *Eur Radiol.* 2022 Jun 21;32(12):8339–49.
50. Ronot M, Lambert S, Elkrief L, i sur. Assessment of portal hypertension and high-risk oesophageal varices with liver and spleen three-dimensional multifrequency MR elastography in liver cirrhosis. *Eur Radiol.* 2014 Jun;24(6):1394–402.
51. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, i sur. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med.* 2011 Oct 18;155(8):529–36.
52. Ferrusquía-Acosta J, Bassegoda O, Turco L, i sur. Agreement between wedged hepatic venous pressure and portal pressure in non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis. *J Hepatol.* 2021 Apr;74(4):811–8.
53. Bettinger D, Berzigotti A, Mandorfer M, i sur. Transjugular diagnostic procedures in hepatology: indications, techniques and interpretation. *JHEP Rep.* 2025 Apr 29;7(8):101437.

54. Yang B, Mallett S, Takwoingi Y, i sur. QUADAS-C: A Tool for Assessing Risk of Bias in Comparative Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med.* 2021 Nov;174(11):1592–9.
55. Takwoingi Y, Leeflang MMG, Deeks JJ. Empirical Evidence of the Importance of Comparative Studies of Diagnostic Test Accuracy. *Ann Intern Med.* 2013 Apr 2;158(7):544–54.
56. Hirooka M, Koizumi Y, Nakamura Y, i sur. Spleen stiffness in patients with chronic liver disease evaluated by 2-D shear wave elastography with ultrasound multiparametric imaging. *Hepatol Res.* 2023 Feb;53(2):93–103.
57. Zhu Y, Ding H, Fu T, i sur. Portal hypertension in hepatitis B-related cirrhosis: Diagnostic accuracy of liver and spleen stiffness by 2-D shear-wave elastography. *Hepatol Res.* 2019 May;49(5):540–9.
58. Zocco MA, Cintoni M, Ainora ME, i sur. Noninvasive Evaluation of Clinically Significant Portal Hypertension in Patients with Liver Cirrhosis: The Role of Contrast-Enhanced Ultrasound Perfusion Imaging and Elastography. *Ultraschall Med - Eur J Ultrasound.* 2023 Aug;44(04):428–35.
59. Rosselli M, Roccarina D, Patch D, i sur. Point shear wave elastography (ElastPQ) is a reliable non-invasive tool for the diagnosis and characterisation of portal hypertension. *J Hepatol.* 2017;66(1):S667.
60. He R, Liu C, Jie L, i sur. Sequential algorithm of spleen stiffness measured by a dedicated 100 Hz examination and Baveno VII criteria for clinically significant portal hypertension in compensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2022 Jul;77:S636.
61. Jansen C, Bogs C, Verlinden W, i sur. Shear-wave elastography of the liver and spleen identifies clinically significant portal hypertension: A prospective multicentre study. *Liver Int.* 2017 Mar;37(3):396–405.
62. Grgurević I, Cvetko D, Bokun T, Mustapić S, Lukić A, Banić M. Liver and spleen stiffness assessed by transient elastography and real-time 2D shear wave elastography and ELFTM test have very good performance for non-invasive detection and estimating severity of portal hypertension. *United Eur Gastroenterol J.* 2016;5(Suppl 1):A361.
63. Grgurevic I, Madir A, Trkulja V, i sur. Assessment of clinically significant portal hypertension by two-dimensional shear wave elastography. *Eur J Clin Invest.* 2022 Jun;52(6):e13750.

64. Odriozola A, Puente A, Cuadrado A, i sur. High accuracy of spleen stiffness measurement in diagnosing clinically significant portal hypertension in metabolic-associated fatty liver disease. *Liver Int.* 2023;43(7):1446–57.
65. Zykus R, Jonaitis L, Petrenkienė V, Pranculis A, Kupčinskas L. Liver and spleen transient elastography predicts portal hypertension in patients with chronic liver disease: a prospective cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2015 Dec 24;15:183.
66. Maruyama H, Kobayashi K, Kiyono S, Sekimoto T, Kanda T, Yokosuka O. Two-dimensional shear wave elastography with propagation-based reliability assessment for grading hepatic fibrosis and portal hypertension. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* 2016 Sep;23(9):595–602.
67. Prakash JH, Anirvan P, Gupta S, i sur. Diagnostic Accuracy of Spleen-Dedicated 100 Hz Transient Elastography to Predict High-Risk Esophageal Varices. *Am J Gastroenterol* 2025 Aug 22. 2025 Aug 22; doi: 10.14309/ajg.0000000000003741.
68. Hristov B, Andonov V, Doykov D, i sur. Evaluation of Liver Stiffness Measurement by Means of 2D-SWE for the Diagnosis of Esophageal Varices. 2023;13(3):356.
69. Giuffrè M, Macor D, Masutti F, i sur. Spleen Stiffness Probability Index (SSPI): A simple and accurate method to detect esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. *Ann Hepatol.* 2020;19(1):53–61.
70. Garcovich M, Di Stasio E, Zocco MA, i sur. Assessing Baveno VI criteria with liver stiffness measured using a new point-shear wave elastography technique (BAVElastPQ study). *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2020 Aug;40(8):1952–60.
71. Gupta V, Rajender A, Bansal N, i sur. Role of spleen stiffness as a predictor for severity of oesophageal varices in Liver cirrhosis patients in an Indian tertiary care centre. *J Pharm Negat Results.* 2022;13:898-905.
72. Giuffrè M, Visintin A, Abazia C, Masutti F, Croce' SL. Performance of spleen stiffness measured by point-shear wave elastography in esophageal varices screening. *J Hepatol.* 2022 Jul;77:626–7.
73. de Silva AP, Niriella MA, Nishad N, i sur. Splenic Stiffness Measurement Combined With Liver Stiffness Measurement Compared With Baveno VII Criteria in Predicting the Presence of Oesophageal and Gastric Varices in Patients With Compensated Advanced Liver Cell Disease (cALCD). *Cureus.* 2024 Aug;16(8):e65954.

74. Hajiani E, Parsi A, Seyedian S, Latifi M, Habibi Kootenaeei N, Rezaei MJ. Prediction of esophageal varices by spleen stiffness in patients with cirrhosis. *Obes Med.* 2020 Sep;19:100261.
75. Sharma P, Kirnake V, Tyagi P, i sur. Spleen stiffness in patients with cirrhosis in predicting esophageal varices. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(7):1101–7.
76. Elfayoumy M. Liver and splenic stiffness measurement for risk stratification of portal hypertension. *Hepatology.* 2021;74:1255-6.
77. Jain AK, Bundiwal AK, Jain S, Agrawal P, Jain D, Sircar S. Evaluation of liver and splenic stiffness by acoustic radiation force impulse for assessment of esophageal varices. *Indian J Gastroenterol* 2025 Apr;44(2):163-170.
78. Arribas Anta J, García González M, Torres Guerrero ME, i sur. Prediction of the presence of esophageal varices using spleen stiffness measurement by transient elastography in cirrhotic patients. *Acta Gastro-Enterol Belg.* 2018;81(4):496–501.
79. Bhardwaj A, Rungta S, Malakar S, Goel A, Srikanth K. Comparison of liver stiffness, splenic stiffness and novel hepato-splenic stiffness gradient ratio as a non-invasive predictor of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2024;102055.
80. Calvaruso V, Bronte F, Conte E, Simone F, Craxì A, Di Marco V. Modified spleen stiffness measurement by transient elastography is associated with presence of large oesophageal varices in patients with compensated hepatitis C virus cirrhosis. *J Viral Hepat.* 2013 Dec;20(12):867–74.
81. Kwape L, Gabriel S, Abdelsalem A, i sur. Evaluation of Noninvasive Tools for Predicting Esophageal Varices in Patients With Cirrhosis at Tygerberg Hospital, Cape Town. *Int J Hepatol.* 2024;2024:9952610.
82. Mnif L, Hachicha S, Abid F, i sur. Role of splenic and hepatic stiffness in predicting esophageal varices. *Tunis Med.* 2021 Mai;99(5):544–51.
83. Muñoz-Codoceo C, Amo M, Martín A, i sur. Diagnostic accuracy of liver and spleen stiffness measured by fibroscan® in the prediction of esophageal varices in HCV-related cirrhosis patients treated with oral antivirals. *Gastroenterol Hepatol.* 2021 Apr;44(4):269–76.
84. Williams EE, Mladenovic A, Ranginani D, i sur. Role of Spleen Stiffness Measurement in the Evaluation of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Dig Dis Sci* 2024 Feb 08. 2024 Feb 8;(4):1444–53.

85. Cho YS, Lim S, Kim Y, Lee MH, Choi SY, Lee JE. Spleen stiffness-spleen size-to-platelet ratio risk score as noninvasive predictors of esophageal varices in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *Medicine (Baltimore)*. 2022 May 27;101(21):e29389.
86. Dong B, He R, Ju S, i sur. Fibrosis-4plus score: a novel machine learning-based tool for screening high-risk varices in compensated cirrhosis (CHESS2004): an international multicenter study. *Clin Mol Hepatol*. 2025 Jul;31(3):881–98.
87. Wang L, He R, Zhao L, i sur. Deep Learning-Based Prediction of High-Risk Gastroesophageal Varices Using Two-Dimensional Shear Wave Elastography. *Portal Hypertens Cirrhosis*. 2025 Sep;4(3):141–56.
88. Zhao W, Liu C, Zhang L, Chong J, Yu N. Application of shear wave elastography as a diagnostic method for esophageal varices. *Ann Palliat Med*. 2021 Feb;10(2):1342–50.
89. Ferraioli G, Barr RG, Berzigotti A, i sur. WFUMB Guideline/Guidance on Liver Multiparametric Ultrasound: Part 1. Update to 2018 Guidelines on Liver Ultrasound Elastography. *Ultrasound Med Biol*. 2024 Aug;50(8):1071–87.
90. Jain HP, Panigrahi MKK, Anirvan P, i sur. Comparison of splenic stiffness measurement by transient elastography using 100Hz probe with Baveno consensus criteria to predict high risk esophageal varices in chronic liver disease. *Hepatol Baltim Md*. 2023 Oct;78(Supplement 1):S1438.
91. Nababan SHH, Aprilicia G, Akbar P, i sur. Validation of Spleen Stiffness Measurement for Screening of High-risk Esophageal Varices Among Cirrhotic Patients in Indonesia: a Single-Center Cross-sectional Study. *Acta Medica Indones*. 2024 Jul;56(3):276–81.
92. Armandi A, Sanavia T, Vanderschueren E, i sur. Accuracy of a dedicated 100 Hz vibration-controlled spleen stiffness measurement for the detection of esophageal varices in naive patients with compensated advanced chronic liver disease: interim results from a multicentric cohort. *Dig Liver Dis*. 2024 Feb;56(Supplement 1):S66–7.
93. Suttitossatam N, Chirapongsathorn S, Yongwatana K. A Sequential Combination of Baveno VI Criteria With Spleen Stiffness Measurement Improves the Screening of High-Risk Esophageal Varices in Compensated Advanced Chronic Liver Disease. *JGH Open Open Access J Gastroenterol Hepatol*. 2025 Aug;9(8):e70252.

94. Liu JQ, Xu HF, Liu WY, i sur. Spleen stiffness determined by spleen-dedicated device accurately predicted esophageal varices in cirrhosis patients. *Ther Adv Chronic Dis*. 2023 Nov 3;14:20406223231206223.
95. You MW, Kim KW, Pyo J, i sur. A Meta-analysis for the Diagnostic Performance of Transient Elastography for Clinically Significant Portal Hypertension. *Ultrasound Med Biol*. 2017 Jan;43(1):59–68.
96. Kim G, Kim MY, Baik SK. Transient elastography versus hepatic venous pressure gradient for diagnosing portal hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol*. 2017 Mar;23(1):34–41.
97. Song J, Ma Z, Huang J, i sur. Comparison of three cut-offs to diagnose clinically significant portal hypertension by liver stiffness in chronic viral liver diseases: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2018 Dec;28(12):5221–30.
98. Kumar A, Maruyama H, Arora A, i sur. Diagnostic accuracy of transient elastography in diagnosing clinically significant portal hypertension in patients with chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Med Ultrason* 2001. 2022 Jul;49(3):333–46.
99. Rockey DC, Alsawas M, Duarte-Rojo A, i sur. Noninvasive liver disease assessment to identify portal hypertension: Systematic and narrative reviews supporting the AASLD Practice Guideline. *Hepatology*. 2025 Mar 1;81(3):1086–104.
100. Song J, Huang J, Huang H, Liu S, Luo Y. Performance of spleen stiffness measurement in prediction of clinical significant portal hypertension: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018 Jun;42(3):216–26.
101. Hu X, Huang X, Hou J, Ding L, Su C, Meng F. Diagnostic accuracy of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and esophageal varices in chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2021 Apr;31(4):2392–404.
102. Dajti E, Ravaioli F, Zykus R, i sur. Accuracy of spleen stiffness measurement for the diagnosis of clinically significant portal hypertension in patients with compensated advanced chronic liver disease: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2023 Sep;Gastroenterology&Hepatology. 8(9):816–28.
103. Thiele M, Hugger MB, Kim Y, i sur. 2D shear wave liver elastography by Aixplorer to detect portal hypertension in cirrhosis: An individual patient data meta-analysis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2020 Jun;40(6):1435–46.

104. Suh CH, Kim KW, Park SH, i sur. Shear Wave Elastography as a Quantitative Biomarker of Clinically Significant Portal Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2018 May;210(5):W185–95.
105. Singh R, Wilson MP, Katlariwala P, Murad MH, McInnes MDF, Low G. Accuracy of liver and spleen stiffness on magnetic resonance elastography for detecting portal hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Feb 1;32(2):237–45.
106. Yiyi M, Xiaoqin Q, Lei Z. Spleen Stiffness on Magnetic Resonance Elastography for the Detection of Portal Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Public Health.* 2022 Sep;51(9):1925–35.
107. Hai Y, Chong W, Eisenbrey JR, Forsberg F. Network Meta-Analysis: Noninvasive Imaging Modalities for Identifying Clinically Significant Portal Hypertension. *Dig Dis Sci.* 2022 Jul;67(7):3313–26.
108. Cheng F, Cao H, Liu J, i sur. Meta-analysis of the accuracy of transient elastography in measuring liver stiffness to diagnose esophageal varices in cirrhosis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Jul;97(28):e11368.
109. Zheng Y, Huang K, He X, i sur. Diagnostic Accuracy of Liver and Spleen Stiffness in Magnetic Resonance Elastography for the Detection of Gastroesophageal Varices: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagn Basel Switz.* 2023 Nov 24;13(23):3527.
110. Ma X, Wang L, Wu H, i sur. Spleen Stiffness Is Superior to Liver Stiffness for Predicting Esophageal Varices in Chronic Liver Disease: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165786.
111. Li Tao, Qu Yundong, Yang Baohua, Xue Yan, Wang Lei. Evaluation of large esophageal varices in cirrhotic patients by transient elastography: a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016 Aug;108(8):464-72.
112. Liu Yue, Tan Hao-Yan, Zhang Xiao-Guang, Zhen Yan-Hua, Gao Fan, Lu Xue-Feng. Prediction of high-risk esophageal varices in patients with chronic liver disease with point and 2D shear wave elastography: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2022 Jul;32(7):4616-4627.
113. Pu Ke, Shi Jing-Hong, Wang Xu, i sur. Diagnostic accuracy of transient elastography (FibroScan) in detection of esophageal varices in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2017 Jan 14;23(2):345-356.

114. Qu Yundong, Li Tao, Ye Qian, Zhang Lixin, Wang Lei. A Beginning or the End? A Meta-analysis to Assess the Diagnostic Accuracy of Transient Elastography for the Prediction of Esophageal Varices. *Saudi J Gastroenterol*. 2016 Sep-Oct;22(5):345-352.
115. Sami SS, Harman D, Ragunath K, Böhning D, Parkes J, Guha IN. Non-invasive tests for the detection of oesophageal varices in compensated cirrhosis: systematic review and meta-analysis. *United Eur Gastroenterol J*. 2018 Jul;6(6):806–18.
116. Singh S, Eaton JE, Murad MH, Tanaka H, Iijima H, Talwalkar JA. Accuracy of spleen stiffness measurement in detection of esophageal varices in patients with chronic liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2014 Jun;12(6):935-945.e4.
117. Karagiannakis DS, Markakis G, Lekakis V. Evaluation of spleen stiffness by 2D shear wave elastography for ruling out high risk varices in patients with chronic advanced liver disease. A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2024 Jun;175:111475.
118. Zhang X, Chen C, Yan C, Song T. Accuracy of 2D and point shear wave elastography-based measurements for diagnosis of esophageal varices: a systematic review and meta-analysis. *Diagn Interv Radiol Ank Turk*. 2022 Mar;28(2):138–48.
119. Li Y, Li L, Weng HL, Liebe R, Ding HG. Computed tomography vs liver stiffness measurement and magnetic resonance imaging in evaluating esophageal varices in cirrhotic patients: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2020 May 14;26(18):2247–67.

9. POPIS POKRATA

2D-SWE – dvodimenzionalna elastografija posmičnog vala (prema engl. *two-dimensional shear wave elastography*)

AASLD – prema engl. *American Association for the Study of Liver Diseases*

APASL – prema engl. *Asian Pacific Association for the Study of the Liver*

CI – interval pouzdanosti (prema engl. *confidence interval*)

CSPH – klinički značajna portalna hipertenzija (prema engl. *clinically significant portal hypertension*)

EASL – prema engl. *European Association for the Study of the Liver*

EMA – prema engl. *European Medicines Agency*

EGDS – ezofagogastroduodenoskopija

FDA – prema engl. *US Food and Drug Administration*

FHVP – slobodni tlak u jetrenoj veni (prema engl. *free hepatic venous pressure*)

FN – lažno negativni (prema engl. *false negative*)

FP – lažno pozitivni (prema engl. *false positive*)

HBV – hepatitis B virus

HCV – hepatitis C virus

HSROC model - hijerarhijski skupni odnos specifičnosti i osjetljivosti klasifikatora (prema engl. *hierarchical summary receiver operating characteristics*)

HROV – visokorizični varikoziteti jednjaka (prema engl. *high-risk oesophageal varices*)

HVPG – gradijent jetrenog venskog tlaka (prema engl. *hepatic venous pressure gradient*)

ICC – intraklasni koeficijent korelacije (prema engl. *intraclass correlation coefficient*)

IQR - interkvartilni raspon (prema engl. *interquartile range*)

kPa - kilopaskal

MASLD – metaboličkom disfunkcijom povezana masna bolesti jetre

MRE – magnetna rezonanca elastografija

m/s – metara po sekundi

NSBB – neselektivni beta blokatori

OV – varikoziteti jednjaka (prema engl. *oesophageal varices*)

pSWE – točkasta elastografija posmičnog vala (prema engl. *point shear wave elastography*)

QUADAS-2 – prema engl. *quality assessment of diagnostic accuracy studies*

QUADAS-C – prema engl. *quality assessment of diagnostic accuracy studies-comparative*

ROC – odnos specifičnosti i osjetljivosti klasifikatora (prema engl. *receiver operating characteristics*)

ROI – polje od interesa (prema engl. *region of interest*)

TN – stvarno negativni (prema engl. *true negative*)

TP – stvarno pozitivni (prema engl. *true positive*)

VCTE – tranzijentna elastografija (prema engl. *vibration-controlled transient elastography*)

WFUMB – Svjetska federacija za ultrazvuk u medicini i biologiji (prema engl. *World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology*)

WHVP – okludirani tlak u jetrenoj veni (prema engl. *wedged hepatic venous pressure*)

10. POPIS ILUSTRACIJA

10.1. Popis slika

Slika 1. PRISMA dijagram selekcije primarnih studija sustavnog pregleda za utvrđivanje portalne hipertenzije.....	23
Slika 2. Procjena rizika od pristranosti i zabrinutosti prema QUADAS-2 alatu za primjenjivost rezultata studija sustavnog pregleda za utvrđivanje portalne hipertenzije.....	24
Slika 3. Procjena rizika od pristranosti uključenih komparativnih studija sustavnog pregleda za utvrđivanje portalne hipertenzije.....	25
Slika 4. <i>Forest plot</i> osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću VCTE za CSPH.....	26
Slika 5. ROC graf tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze CSPH.....	27
Slika 6. <i>Forest plot</i> osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre granične vrijednosti od 25 kPa mjerene pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze CSPH.....	28
Slika 7. ROC graf tvrdoće jetre s graničnom vrijednosti 25 kPa mjerenu pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze CSPH.....	29
Slika 8. <i>Forest plot</i> osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze SPH.....	31
Slika 9. ROC graf tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze SPH.....	32
Slika 10. <i>Forest plot</i> osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze CSPH.....	33
Slika 11. ROC graf tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze CSPH.....	34
Slika 12. <i>Forest plot</i> osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze SPH.....	35
Slika 13. <i>Forest plot</i> osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze CSPH.....	36

Slika 14. ROC graf tvrdoću jetre bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze CSPH.....	37
Slika 15. <i>Forest plot</i> osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze SPH.....	38
Slika 16. ROC graf tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze SPH.....	39
Slika 17. <i>Forest plot</i> osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze CSPH.....	40
Slika 18. ROC graf tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze CSPH.....	41
Slika 19. <i>Forest plot</i> osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze SPH.....	42
Slika 20. <i>Forest plot</i> osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću pSWE za postavljanje dijagnoze CSPH.....	42
Slika 21. <i>Forest plot</i> osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću pSWE za postavljanje dijagnoze SPH.....	43
Slika 22. <i>Forest plot</i> osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću pSWE za postavljanje dijagnoze CSPH.....	43
Slika 23. ROC graf tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću pSWE za postavljanje dijagnoze CSPH.....	44
Slika 24. <i>Forest plot</i> osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću pSWE za postavljanje dijagnoze SPH.....	45
Slika 25. ROC graf indirektne usporedbe tvrdoće jetre i tvrdoće slezene mjerene pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze CSPH.....	47
Slika 26. ROC graf indirektne usporedbe tvrdoće jetre i tvrdoće slezene mjerene pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze CSPH.....	48
Slika 27. ROC graf indirektne usporedbe tvrdoće jetre mjerene pomoću VCTE i pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze CSPH.....	49
Slika 28. ROC graf indirektne usporedbe tvrdoće slezene mjerene pomoću VCTE i pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze CSPH.....	50

Slika 29. PRISMA dijagram selekcije primarnih studija sustavnog pregleda za utvrđivanje varikoziteta jednjaka.....	52
Slika 30. Procjena rizika od pristranosti i zabrinutosti za primjenjivost rezultata studija sustavnog pregleda za utvrđivanje varikoziteta jednjaka.....	53
Slika 31. Procjena rizika od pristranosti uključenih komparativnih studija sustavnog pregleda za utvrđivanje varikoziteta jednjaka.....	54
Slika 32. <i>Forest plot</i> osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću VCTE za OV.....	56
Slika 33. ROC graf tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze OV.....	57
Slika 34. <i>Forest plot</i> osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze HROV.....	59
Slika 35. ROC graf tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze HROV.....	60
Slika 36. <i>Forest plot</i> osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze OV.....	62
Slika 37. ROC graf tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze OV.....	63
Slika 38. <i>Forest plot</i> osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze HROV.....	64
Slika 39. ROC graf tvrdoću slezene bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze HROV.....	65
Slika 40. <i>Forest plot</i> osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze OV.....	66
Slika 41. ROC graf tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze OV.....	67
Slika 42. <i>Forest plot</i> osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze HROV.....	68
Slika 43. ROC graf tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze HROV.....	69

Slika 44. <i>Forest plot</i> osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze OV.....	70
Slika 45. ROC graf tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze OV.....	71
Slika 46. <i>Forest plot</i> osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze HROV.....	72
Slika 47. ROC graf tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze HROV.....	73
Slika 48. <i>Forest plot</i> osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću pSWE za postavljanje dijagnoze OV.....	74
Slika 49. ROC graf tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću pSWE za postavljanje dijagnoze OV.....	75
Slika 50. <i>Forest plot</i> osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću pSWE za postavljanje dijagnoze HROV.....	76
Slika 51. <i>Forest plot</i> osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću pSWE za postavljanje dijagnoze OV.....	76
Slika 52. ROC graf tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću pSWE za postavljanje dijagnoze OV.....	77
Slika 53. <i>Forest plot</i> osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću pSWE za postavljanje dijagnoze HROV.....	78
Slika 54. ROC graf tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerenu pomoću pSWE za postavljanje dijagnoze HROV.....	79
Slika 55. <i>Forest plot</i> osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću MRE za postavljanje dijagnoze OV.....	80
Slika 56. <i>Forest plot</i> osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće jetre bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću MRE za postavljanje dijagnoze HROV.....	80
Slika 57. <i>Forest plot</i> osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću MRE za postavljanje dijagnoze OV.....	81
Slika 58. <i>Forest plot</i> osjetljivosti i specifičnosti tvrdoće slezene bilo koje granične vrijednosti mjerene pomoću MRE za postavljanje dijagnoze HROV.....	82

Slika 59. ROC graf indirektne usporedbe tvrdoće jetre i tvrdoće slezene mjerene pomoću VCTE za postavljanje dijagnoze OV.....	83
Slika 60. ROC graf indirektne usporedbe tvrdoće jetre i tvrdoće slezene mjerene pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze OV.....	84
Slika 61. ROC graf indirektne usporedbe tvrdoće jetre mjerene pomoću VCTE i pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze OV.....	85
Slika 62. ROC graf indirektne usporedbe tvrdoće slezene mjerene pomoću VCTE i pomoću 2D-SWE za postavljanje dijagnoze OV.....	86

10.2. Popis tablica

Tablica 1. 2 x 2 tablica.....	16
Tablica 2. Bivarijatna analiza raspona graničnih vrijednosti tvrdoće jetre mjerene s VCTE za utvrđivanje CSPH.....	30
Tablica 3. Bivarijatna analiza raspona graničnih vrijednosti tvrdoće jetre mjerene s VCTE za utvrđivanje SPH.....	33
Tablica 4. Bivarijatna analiza raspona graničnih vrijednosti tvrdoće slezene mjerene s VCTE za utvrđivanje CSPH.....	35
Tablica 5. Bivarijatna analiza raspona graničnih vrijednosti tvrdoće jetre mjerene s 2D-SWE za utvrđivanje CSPH.....	38
Tablica 6. Bivarijatna analiza raspona graničnih vrijednosti tvrdoće jetre mjerene s VCTE za utvrđivanje OV.....	58
Tablica 7. Bivarijatna analiza raspona graničnih vrijednosti tvrdoće jetre mjerene s VCTE za utvrđivanje HROV.....	61
Tablica 8. Bivarijatna analiza raspona graničnih vrijednosti tvrdoće slezene mjerene s VCTE za utvrđivanje HROV.....	66
Tablica 9. Bivarijatna analiza raspona graničnih vrijednosti tvrdoće jetre mjerene s 2D-SWE za utvrđivanje HROV.....	70

11. PRIVITCI

Privitak 1. Strategija pretraživanja primarnih studija koje su istraživale dijagnostičku točnost elastografskih metoda za utvrđivanje CSPH i SPH.

Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register (via the Cochrane Register of Studies Web)
--

(elastograph* or fibroscan or acoustic radiation force impulse or pSWE or 2D-SWE or MRE or ARFI or ((liver or hepat* or spleen) and stiffness)) and (((hepat* or portal) and (hypertension or pressure or congestion)) or HVPG) and (((chronic or advanced or end*) and (liver or hepat*)) or hepatitis or cirrhosis or ACLD or Hep B or HBV or Hep C or HCV)

Cochrane Hepato-Biliary Group Diagnostic Test of Accuracy Studies Register (via the Cochrane Register of Studies Web)
--

(elastograph* or fibroscan or acoustic radiation force impulse or pSWE or 2D-SWE or MRE or ARFI or ((liver or hepat* or spleen) and stiffness)) and (((hepat* or portal) and (hypertension or pressure or congestion)) or HVPG) and (((chronic or advanced or end*) and (liver or hepat*)) or hepatitis or cirrhosis or ACLD or Hep B or HBV or Hep C or HCV)

The Cochrane Library

#1 MeSH descriptor: [Elasticity Imaging Techniques] explode all trees

#2 (elastograph* or fibroscan or acoustic radiation force impulse or pSWE or 2D-SWE or MRE or ARFI or ((liver or hepat* or spleen) and stiffness))

#3 #1 or #2

#4 MeSH descriptor: [Hypertension, Portal] explode all trees

#5 (((hepat* or portal) and (hypertension or pressure or congestion)) or HVPG)

#6 #4 or #5

#7 MeSH descriptor: [Liver Diseases] explode all trees

#8 (((chronic or advanced or end*) and (liver or hepat*)) or hepatitis or cirrhosis or ACLD or Hep B or HBV or Hep C or HCV)

#9 #7 or #8

#10 #3 and #6 and #9

MEDLINE ALL Ovid

1. exp Elasticity Imaging Techniques/

2. (elastograph* or fibroscan or acoustic radiation force impulse or pSWE or 2D-SWE or MRE or ARFI or ((liver or hepat* or spleen) and stiffness)).mp.

3. 1 or 2

4. exp Hypertension, Portal/

5. (((hepat* or portal) and (hypertension or pressure or congestion)) or HVPG).mp.
6. 4 or 5
7. exp Liver Diseases/
8. (((chronic or advanced or end*) and (liver or hepat*)) or hepatitis or cirrhosis or ACLD or Hep B or HBV or Hep C or HCV).mp.
9. 7 or 8
10. 3 and 6 and 9

Embase Ovid

1. exp elastography/
2. exp acoustic radiation force impulse imaging/
3. (elastograph* or fibroscan or acoustic radiation force impulse or pSWE or 2D-SWE or MRE or ARFI or ((liver or hepat* or spleen) and stiffness)).mp.
4. 1 or 2 or 3
5. exp portal hypertension/
6. (((hepat* or portal) and (hypertension or pressure or congestion)) or HVPG).mp.
7. 5 or 6
8. exp liver disease/
9. (((chronic or advanced or end*) and (liver or hepat*)) or hepatitis or cirrhosis or ACLD or Hep B or HBV or Hep C or HCV).mp.
10. 8 or 9
11. 4 and 7 and 10

LILACS (VHL Regional Portal)

((mh:(elasticity imaging techniques OR e01.370.350.850.270)) OR ((elastograph* OR fibroscan OR acoustic radiation force impulse OR pswe OR 2d-swe OR mre OR arfi OR ((liver OR hepat* OR spleen) AND stiffness)))) AND ((mh:(hypertension, portal OR c06.552.494)) OR (((hepat* OR portal) AND (hypertension OR pressure OR congestion)) OR hvpg))) AND ((mh:(liver diseases OR c06.552)) OR (((chronic OR advanced OR end*) AND (liver OR hepat*)) OR hepatitis OR cirrhosis OR acld OR hep b OR hbv OR hep c OR hcv))) AND (db:("LILACS"))

Science Citation Index Expanded (Web of Science)

- #4 #3 AND #2 AND #1
- #3 TS=(((chronic or advanced or end*) and (liver or hepat*)) or hepatitis or cirrhosis or ACLD or Hep B or HBV or Hep C or HCV)
- #2 TS=(((hepat* or portal) and (hypertension or pressure or congestion)) or HVPG)
- #1 TS=(elastograph* or fibroscan or acoustic radiation force impulse or pSWE or 2D-SWE or MRE or ARFI or ((liver or hepat* or spleen) and stiffness))

Conference Proceedings Citation Index – Science (Web of Science)

#4 #3 AND #2 AND #1

#3 TS=(((chronic or advanced or end*) and (liver or hepat*)) or hepatitis or cirrhosis or ACLD or Hep B or HBV or Hep C or HCV)

#2 TS=(((hepat* or portal) and (hypertension or pressure or congestion)) or HVPG)

#1 TS=(elastograph* or fibroscan or acoustic radiation force impulse or pSWE or 2D-SWE or MRE or ARFI or ((liver or hepat* or spleen) and stiffness))

Privitak 2. Strategija pretraživanja primarnih studija koje su istraživale dijagnostičku točnost elastografskih metoda za utvrđivanje OV i HROV.

Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register (via the Cochrane Register of Studies Web)

(elastograph* or esophagogastroduodenoscop* or esophago-gastro-duodenoscop* or oesophagogastroduodenoscop* or oesophago-gastro-duodenoscop* or endoscop* or fibroscan or acoustic radiation force impulse or SWE or pSWE or p-SWE or 2DSWE or 2D-SWE or MRE or ARFI or TE or VCTE or ElastPQ or ElastQ or Aixplorer or ACUSON or Echosens or ((liver or hepat* or spleen) and stiffness)) and (((oesophag* or esophag* or bleed*) and (varic* or varix*)) or OV or EV or HROV or HREV) and (((chronic or advanced or end* or viral* or alcohol* or nonalcohol* or non-alcohol*) and (liver or hepat*)) or hepatitis or cirrhosis or steatohepat* or steato-hepat* or ACLD or cACLD or Hep B or HBV or Hep C or HCV or NASH or NAFLD or ASH or AFLD)

Cochrane Hepato-Biliary Group Diagnostic Test of Accuracy Studies Register (via the Cochrane Register of Studies Web)

(elastograph* or esophagogastroduodenoscop* or esophago-gastro-duodenoscop* or oesophagogastroduodenoscop* or oesophago-gastro-duodenoscop* or endoscop* or fibroscan or acoustic radiation force impulse or SWE or pSWE or p-SWE or 2DSWE or 2D-SWE or MRE or ARFI or TE or VCTE or ElastPQ or ElastQ or Aixplorer or ACUSON or Echosens or ((liver or hepat* or spleen) and stiffness)) and (((oesophag* or esophag* or bleed*) and (varic* or varix*)) or OV or EV or HROV or HREV) and (((chronic or advanced or end* or viral* or alcohol* or nonalcohol* or non-alcohol*) and (liver or hepat*)) or hepatitis or cirrhosis or steatohepat* or steato-hepat* or ACLD or cACLD or Hep B or HBV or Hep C or HCV or NASH or NAFLD or ASH or AFLD)

The Cochrane Library

#1 MeSH descriptor: [Elasticity Imaging Techniques] explode all trees

#2 MeSH descriptor: [Endoscopy, Gastrointestinal] explode all trees

#3 (elastograph* or esophagogastroduodenoscop* or esophago-gastro-duodenoscop* or oesophagogastroduodenoscop* or oesophago-gastro-duodenoscop* or endoscop* or fibroscan or acoustic radiation force impulse or SWE or pSWE or p-SWE or 2DSWE or 2D-SWE or MRE or

ARFI or TE or VCTE or ElastPQ or ElastQ or Aixplorer or ACUSON or Echosens or ((liver or hepat* or spleen) and stiffness))

#4 #1 or #2 or #3

#5 MeSH descriptor: [Esophageal and Gastric Varices] explode all trees

#6 (((oesophag* or esophag* or bleed*) and (varic* or varix*)) or OV or EV or HROV or HREV)

#7 #5 or #6

#8 MeSH descriptor: [Liver Diseases] explode all trees

#9 (((chronic or advanced or end* or viral* or alcohol* or nonalcohol* or non-alcohol*) and (liver or hepat*)) or hepati* or cirrho* or steatohepat* or steato-hepat* or ACLD or cACLD or Hep B or HBV or Hep C or HCV or NASH or NAFLD or ASH or AFLD)

#10 #8 or #9

#11 #4 and #7 and #10

MEDLINE ALL Ovid

1. exp Elasticity Imaging Techniques/

2. exp Endoscopy, Gastrointestinal/

3. (elastograph* or esophagogastroduodenoscop* or esophago-gastro-duodenoscop* or oesophagogastroduodenoscop* or oesophago-gastro-duodenoscop* or endoscop* or fibroscan or acoustic radiation force impulse or SWE or pSWE or p-SWE or 2DSWE or 2D-SWE or MRE or ARFI or TE or VCTE or ElastPQ or ElastQ or Aixplorer or ACUSON or Echosens or ((liver or hepat* or spleen) and stiffness)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]

4. 1 or 2 or 3

5. exp "Esophageal and Gastric Varices"/

6. (((oesophag* or esophag* or bleed*) and (varic* or varix*)) or OV or EV or HROV or HREV).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]

7. 5 or 6

8. exp Liver Diseases/

9. (((chronic or advanced or end* or viral* or alcohol* or nonalcohol* or non-alcohol*) and (liver or hepat*)) or hepati* or cirrho* or steatohepat* or steato-hepat* or ACLD or cACLD or Hep B or HBV or Hep C or HCV or NASH or NAFLD or ASH or AFLD).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word,

organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]

10. 8 or 9

11. 4 and 7 and 10

Embase Ovid

1. exp elastography/

2. exp acoustic radiation force impulse imaging/

3. (elastograph* or esophagogastroduodenoscop* or esophago-gastro-duodenoscop* or oesophagogastroduodenoscop* or oesophago-gastro-duodenoscop* or endoscop* or fibroscan or acoustic radiation force impulse or SWE or pSWE or p-SWE or 2DSWE or 2D-SWE or MRE or ARFI or TE or VCTE or ElastPQ or ElastQ or Aixplorer or ACUSON or Echosens or ((liver or hepat* or spleen) and stiffness)).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]

4. 1 or 2 or 3

5. exp esophagus varices/

6. (((oesophag* or esophag* or bleed*) and (varic* or varix*)) or OV or EV or HROV or HREV).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]

7. 5 or 6

8. exp liver disease/

9. (((chronic or advanced or end* or viral* or alcohol* or nonalcohol* or non-alcohol*) and (liver or hepat*)) or hepati* or cirrho* or steatohepat* or steato-hepat* or ACLD or cACLD or Hep B or HBV or Hep C or HCV or NASH or NAFLD or ASH or AFLD).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]

10. 8 or 9

11. 4 and 7 and 10

LILACS (VHL Regional Portal)

(elastograph\$ or esophagogastroduodenoscop\$ or esophago-gastro-duodenoscop\$ or oesophagogastroduodenoscop\$ or oesophago-gastro-duodenoscop\$ or endoscop\$ or fibroscan\$ or acoustic radiation force impulse\$ or SWE or pSWE or p-SWE or 2DSWE or 2D-SWE or MRE or ARFI or TE or VCTE or ElastPQ or ElastQ or Aixplorer or ACUSON or Echosens or ((liver or hepat\$ or spleen) and stiffness)) [Words] and (((oesophag\$ or esophag\$ or bleed\$) and (varic\$ or varix\$)) or OV or EV or HROV or HREV) [Words] and (((chronic or advanced or end\$ or viral\$ or alcohol\$

or nonalcohol\$ or non-alcohol\$) and (liver or hepat\$)) or hepatis\$ or cirrho\$ or steatohepat\$ or steato-hepat\$ or ACLD or cACLD or Hep B or HBV or Hep C or HCV or NASH or NAFLD or ASH or AFLD) [Words]

Science Citation Index Expanded (Web of Science)

#4 #3 AND #2 AND #1

#3 TS=(((chronic or advanced or end* or viral* or alcohol* or nonalcohol* or non-alcohol*) and (liver or hepat*)) or hepatis* or cirrho* or steatohepat* or steato-hepat* or ACLD or cACLD or Hep B or HBV or Hep C or HCV or NASH or NAFLD or ASH or AFLD)

#2 TS=(((oesophag* or esophag* or bleed*) and (varic* or varix*)) or OV or EV or HROV or HREV)

#1 TS=(elastograph* or esophagogastroduodenoscop* or esophago-gastro-duodenoscop* or oesophagogastroduodenoscop* or oesophago-gastro-duodenoscop* or endoscop* or fibroscan or acoustic radiation force impulse or SWE or pSWE or p-SWE or 2DSWE or 2D-SWE or MRE or ARFI or TE or VCTE or ElastPQ or ElastQ or Aixplorer or ACUSON or Echosens or ((liver or hepat* or spleen) and stiffness))

Conference Proceedings Citation Index – Science (Web of Science)

#4 #3 AND #2 AND #1

#3 TS=(((chronic or advanced or end* or viral* or alcohol* or nonalcohol* or non-alcohol*) and (liver or hepat*)) or hepatis* or cirrho* or steatohepat* or steato-hepat* or ACLD or cACLD or Hep B or HBV or Hep C or HCV or NASH or NAFLD or ASH or AFLD)

#2 TS=(((oesophag* or esophag* or bleed*) and (varic* or varix*)) or OV or EV or HROV or HREV)

#1 TS=(elastograph* or esophagogastroduodenoscop* or esophago-gastro-duodenoscop* or oesophagogastroduodenoscop* or oesophago-gastro-duodenoscop* or endoscop* or fibroscan or acoustic radiation force impulse or SWE or pSWE or p-SWE or 2DSWE or 2D-SWE or MRE or ARFI or TE or VCTE or ElastPQ or ElastQ or Aixplorer or ACUSON or Echosens or ((liver or hepat* or spleen) and stiffness))

Privitak 3. QUADAS-2 i QUADAS-C pitanja za procjenu metodološke kvalitete. U prvom redu tablice nalaze se pitanja za svaku domenu prema QUADAS-2 alatu na koje se može odgovoriti s „da“, „ne“ i „nejasno“. Ukoliko je samo jedan odgovor „ne“, tada se smatra da je rizik od sustavne pogreške za tu domenu „visok“. Odgovori za zabrinutost za primjenjivost rezultata za svaku domenu su „niska zabrinutost“, „visoka zabrinutost“ ili „nejasna zabrinutost“. Mogući odgovori na pitanja prema QUADAS-C alatu za studije koje su ispitivale dijagnostičku točnost više ispitivanih testova su „da“, „ne“ i „nejasno“. Ukoliko je samo jedan odgovor „ne“, tada se smatra da je rizik od sustavne pogreške za tu domenu „visok“.

Domena	1. Odabir ispitanika	2. Ispitivani test	3. Referentni standard	4. Tijek studije i vremenska ograničenja
Signalna pitanja	<p>1. Je li u studiju uključen uzastopan ili nasumičan odabir sudionika?</p> <p>2. Jesu li autori izbjegli „<i>case control</i>“ ustroj studije?</p> <p>3. Jesu li autori studije izbjegavali neprikladne isključne kriterije?</p>	<p>1. Jesu li rezultati ispitivanog dijagnostičnog testa interpretirani bez znanja rezultata referentnog standarda?</p> <p>2. Jesu li granične vrijednosti ispitivanog testa unaprijed definirane?</p>	<p>1. Je li vjerojatno da će referentni standard točno klasificirati ciljno stanje?</p> <p>2. Jesu li rezultati referentnog standarda interpretirani bez znanja rezultata ispitivanog testa?</p>	<p>1. Je li vremenski interval između ispitivanog testa i referentnog standarda prikladan?</p> <p>2. Jesu li svi ispitanici podvrgnuti istom referentnom standardu?</p> <p>3. Jesu li svi sudionici uključeni u analizu?</p>
Rizik sustavne pogreške	Koliki je rizik da je odabir ispitanika izvor sustavne pogreške?	Koliki je rizik da je izvođenje ili interpretacija ispitivanog testa izvor sustavne pogreške?	Koliki je rizik da je izvođenje ili interpretacija referentnog standarda izvor	Koliki je rizik da su tijekom studije i vremenska ograničenja izvor sustavne pogreške?

			sustavne pogreške?	
Zabrinutost za primjenjivost rezultata	Postoji li zabrinutost da uključeni sudionici i kontekst studije ne odgovaraju pitanju rada?	Postoji li zabrinutost da su ispitivani test, njegovo provođenje i interpretacija različiti od pitanja rada?	Postoji li zabrinutost da ciljno stanje, definirano referentnim standardom, ne odgovara pitanju rada?	
Usporedbe (QUADAS-C)	<p>1. Je li rizik od pristranosti za ovu domenu ocijenjen kao „nizak“ za sve ispitivane testove?</p> <p>2. Je li postojala namjera da se ispitanike podvrgne svim ispitivanim testovima ili da se nasumično podvrgnu određenim ispitivanim testovima?</p> <p>3. Je li domena odabira ispitanika imala rizik od pristranosti kod usporedbe</p>	<p>1. Je li rizik od pristranosti za ovu domenu ocijenjen kao „nizak“ za sve ispitivane testove?</p> <p>2. Ako su ispitanici podvrgnuti više ispitivanih testova, jesu li rezultati testova interpretirani bez znanja rezultata drugih ispitivanih testova?</p> <p>3. Ako su ispitanici podvrgnuti više ispitivanih testova, je li mogao jedan ispitivanih test utjecati na provođenje i interpretaciju drugih ispitivanih testova?</p>	<p>1. Je li rizik od pristranosti za ovu domenu ocijenjen kao „nizak“ za sve ispitivane testove?</p> <p>2. Je li izbjegnuto uključivanje bilo kojeg od ispitivanih testova u provođenje referentnog standarda?</p> <p>3. Jesu li provođenje ili interpretacija referentnog standarda imali rizik od pristranosti kod usporedbe</p>	<p>1. Je li rizik od pristranosti za ovu domenu ocijenjen kao „nizak“ za sve ispitivane testove?</p> <p>2. Je li postojao prikladan vremenski interval između ispitivanih testova?</p> <p>3. Je li isti referentni standard korišten za sve ispitivane testove?</p> <p>4. Jesu li proporcije i razlozi nedostajućih</p>

	ispitivanih testova?	4. Jesu li razlike u provođenju ili interpretaciji između ispitivanih testova mogle ići u korist jednog od testova? 5. Jesu li provođenje ili interpretacija ispitivanih testova imali rizik od pristranosti kod usporedbe ispitivanih testova?	ispitivanih testova?	podataka slični za sve ispitivane testove? 5. Jesu li tijekom studije i vremenska ograničenja imali rizik od pristranosti kod usporedbe ispitivanih testova?
--	----------------------	--	----------------------	---

Privitak 4. Popis uključenih primarnih studija sustavnog pregleda koji je istraživao dijagnostičku točnost elastografskih metoda za utvrđivanje klinički značajne portalne hipertenzije (CSPH) i teške portalne hipertenzije (SPH). Reference su navedene abecednim redom.

Attia D, Schoenemeier B, Rodt T, i sur. Evaluation of liver and spleen stiffness with acoustic radiation force impulse quantification elastography for diagnosing clinically significant portal hypertension. <i>Ultraschall in der Medizin</i> 2015;36(6):603-10.
Augustin S, Millán L, González A, i sur. Detection of early portal hypertension with routine data and liver stiffness in patients with asymptomatic liver disease: a prospective study. <i>Journal of Hepatology</i> 2014;60(3):561-9.
Banini BA, Patel S, Yu JW, i sur. Derivation and validation of a model to predict clinically significant portal hypertension using transient elastography and FIB-4. <i>Journal of Clinical Gastroenterology</i> 2023;57(2):189-97.
Borghi A, Venerandi L, Palamà C, i sur. Splenic stiffness assessed by ARFI (acoustic radiation force impulse) correlates with portal pressure in liver cirrhosis. <i>Journal of Hepatology</i> 2012;44:21-2.

Bureau C, Metivier S, Peron JM, i sur. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2008;27(12):1261-8.

Chandan KN, Kumar A, Rastogi A, Bihari C, Sarin S. Transient Elastography (TE) correlates well with Hepatic Venous Pressure Gradient (HVPG) and liver fibrosis score on liver biopsy in patients with portal hypertension. *Hepatology International* 2012;6:304-5.

Colecchia A, Montrone L, Scaiola E, i sur. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;143(3):646-54.

Corina R, Procopet B, Platon M, i sur. Liver stiffness measurement by 2D SWE from General Electric is similar with Transient Elastography in clinical significant portal hypertension diagnosis. *Journal of Hepatology* 2018;68(1):S637.

Dajti E, Ravaioli F, Marasco G, i sur. A combined Baveno VII and spleen stiffness algorithm to improve the noninvasive diagnosis of clinically significant portal hypertension in patients with compensated advanced chronic liver disease. *American Journal of Gastroenterology* 2022;117(11):1825-33.

Gomez-Escolar L, Sanchez Paya J, Garcia Herola A, Palazon Azorin JM. A prospective study: transient elastography predicts portal hypertension and complications in patients with chronic liver disease. *Journal of Hepatology* 2013;58:S292.

Grgurević I, Cvetko D, Bokun T, i sur. Liver and spleen stiffness assessed by transient elastography and real-time 2D shear wave elastography and ELFTM test have very good performance for non-invasive detection and estimating severity of portal hypertension. *United European Gastroenterology Journal* 2016;5(Suppl 1):A361.

Grgurevic I, Madir A, Trkulja V, i sur. Assessment of clinically significant portal hypertension by two-dimensional shear wave elastography. *European Journal of Clinical Investigation* 2022;52(6):e13750.

He R, Liu C, Jie L, i sur. Sequential algorithm of spleen stiffness measured by a dedicated 100 Hz examination and Baveno VII criteria for clinically significant portal hypertension in compensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2022;77:636.

Hirooka M, Koizumi Y, Nakamura Y, i sur. Spleen stiffness in patients with chronic liver disease evaluated by 2-D shear wave elastography with ultrasound multiparametric imaging. *Hepatology Research* 2023;53(2):93-103.

Hong WK, Kim MY, Baik SK, i sur. The usefulness of non-invasive liver stiffness measurements in predicting clinically significant portal hypertension in cirrhotic patients: Korean data. <i>Clinical and Molecular Hepatology</i> 2013;19(4):370-5.
Jachs M, Hartl L, Simbrunner B, i sur. The sequential application of Baveno VII criteria and VITRO score improves diagnosis of clinically significant portal hypertension. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 2022;21(7):1854-63.
Jachs M, Sandmann L, Hartl L, i sur. Validation of Baveno VII criteria and other non-invasive diagnostic algorithms for clinically significant portal hypertension in hepatitis delta. <i>Journal of Hepatology</i> 2024;81(2):248-57.
Jansen C, Bogs C, Verlinden W, i sur. Shear-wave elastography of the liver and spleen identifies clinically significant portal hypertension: A prospective multicentre study. <i>Liver International</i> 2017;37(3):396-405.
Jindal A, Agarwal S, Sharma S, Kumar M, Saraya A, Sarin SK. Assessment of the performance of non-invasive criteria for the evaluation of clinically significant portal hypertension in patients with compensated advanced chronic liver disease. <i>Digestive Diseases and Sciences</i> 2023;68(5):2149-57.
Kennedy P, Stocker D, Carbonell G, i sur. MR elastography outperforms shear wave elastography for the diagnosis of clinically significant portal hypertension. <i>European Radiology</i> 2022;32(12):8339-49.
Kim TY, Jeong WK, Sohn JH, Kim J, Kim MY, Kim Y. Evaluation of portal hypertension by real-time shear wave elastography in cirrhotic patients. <i>Liver International</i> 2015;35(11):2416-24.
Kumar A, Khan NM, Anikhindi SA, i sur. Correlation of transient elastography with hepatic venous pressure gradient in patients with cirrhotic portal hypertension: A study of 326 patients from India. <i>World Journal of Gastroenterology</i> 2017;23(4):687-96.
Lemoine M, Katsahian S, Ziol M, i sur. Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis. <i>Alimentary Pharmacology & Therapeutics</i> 2008;28(9):1102-10.
Levick C, Phillips-Hughes J, Collier J, i sur. Non-invasive assessment of portal hypertension by multi-parametric magnetic resonance imaging of the spleen: A proof of concept study. <i>PLoS One</i> 2019;14(8):e0221066.

Maruyama H, Kobayashi K, Kiyono S, Sekimoto T, Kanda T, Yokosuka O. Two-dimensional shear wave elastography with propagation-based reliability assessment for grading hepatic fibrosis and portal hypertension. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 2016;23(9):595-602.

Odriozola A, Puente Á, Cuadrado A, i sur. High accuracy of spleen stiffness measurement in diagnosing clinically significant portal hypertension in metabolic-associated fatty liver disease. *Liver International* 2023;43(7):1446-57.

Podrug K, Trkulja V, Zelenika M, i sur. Validation of the new diagnostic criteria for clinically significant portal hypertension by platelets and elastography. *Digestive Diseases and Sciences* 2022;67(7):3327-32.

Procopet B, Berzigotti A, Abraldes JG, i sur. Real-time shear-wave elastography: applicability, reliability and accuracy for clinically significant portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2015;62(5):1068-75.

Procopet B, Cristea VM, Robic MA, i sur. Serum tests, liver stiffness and artificial neural networks for diagnosing cirrhosis and portal hypertension. *Digestive and Liver Disease* 2015;47(5):411-6.

Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, i sur. Noninvasive screening for liver fibrosis and portal hypertension by transient elastography – a large single center experience. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2012;124(11-12):395-402.

Rosselli M, Roccarina D, Patch D, i sur. Point shear wave elastography (ElastPQ) is a reliable non-invasive tool for the diagnosis and characterisation of portal hypertension. *Journal of Hepatology* 2017;66(1):S667.

Salzl P, Reiberger T, Ferlitsch M, i sur. Evaluation of portal hypertension and varices by acoustic radiation force impulse imaging of the liver compared to transient elastography and AST to platelet ratio index. *Ultraschall in der Medizin* 2014;35(6):528-33.

Schonemeier B, Attia D, Dettmer A, i sur. Value of liver elastography using Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI) for the diagnosis of significant portal hypertension and liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Ultraschall in der Medizin* 2013;34:S01.

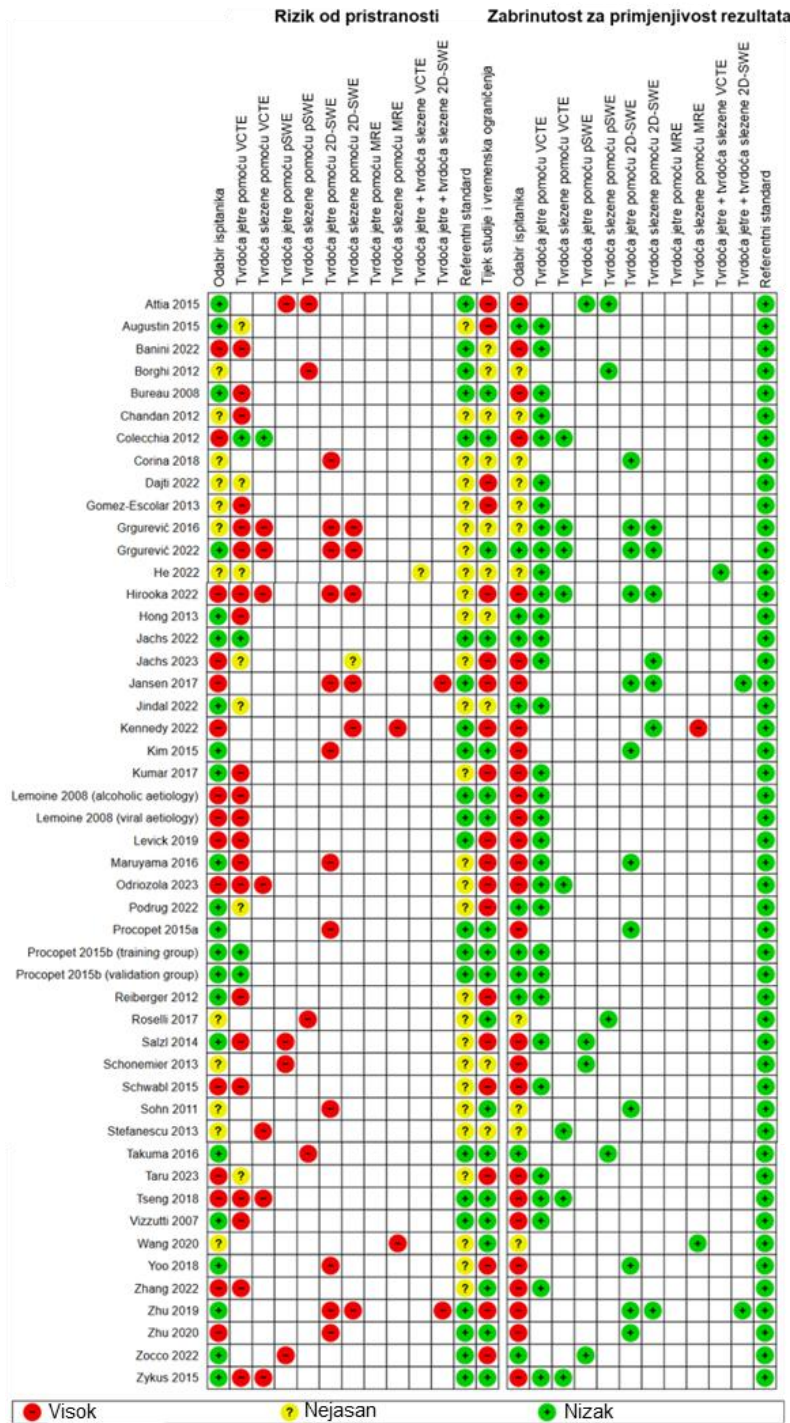
Schwabl P, Bota S, Salzl P, i sur. New reliability criteria for transient elastography increase the number of accurate measurements for screening of cirrhosis and portal hypertension. *Liver International* 2015;35(2):381-90.

Sohn JH, Kim TY, Jeong WK, Jeong JY, Jun DW. Liver stiffness measurement by shear wave elastography is very useful and superior to damping index by Doppler ultrasonography for predicting severe portal hypertension. <i>Hepatology (Baltimore, Md.)</i> 2011;54:952.
Stefanescu H, Procopet B, Platon-Lupsor M, Bureau C. Is there any place for spleen stiffness measurement in portal hypertension? <i>American Journal of Gastroenterology</i> 2013;108(10):1660-1.
Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y, i sur. Portal hypertension in patients with liver cirrhosis: diagnostic accuracy of spleen stiffness. <i>Radiology</i> 2016;279(2):609-19.
Taru V, Taru MG, Petrushev B, i sur. Recently validated non-invasive tests for liver fibrosis assessment have great performance in identifying NASH patients at risk for decompensation. <i>Journal of Hepatology</i> 2023;78:S295-S296.
Tseng Y, Li F, Wang J, i sur. Spleen and liver stiffness for noninvasive assessment of portal hypertension in cirrhotic patients with large esophageal varices. <i>Journal of Clinical Ultrasound</i> 2018;46(7):442-9.
Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, i sur. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. <i>Hepatology (Baltimore, Md.)</i> 2007;45(5):1290-7.
Wang Y, Zhang G, Mu X, Ma H, Wang M. Diagnostic value of magnetic resonance elastography in cirrhotic portal hypertension. <i>Journal of Hepatology</i> 2020;73:S532-S533.
Yoo HW, Kim YS, Kim SG, i sur. The association of hepatic venous pressure gradient with liver stiffness assessed by two-dimensional shear wave elastography and transient elastography in patients with liver cirrhosis. <i>Hepatology International</i> 2018;12(Suppl 2):S373.
Zhang M, Niu X, Zhao D, i sur. Limited diagnostic value of liver stiffness for clinically significant portal hypertension in HBV-related cirrhosis. <i>Abdominal Radiology (New York)</i> 2022;47(11):3712-23.
Zhu YL, Ding H, Fu TT, i sur. Portal hypertension in hepatitis B-related cirrhosis: Diagnostic accuracy of liver and spleen stiffness by 2-D shear-wave elastography. <i>Hepatology Research</i> 2019;49(5):540-9.
Zhu YL, Ding H, Fu TT, i sur. Diagnostic accuracy of liver and spleen stiffness by two dimensional shear wave elastography for portal hypertension in hepatitis B-related cirrhosis. <i>Zhonghua Yi Xue za Zhi</i> 2020;100(21):1654-7.

Zocco MA, Cintoni M, Ainora ME, i sur. Noninvasive evaluation of clinically significant portal hypertension in patients with liver cirrhosis: the role of contrast-enhanced ultrasound perfusion imaging and elastography. *Ultraschall in der Medizin* 2022;44(4):428-35.

Zyklus R, Jonaitis L, Petrenkienė V, Pranculis A, Kupčinskas L. Liver and spleen transient elastography predicts portal hypertension in patients with chronic liver disease: a prospective cohort study. *BMC Gastroenterology* 2015;15:183.

Privitak 5. Rezultati QUADAS-2 analize sustavnog pregleda koji je istraživao dijagnostičku točnost elastografskih metoda za utvrđivanje klinički značajne portalne hipertenzije (CSPH) i teške portalne hipertenzije (SPH). Na slici su prikazani rezultati analize metodološke kvalitete, odnosno rizika od pristranosti i zabrinutosti za primjenjivost rezultata uključenih primarnih studija po domenama. Crvenim minusom označene su domene koji imaju „visok“, žutim upitnikom „nejasan“ a zelenim plusom „nizak“ rizik od pristranosti ili zabrinutosti za primjenjivost rezultata. Ukoliko je barem jedna domena ocijenjena nejasnim ili visokim rizikom od pristranosti, studija je definirana kao studija visokog rizika od pristranosti.



Privitak 6. Popis uključenih primarnih studija sustavnog pregleda koji je istraživao dijagnostičku točnost elastografskih metoda za utvrđivanje varikoziteta jednjaka (OV) i visokorizičnih varikoziteta jednjaka (HROV). Reference su navedene abecednim redom.

Ahmed Z, Dhanowar RK, Nath L, Ahmed S, Rahman S. Evaluation of Liver Shear Wave Elastography and Upper Gastrointestinal Endoscopic Findings in Patients of Chronic Liver Disease. <i>European Journal of Cardiovascular Medicine</i> 2025;15(6):345-53.
Ahsam S, Aslam M, Kalwar S, i sur. Utility and Comparative Efficacy of Lok Score, Splenic Stiffness, EVideo Score, and Liaoning Score in Predicting Esophageal Varices in the Pakistani Population. <i>Cureus</i> 2025;17(5):e85098.
Alam S, Moben AL, Alam AKMK. Prediction Of OesophagealVarices In Cirrhotic Patients By Measuring Liver Stiffness With Fibroscan. <i>BSMMU J</i> 2013;6(2):85-9.
Al-Hamoudi WK, Abdelrahman AA, Helmy A, i sur. The role of Fibroscan in predicting the presence of varices in patients with cirrhosis. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol</i> 2015;27(11):1307-12.
Ali FS, Bader N, Zuberi BF, Rasheed T. Are we missing varices by implementing Baveno-VI recommendation of not screening patients with Compensated Advanced Chronic Liver Disease? <i>Pak J Med Sci</i> 2022;38(1):1-8.
Arribas Anta J, García González M, Torres Guerrero ME, i sur. Prediction of the presence of esophageal varices using spleen stiffness measurement by transient elastography in cirrhotic patients. <i>Acta Gastroenterol Belg</i> 2018;81(4):496-501.
Armandi A, Sanavia T, Vanderschueren E, i sur. Accuracy of a dedicated 100 Hz vibration-controlled spleen stiffness measurement for the detection of esophageal varices in naïve patients with compensated advanced chronic liver disease: interim results from a multicentric cohort. <i>Digestive and Liver Disease</i> 2024;56:S66-7.
Arun P, Madhu D, George A, Devadas K, Shanid A. 2D-Shear Wave Elastography in Predicting Esophageal Varices in Patients with Compensated Liver Cirrhosis. <i>Journal of Clinical and Experimental Hepatology</i> 2022;12:S36.
Asfari MM, Khan F, Alomari M, Lopez R, Raheem SA, Zein NN. The Prediction of Esophageal Varices using Ultrasonic Transient Elastometry (Fibroscan). <i>Gastroenterology</i> 2018;154:S439.
Augustin S, Millán L, González A, i sur. Detection of early portal hypertension with routine data and liver stiffness in patients with asymptomatic liver disease: a prospective study. <i>J Hepatol</i> 2014;60(3):561-9.
Azouaoui M, i sur. Interest of the liver elastography in the detection and staging of esophageal varices in cirrhotic patients. <i>Hepatology international</i> 2013;S542.

Bala Lakshmoji D, Natarajan J, Sangilikalai T, Rathnasamy R, Udayasankar N, Rackimuthu S. Role of liver ARFI (acoustic radiation force impulse) to predict esophageal varices in chronic parenchymal liver disease. <i>Egypt J Radiol Nucl Med</i> 2025;56:128.
Balouch AW, Tareen K, Hyder A, i sur. Comparison of Different Non-invasive Indices in Predicting High-Risk Esophageal Varices in a Pakistani Population. <i>Cureus</i> 2025;17(3):e81507.
Bhardwaj A, Rungta S, Malakar S, Goel A, Srikanth K. Comparison of liver stiffness, splenic stiffness and novel hepato-splenic stiffness gradient ratio as a non-invasive predictor of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease. <i>Journal of Clinical and Experimental Hepatology</i> 2024;14:102055.
Bintintan A, Chira RI, Bintintan VV, i sur. Value of hepatic elastography and Doppler indexes for predictions of esophageal varices in liver cirrhosis. <i>Med Ultrason</i> 2015;17(1):5-11.
Bota S, Sporea I, Sirlu R, i sur. Can ARFI elastography predict the presence of significant esophageal varices in newly diagnosed cirrhotic patients? <i>Ann Hepatol</i> 2012;11(4):519-25.
Bota S, Purevsambuu T, Reiberger T, i sur. The value of different non-invasive tests for predicting the presence of clinically significant portal hypertension and esophageal varices in cirrhotic patients. <i>Journal of Hepatology</i> 2015;62:S200.
Burbano SR, Aldeán J, Herdoíza X, i sur. Spleen elastography as a predictor of esophageal varices [Elastografía Esplénica como predictor de várices esofágicas]. <i>Federación Ecuatoriana de Radiología e Imagen</i> 2018;11.
Bureau C, Metivier S, Peron JM, i sur. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2008;27(12):1261-8.
Calvaruso V, Bronte F, Conte E, Simone F, Craxi A, Di Marco V. Modified spleen stiffness measurement by transient elastography is associated with presence of large oesophageal varices in patients with compensated hepatitis C virus cirrhosis. <i>J Viral Hepat</i> 2013;20(12):867-74.
Campoverde-Cueva C, Celedonio-Campos W, Campos-Salazar B, Zambrano Huaila R, Vizcarra-Zevallos KA, Garavito-Rentería J. Baveno VII Criteria for the Exclusion of Esophageal Varices in a Peruvian Population: Cross-Sectional Study. <i>Revista. colomb. Gastroenterol</i> 2024;39(2):158-65.
Castéra L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, i sur. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. <i>J Hepatol</i> 2009;50(1):59-68.
Chen YP, Zhang Q, Dai L, i sur. Is transient elastography valuable for high-risk esophageal varices prediction in patients with hepatitis-B-related cirrhosis? <i>J Gastroenterol Hepatol</i> 2012;27(3):533-9.
Cho YS, Lim S, Kim Y, Lee MH, Choi SY, Lee JE. Spleen stiffness-spleen size-to-platelet ratio risk score as noninvasive predictors of esophageal varices in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. <i>Medicine (Baltimore)</i> 2022;101(21):e29389.

Colecchia A, Montrone L, Scaioli E, i sur. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. <i>Gastroenterology</i> 2012;143(3):646-54.
Colecchia A, Ravaioli F, Marasco G, i sur. A combined model based on spleen stiffness measurement and Baveno VI criteria to rule out high-risk varices in advanced chronic liver disease. <i>J Hepatol</i> 2018;69(2):308-17.
Darweesh SK, Yosry A, Salah M, i sur. Acoustic radiation forced impulse-based splenic prediction model using data mining for the noninvasive prediction of esophageal varices in hepatitis C virus advanced fibrosis. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol</i> 2019;31(12):1533-9.
de Silva AP, Niriella MA, Nishad N, i sur. Splenic Stiffness Measurement Combined With Liver Stiffness Measurement Compared With Baveno VII Criteria in Predicting the Presence of Oesophageal and Gastric Varices in Patients With Compensated Advanced Liver Cell Disease (cALCD). <i>Cureus</i> 2024;16(8):e65954.
Diallo AT, Allah-Kouadio E, Diallo MS, i sur. Evaluation Of Fibroscan® In The Prediction Of Esophageal Varices In Cirrhotic Patients Followed At Cocody'shospital. <i>Mali Med</i> 2024;39(1):11-6.
Dong B, He R, Ju S, i sur. Fibrosis-4plus score: a novel machine learning-based tool for screening high-risk varices in compensated cirrhosis (CHESS2004): an international multicenter study. <i>Clin Mol Hepatol</i> 2025;31(3):881-98.
Elfayoumy M, i sur. Liver and splenic stiffness measurement for riskstratification of portal hypertension. <i>Hepatology (Baltimore, Md.)</i> 2021;74:1255-6.
Fofiu R, i sur. Comparasion between the performance of point shear wave elastography and 2d-shear wave elastography for the noninvasive prediction of portal hipertension. <i>Journal of gastrointestinal and liver diseases</i> 2019;28:95-6.
Fofiu R, Bende F, Lupuşoru R, Roxana Şirli, Popescu A, Sporea I. Spleen Stiffness for Predicting Varices Needing Treatment: Comparison between Two Different Elastography Techniques (Point vs. 2D-SWE). <i>Can J Gastroenterol Hepatol</i> 2021;2021:6622726.
Fofiu R, Bende F, Popescu A, Şirli R, Miuşescu B, Sporea I. Assessing Baveno VI Criteria Using Liver Stiffness Measured with a 2D-Shear Wave Elastography Technique. <i>Diagnostics (Basel)</i> 2021;11(5):737.
Fofiu R, Bende F, Popescu A, i sur. Spleen and Liver Stiffness for Predicting High-Risk Varices in Patients with Compensated Liver Cirrhosis. <i>Ultrasound Med Biol</i> 2021;47(1):76-83.
Foncea C, Popescu AS, Lupusoru R, i sur. Ultrasound-based elastography methods for predicting the presence of esophageal varices in patients with alcoholic liver cirrhosis. <i>Ultrasound in Medicine & Biology</i> 2019;45:S114-5.

Fraquelli M, Giunta M, Pozzi R, i sur. Feasibility and reproducibility of spleen transient elastography and its role in combination with liver transient elastography for predicting the severity of chronic viral hepatitis. <i>J Viral Hepat</i> 2014;21(2):90-8.
Galizzi HO, Couto CA, Taranto DOL, Araújo SIO, Vilela EG. Accuracy of non-invasive methods/models for predicting esophageal varices in patients with compensated advanced chronic liver disease secondary to nonalcoholic fatty liver disease. <i>Ann Hepatol</i> 2021;20:100229.
Garcovich M, Di Stasio E, Zocco MA, i sur. Assessing Baveno VI criteria with liver stiffness measured using a new point-shear wave elastography technique (BAVElastPQ study). <i>Liver Int</i> 2020;40(8):1952-60.
Gil ML, i sur. Comparison of vibration-controlled transient elastography (VCTE) with aspartate aminotransferase-to-platelet ratio Index (APRI) and platelet count for Identification of esophageal varices in patients with cirrhosis. <i>Journal of Hepatology</i> 2017;66:S725.
Giuffrè M, Macor D, Masutti F, i sur. Spleen Stiffness Probability Index (SSPI): A simple and accurate method to detect esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. <i>Ann Hepatol</i> 2020;19(1):53-61.
Giuffrè M, Visintin A, Abazia C, Masutti F, Croce SL. Performance of spleen stiffness measured by point-shear wave elastography in esophageal varices screening. <i>Journal of Hepatology</i> 2022;77:S626-7.
Goldis A, i sur. FibroScan as a predictive tool for esophageal varices and variceal bleeding. <i>Hepatology International</i> 2020;260.
Grgurevic I, Madir A, Trkulja V, i sur. Assessment of clinically significant portal hypertension by two-dimensional shear wave elastography. <i>Eur J Clin Invest</i> 2022;52(6):e13750.
Guo YL, Lu XL, Cheng Y, i sur. Combination measurement of liver and spleen stiffness with portal vein width to evaluate risk of bleeding in esophageal and gastric varices patients. <i>Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi</i> 2016;24(1):56-61.
Gupta V, Rajender A, Bansal N, i sur. Role of spleen stiffness as a predictor for severity of oesophageal varices in Liver cirrhosis patients in an Indian tertiary care centre. <i>Journal of Pharmaceutical Negative Results</i> 2022;13(10):898-905.
Hajiani E, Parsi A, Seyedian S, Latifi M, Kootenaei NH, Rezaei MJ. Prediction of esophageal varices by spleen stiffness in patients with cirrhosis. <i>Obesity Medicine</i> 2020;19:100261.
Hassan EM, Omran DA, El Beshlawey ML, Abdo M, El Askary A. Can transient elastography, Fib-4, Forns Index, and Lok Score predict esophageal varices in HCV-related cirrhotic patients? <i>Gastroenterol Hepatol</i> 2014;37(2):58-65.
Heilani MW, Bolender M, Mücke VT, i sur. Two-Dimensional and Point Shear-Wave Elastography to Predict Esophageal Varices and Clinically Significant Portal Hypertension in Patients with Chronic Liver Disease. <i>J Clin Med</i> 2024;13(24):7719.

Hirooka M, Koizumi Y, Nakamura Y, i sur. Spleen stiffness in patients with chronic liver disease evaluated by 2-D shear wave elastography with ultrasound multiparametric imaging. <i>Hepatol Res</i> 2023;53(2):93-103.
Hoffman DH, Ayoola A, Nickel D, i sur. MR elastography, T1 and T2 relaxometry of liver: role in noninvasive assessment of liver function and portal hypertension. <i>Abdom Radiol (NY)</i> 2020;45(9):2680-7.
Hristov B, Andonov V, Doykov D, i sur. Evaluation of Liver Stiffness Measurement by Means of 2D-SWE for the Diagnosis of Esophageal Varices. <i>Diagnostics (Basel)</i> 2023;13(3):356.
Hu Z, Li Y, Li C, i sur. Using Ultrasonic Transient Elastometry (FibroScan) to Predict Esophageal Varices in Patients with Viral Liver Cirrhosis. <i>Ultrasound Med Biol</i> 2015;41(6):1530-7.
Jain AK, Bundiwal AK, Jain S, Agrawal P, Jain D, Sircar S. Evaluation of liver and splenic stiffness by acoustic radiation force impulse for assessment of esophageal varices. <i>Indian J Gastroenterol</i> 2025;44(2):163-70.
Jain HP, Panigrahi MKK, Anirvan P, i sur. Comparison of splenic stiffness measurement by transient elastography using 100Hz probe with Baveno consensus criteria to predict high risk esophageal varices in chronic liver disease. <i>Hepatology (Baltimore, Md.)</i> 2023;S1438.
Janardhanan S, Gnanaroop K, Palniappan A, Thangaraj M, James A, Ardhanari R. Liver stiffness shear wave elastography (LS-SWE) and doppler parameters as predictor esophageal varices (EV) in compensated cirrhotics in a tertiary care hospital in South India. <i>Journal of Clinical and Experimental Hepatology</i> 2022;12:S27.
Joseph RC, Devadas K, Varghese J, i sur. Validation of Spleen Shear Wave Elastography for the Screening of High-risk Varices in Patients with Compensated Advanced Chronic Liver Disease. <i>J Assoc Physicians India</i> 2022;70(11):11-2.
Kang SH, Baik SK, Kim MY. Application of Baveno Criteria and Modified Baveno Criteria with Shear-wave Elastography in Compensated Advanced Chronic Liver Disease. <i>J Korean Med Sci</i> 2020;35(30):e249.
Kazemi F, Kettaneh A, N'kontchou G, i sur. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. <i>J Hepatol</i> 2006;45(2):230-5.
Khawaja MA, Kareem H, Sasidharan M, Ks M, Nair AK, Daphle AA. 2D-SWE of liver in predicting esophageal varices in patients with liver cirrhosis. <i>Journal of Clinical and Experimental Hepatology</i> 2022;12:S21.
Kim HY, Jin EH, Kim W, i sur. The Role of Spleen Stiffness in Determining the Severity and Bleeding Risk of Esophageal Varices in Cirrhotic Patients. <i>Medicine (Baltimore)</i> 2015;94(24):e1031.
Kim TY, Kim TY, Kim Y, Lim S, Jeong WK, Sohn JH. Diagnostic Performance of Shear Wave Elastography for Predicting Esophageal Varices in Patients With Compensated Liver Cirrhosis. <i>J Ultrasound Med</i> 2016;35(7):1373-81.

Kuroda H, Abe T, Kamiyama N, i sur. Novel subharmonic-aided pressure estimation for identifying high-risk esophagogastric varices. <i>J Gastroenterol</i> 2025;60(2):187-96.
Kwape L, Gabriel S, Abdelsalem A, i sur. Evaluation of Noninvasive Tools for Predicting Esophageal Varices in Patients With Cirrhosis at Tygerberg Hospital, Cape Town. <i>Int J Hepatol</i> 2024;2024:9952610.
Lee SH, Eun JR, Lee HJ, i sur. The usefulness of transient elastography (Fibroscan®) for predicting esophageal varices and esophageal variceal hemorrhage in patients with chronic liver diseases. <i>Korean J Med</i> 2008;74(5):491-9.
Li F, Yan T, Shao Q, i sur. Clinical study of FibroScan efficiency for diagnosing size of oesophageal varices in liver cirrhosis patients. <i>Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi</i> 2014;22(8):600-3.
Liu J, Xu H, Liu W, i sur. Spleen stiffness determined by spleen-dedicated device accurately predicted esophageal varices in cirrhosis patients. <i>Ther Adv Chronic Dis</i> 2023;14:20406223231206223.
Llop E, Lopez M, de la Revilla J, i sur. Validation of noninvasive methods to predict the presence of gastroesophageal varices in a cohort of patients with compensated advanced chronic liver disease. <i>J Gastroenterol Hepatol</i> 2017;32(11):1867-72.
Ma JL, He LL, Jiang Y, i sur. New model predicting gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in patients with chronic liver disease. <i>Ann Hepatol</i> 2020;19(3):287-94.
Madir A, Lucijanic M, Brnic D, i sur. Diagnostic performance of spleen stiffness measurements with two-dimensional shear-wave elastography by supersonic imagine for esophageal varices in patients with compensated advanced chronic liver disease. <i>Ultrasound in Medicine & Biology</i> 2022;48:S28-9.
Madir A, Barisic Jaman M, Milosevic M, Dinjar Kujundžić P, Grgurevic I. Improved Applicability and Diagnostic Accuracy of the Novel Spleen-Dedicated Transient Elastography Device for High-Risk Esophageal Varices. <i>Diagnostics (Basel)</i> 2024;14(7):743.
Matsui N, Imajo K, Yoneda M, i sur. Magnetic resonance elastography increases usefulness and safety of non-invasive screening for esophageal varices. <i>J Gastroenterol Hepatol</i> 2018;33(12):2022-8.
Matsui T, Nagai H, Watanabe G, i sur. Usefulness of virtual touch tissue quantification for predicting the presence of esophageal varices in patients with liver cirrhosis. <i>JGH Open</i> 2021;5(6):695-704.
Maurice JB, Brodtkin E, Arnold F, i sur. Validation of the Baveno VI criteria to identify low risk cirrhotic patients not requiring endoscopic surveillance for varices. <i>J Hepatol</i> 2016;65(5):899-905.
Mensi A, Medhioub A, Trad N, Bel Haj Mabrouk E, Said Y, Debbeche R. Diagnosis of esophageal varices: Correlation between non-invasive tests and digestive endoscopy. <i>Tunis Med</i> 2024;102(10):635-40.

<p>Merchante N, Saroli Palumbo C, Mazzola G, i sur. Prediction of Esophageal Varices by Liver Stiffness and Platelets in Persons With Human Immunodeficiency Virus Infection and Compensated Advanced Chronic Liver Disease. <i>Clin Infect Dis</i> 2020;71(11):2810-7.</p>
<p>Mirza NM, Akram A, Sheikh F, Koss K. Non invasive prediction of oesophageal varices based on transient elastography liver stiffness measurement. <i>Gut</i> 2015;64:A261.</p>
<p>Mnif L, Hachicha S, Abid F, i sur. Role of splenic and hepatic stiffness in predicting esophageal varices. <i>Tunis Med</i> 2021;99(5):544-51.</p>
<p>Morisaka H, Motosugi U, Ichikawa S, Sano K, Ichikawa T, Enomoto N. Association of splenic MR elastographic findings with gastroesophageal varices in patients with chronic liver disease. <i>J Magn Reson Imaging</i> 2015;41(1):117-24.</p>
<p>Muñoz-Codoceo C, Amo M, Martín A, i sur. Diagnostic accuracy of liver and spleen stiffness measured by fibroscan® in the prediction of esophageal varices in HCV-related cirrhosis patients treated with oral antivirals. <i>Gastroenterol Hepatol</i> 2021;44(4):269-76.</p>
<p>Nababan SHH, Aprilicia G, Akbar P, i sur. Validation of Spleen Stiffness Measurement for Screening of High-risk Esophageal Varices Among Cirrhotic Patients in Indonesia: A Single-Center Cross-sectional Study. <i>Acta Med Indones</i> 2024;56(3):276-81.</p>
<p>Namikawa S, Nosaka T, Matsuda H, i sur. High correlation of hepatic shear wave velocity with esophageal varices complication rate in patients with chronic liver diseases. <i>BMC Gastroenterol</i> 2023;23(1):169.</p>
<p>Olteanu VA, Sfarti CV, Balan GG, i sur. The Role of Shear-Wave Elastography of the Spleen in Ruling out the Presence of High-Risk Varices in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). <i>Appl. Sci.</i> 2023;13(9):5764.</p>
<p>Paocharern P, Sethasine S. Correlation of spleen stiffness by transient elastography with parameters of indicated portal hypertension and the presence of esophageal varices. <i>J Med Assoc Thai</i> 2018;101:112-8.</p>
<p>Pár G, Trosits A, Pakodi F, i sur. Transient elastography as a predictor of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis [Tranziens elasztográfia mint a nyelőcső-varicositas prediktora májcirrhosisban szenvedő betegekben]. <i>Orv Hetil</i> 2014;155(7):270-6.</p>
<p>Park Y, Kim SU, Park SY, i sur. A novel model to predict esophageal varices in patients with compensated cirrhosis using acoustic radiation force impulse elastography. <i>PLoS One</i> 2015;10(3):e0121009.</p>
<p>Park J, Kwon H, Cho J, i sur. Is the spleen stiffness value acquired using acoustic radiation force impulse (ARFI) technology predictive of the presence of esophageal varices in patients with cirrhosis of various etiologies? <i>Med Ultrason</i> 2016;18(1):11-7.</p>

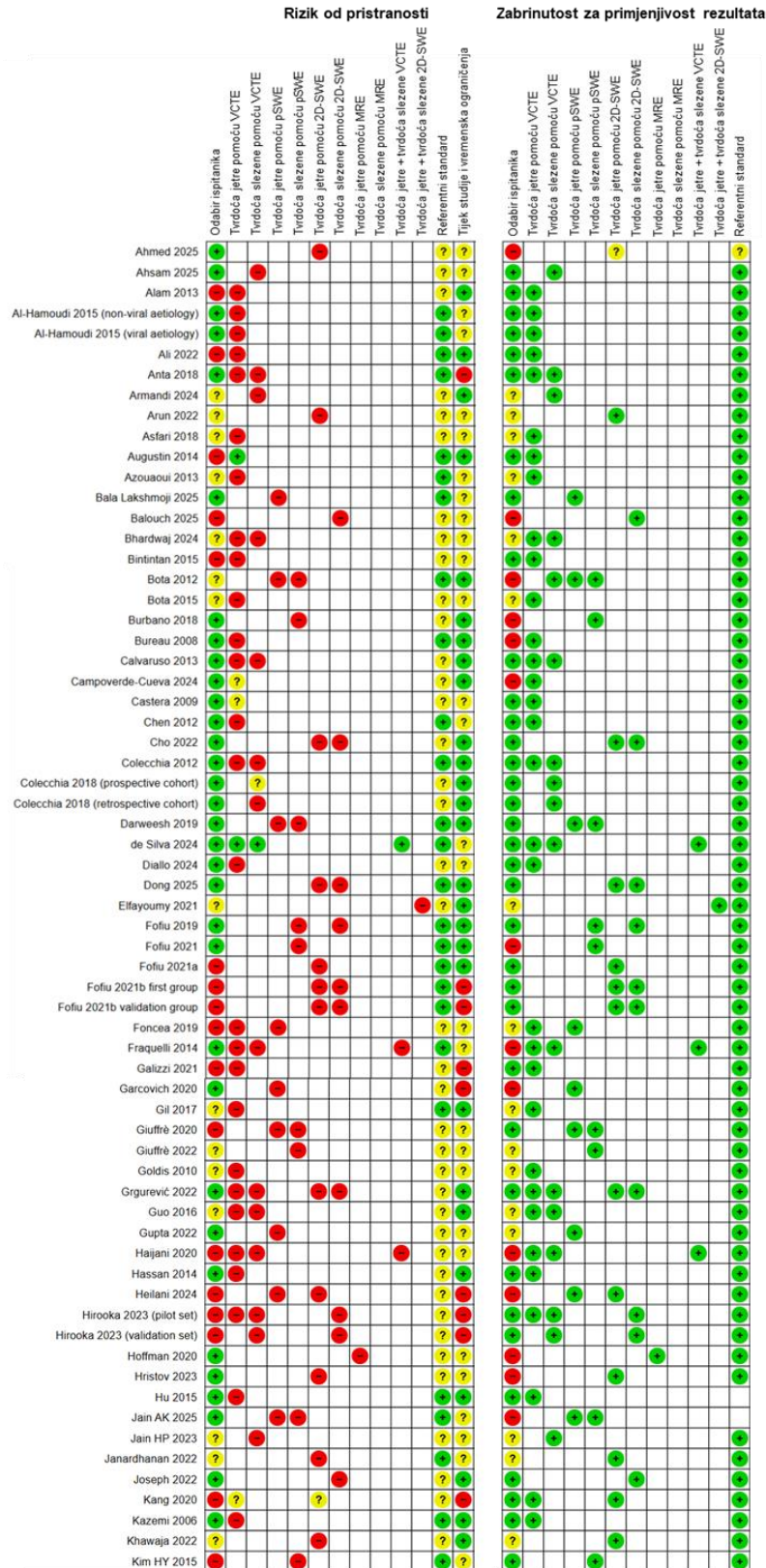
Pastrovic F, Madir A, Podrug K, i sur. Use of biochemical parameters for non-invasive screening of oesophageal varices in comparison to elastography-based approach in patients with compensated advanced chronic liver disease. <i>Biochem Med (Zagreb)</i> 2022;32(2):020712.
Patil CS, Venkat Eswaran AR, Soloman RK, Mohd KS, Kini RK, Vizhi MA. Value of transient elastography for the prediction of variceal bleeding in patients with cirrhosis. <i>Journal of Clinical and Experimental Hepatology</i> 2018;8:S76.
Pawar A, Murugan N, Hariharan MB, Parikh P. Use of vibration controlled transient elastography (fibroscan) with or without platelet count to predict presence of large oesophageal varices. <i>Journal of Clinical and Experimental Hepatology</i> 2018;8:S101-2.
Peagu R, Săraru R, Necula A, Moldoveanu A, Petrișor A, Fierbințeanu-Braticevici C. The role of spleen stiffness using ARFI in predicting esophageal varices in patients with Hepatitis B and C virus-related cirrhosis. <i>Rom J Intern Med</i> 2019;57(4):334-40.
Petzold G, Tsaknakis B, Bremer SCB, i sur. Evaluation of liver stiffness by 2D-SWE in combination with non-invasive parameters as predictors for esophageal varices in patients with advanced chronic liver disease. <i>Scand J Gastroenterol</i> 2019;54(3):342-9.
Pineda JA, Recio E, Camacho A, i sur; Grupo Andaluz de Hepatitis Virica (HEPAVIR) de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI). Liver stiffness as a predictor of esophageal varices requiring therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with cirrhosis. <i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> 2009;51(4):445-9.
Prakash JH, Anirvan P, Gupta S, i sur. Diagnostic Accuracy of Spleen-Dedicated 100 Hz Transient Elastography to Predict High-Risk Esophageal Varices. <i>Am J Gastroenterol</i> 2025. [DOI: 10.14309/ajg.0000000000003741]
Pritchett S, Cardenas A, Manning D, Curry M, Afdhal NH. The optimal cut-off for predicting large oesophageal varices using transient elastography is disease specific. <i>J Viral Hepat</i> 2011;18(4):75-80.
Procopet B, Cristea VM, Robic MA, i sur. Serum tests, liver stiffness and artificial neural networks for diagnosing cirrhosis and portal hypertension. <i>Dig Liver Dis</i> 2015;47(5):411-6.
Ronot M, Lambert S, Elkrief L, i sur. Assessment of portal hypertension and high-risk oesophageal varices with liver and spleen three-dimensional multifrequency MR elastography in liver cirrhosis. <i>Eur Radiol</i> 2014;24(6):1394-402.
Rossow B, Ghabril M, Chalasani N, Vuppalanchi R. Vibration-Controlled Transient Elastography (VCTE) Is Superior to Aspartate Aminotransferase-to-platelet Ratio Index (APRI) and Platelet Count for Identification of Esophageal Varices in Patients with Cirrhosis. <i>The American Journal of Gastroenterology</i> 2016;111:S392.
Roy A, Verma N, Jajodia S, i sur. Magnetic resonance elastography (MRE) outperforms acoustic force radiation impulse (ARFI) in predicting oesophageal varices in obese NAFLD cirrhosis. <i>Abdom Radiol (NY)</i> 2024;49(9):3088-95.

<p>Saad Y, Said M, Idris MO, Rabee A, Zakaria S Liver stiffness measurement by fibroscan predicts the presence and size of esophageal varices in egyptian patients with HCV related liver cirrhosis. Liver stiffness measurement by fibroscan predicts the presence and size of esophageal varices in egyptian patients with HCV related liver cirrhosis. <i>J Clin Diagn Res</i> 2013;7(10):2253-7.</p>
<p>Salzl P, Reiberger T, Ferlitsch M, i sur. Evaluation of portal hypertension and varices by acoustic radiation force impulse imaging of the liver compared to transient elastography and AST to platelet ratio index. <i>Ultraschall Med</i> 2014;35(6):528-33.</p>
<p>Sarmah RK, Kelkar A, Chetri K, Agarwala M, Agarwala R. A study on Fibroscan as non-invasive marker to predict varices in cirrhosis of liver. <i>Journal of Clinical and Experimental Hepatology</i> 2024;14:102337.</p>
<p>Sharma P, Kirnake V, Tyagi P, i sur. Spleen stiffness in patients with cirrhosis in predicting esophageal varices. <i>Am J Gastroenterol</i> 2013;108(7):1101-7.</p>
<p>Shibata S, Umemura T, Yamazaki T, i sur. Liver stiffness-spleen size-to-platelet ratio risk score identifies esophageal varices in Japanese patients with chronic hepatitis C. <i>Hepatol Res</i> 2016;46(9):884-9.</p>
<p>Shin SU, Lee JM, Yu MH, i sur. Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis: usefulness of three-dimensional MR elastography with echo-planar imaging technique. <i>Radiology</i> 2014;272(1):143-53.</p>
<p>Sindhu N, Koteswar P, Shetty S. Point Shear Wave Elastography of the Spleen in Predicting the Presence of Esophageal Varices in Cirrhosis: Liver Stiffness vs. Spleen Stiffness. <i>Journal of Diagnostic Medical Sonography</i> 2020;36(2):95-101.</p>
<p>Siu W, i sur. Validation of baveno VI recommendations on avoidance of screening endoscopy in low-risk cirrhotic patients. <i>Gut</i> 2017;66:163.</p>
<p>Sousa M, Fernandes S, Proença L, i sur. The Baveno VI criteria for predicting esophageal varices: validation in real life practice. <i>Rev Esp Enferm Dig</i> 2017;109(10):704-7.</p>
<p>Sporea I, Rațiu I, Sirli R, Popescu A, Bota S. Value of transient elastography for the prediction of variceal bleeding. <i>World J Gastroenterol</i> 2011;17(17):2206-10.</p>
<p>Sporea I, Rațiu I, Bota S, Șirli R, Jurchiș A. Are different cut-off values of liver stiffness assessed by transient elastography according to the etiology of liver cirrhosis for predicting significant esophageal varices? <i>Med Ultrason</i> 2013;15(2):111-5.</p>
<p>Stefanescu H, Grigorescu M, Lupsor M, i sur. A new and simple algorithm for the noninvasive assessment of esophageal varices in cirrhotic patients using serum fibrosis markers and transient elastography. <i>J Gastrointestin Liver Dis</i> 2011;20(1):57-64.</p>
<p>Stefanescu H, Procopet B, Platon-Lupsor M, Bureau C. Is there any place for spleen stiffness measurement in portal hypertension? <i>Am J Gastroenterol</i> 2013;108(10):1660-1.</p>

Stefanescu H, Radu C, Procopet B, i sur. Non-invasive ménage à trois for the prediction of high-risk varices: stepwise algorithm using lok score, liver and spleen stiffness. <i>Liver Int</i> 2015;35(2):317-25.
Stefanescu H, Marasco G, Calès P, i sur. A novel spleen-dedicated stiffness measurement by FibroScan® improves the screening of high-risk oesophageal varices. <i>Liver Int</i> 2020;40(1):175-85.
Suttitossatam N, Chirapongsathorn S, Yongwatana K. A Sequential Combination of Baveno VI Criteria With Spleen Stiffness Measurement Improves the Screening of High-Risk Esophageal Varices in Compensated Advanced Chronic Liver Disease. <i>JGH Open</i> 2025;9(8):e70252.
Tag-Adeen M, Alsenbesy M, Ghweil AA, i sur. Liver stiffness measurement and spleen diameter as predictors for the presence of esophageal varices in chronic hepatitis C patients. <i>Medicine (Baltimore)</i> 2017;96(46):e8621.
Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y, i sur. Portal Hypertension in Patients with Liver Cirrhosis: Diagnostic Accuracy of Spleen Stiffness. <i>Radiology</i> 2016;279(2):609-19.
Urak C, Bota S, Razpotnik M, Hucke F, Peck-Radosavljevic M. Value of Hitachi Shear Wave Elastography (SWE) to rule-in and rule-out the presence of esophageal varices in patients with compensated advanced liver disease. <i>Z Gastroenterol</i> 2021;59:e355.
Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, i sur. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. <i>Hepatology</i> 2007;45(5):1290-7.
Wang H, Wen B, Chang X, i sur. Baveno VI criteria and spleen stiffness measurement rule out high-risk varices in virally suppressed HBV-related cirrhosis. <i>J Hepatol</i> 2021;74(3):584-92.
Wang H, Xi R, Song J, i sur. Combined model with acoustic radiation force impulse to rule out high-risk varices in HBV-related cirrhosis with viral suppression. <i>Dig Liver Dis</i> 2023;55(8):1062-71.
Wang J, Tan S, Zheng R, Ke B, Wu B, Wu M. Noninvasive prediction of high-risk esophageal varices by spleen and liver stiffness measurements using sound touch elastography. <i>Liver Research</i> 2025;9(3):231-8.
Wang JH, Chuah SK, Lu SN, i sur. Transient elastography and simple blood markers in the diagnosis of esophageal varices for compensated patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. <i>J Gastroenterol Hepatol</i> 2012;27(7):1213-8.
Wang L, He R, Zhao L, i sur. Deep Learning-Based Prediction of High-Risk Gastroesophageal Varices Using Two-Dimensional Shear Wave Elastography. <i>Portal Hypertension & Cirrhosis</i> 2025;4:141-56.
Williams EE, Mladenovic A, Ranginani D, i sur. Role of Spleen Stiffness Measurement in the Evaluation of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. <i>Dig Dis Sci</i> 2024;69(4):1444-53.
Xie X, Feng Y, Lyu Z, i sur. The Combination of Shear Wave Elastography and Platelet Counts Can Effectively Predict High-Risk Varices in Patients with Hepatitis B-Related Cirrhosis. <i>Biomed Res Int.</i> 20216635963.

Yoo HW, Kim YS, Kim SG, i sur. Usefulness of noninvasive methods including assessment of liver stiffness by 2-dimensional shear wave elastography for predicting esophageal varices. <i>Dig Liver Dis</i> 2019;51(12):1706-12.
Sun HY, Lee JM, Han JK, Choi BI. Usefulness of MR elastography for predicting esophageal varices in cirrhotic patients. <i>J Magn Reson Imaging</i> 2014;39(3):559-66.
Zaki M, Hazem M, Elsamman M. Shear wave elastography in assessment of liver stiffness and prediction of gastro-esophageal varices in patients with liver cirrhosis. <i>Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine</i> 2019;50:16.
Zhang F, Zhou Y, Li X, i sur. Spleen Thickness Plus Platelets Can Effectively and Safely Screen for High-Risk Varices in Cirrhosis Patients. <i>Diagnostics (Basel)</i> 2023;13(20):3164.
Zhang Z, Zhou H, Duan K, i sur. Combining Spleen Diameter and the Baveno VI Criteria Assessed by 2-Dimensional Shear Wave Elastography to Rule Out High-Risk Varices. <i>Ultrasound Q</i> 2024;40(2):104-10.
Zhao W, Liu C, Zhang L, Chong J, Yu N. Application of shear wave elastography as a diagnostic method for esophageal varices. <i>Ann Palliat Med</i> 2021;10(2):1342-50.
Zhou H, Long J, Hu H, Tian CY, Lin SD. Liver stiffness and serum markers for excluding high-risk varices in patients who do not meet Baveno VI criteria. <i>World J Gastroenterol</i> 2019;25(35):5323-33.
Zhu Q, Wang W, Zhao J, i sur. Transient Elastography Identifies the Risk of Esophageal Varices and Bleeding in Patients With Hepatitis B Virus-Related Liver Cirrhosis. <i>Ultrasound Q</i> 2018;34(3):141-7.

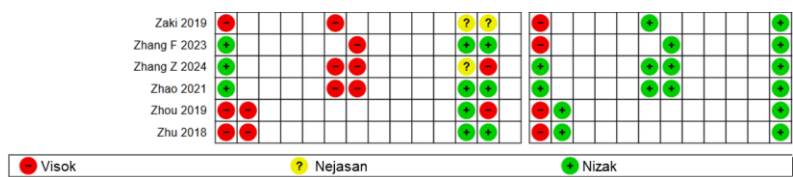
Privitak 7. Rezultati QUADAS-2 analize sustavnog pregleda koji je istraživao dijagnostičku točnost elastografskih metoda za utvrđivanje varikoziteta jednjaka (OV) i visokorizičnih varikoziteta jednjaka (HROV). Na slici su prikazani rezultati analize metodološke kvalitete, odnosno rizika od pristranosti i zabrinutosti za primjenjivost rezultata uključenih primarnih studija po domenama. Crvenim minusom označene su domene koji imaju „visok“, žutim upitnikom „nejasan“ a zelenim plusom „nizak“ rizik od pristranosti ili zabrinutosti za primjenjivost rezultata.



Nastavak Privitak 7.



Nastavak Privitak 7.



12. ŽIVOTOPIS

Osobne informacije:

Ime i prezime: Luka Vranić

Datum rođenja: 28.09.1993.

Adresa: Andrije Peruča 2a, 51000 Rijeka

Mobitel: +385989573348

E-pošta: luka-vranic@hotmail.com

luka.vranic@uniri.hr

Radno iskustvo:

- listopad 2018 – ožujak 2019: Liječnik na pripravničkom stažu u KBC Rijeka
- travanj 2019 – travanj 2025: Liječnik na specijalizaciji iz gastroenterologije u KBC Rijeka
- travanj 2019 nadalje: Asistent na Katedri za internu medicinu na Medicinskom fakultetu u Rijeci
- veljača 2025 nadalje: Specijalist gastroenterologije u KBC Rijeka

Obrazovanje i osposobljavanje

- 2008-2012 - Prva sušačka hrvatska gimnazija u Rijeci
- 2012–2018 - Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka, Hrvatska
- lipanj 2020 nadalje - Poslijediplomski sveučilišni doktorski studij “Doktorska škola iz znanstvenog područja biomedicina i zdravstvo”, studijski program “Klinička medicina”
- rujanj 2023 - UEG „*Clinical Visiting Fellowship*“ pri Sveučilištu u Bolonji, bolnica Sant’Orsola Malpighi, Zavod za gastroenterologiju
- rujanj 2024 - položen Europski specijalistički ispit iz gastroenterologije i hepatologije, stečena titula „*Fellow of European Board of Gastroenterology and Hepatology*“
- veljača 2025 – položen praktični specijalistički ispit iz gastroenterologije u KBC Rijeka, stečena titula specijalista gastroenterologije

Znanstveni radovi

- **Vranić L**, Nadarević T, Štimac D, Fraquelli M, Manzotti C, Casazza G, et al. Liver and spleen stiffness as assessed by vibration-controlled transient elastography for diagnosing clinically significant portal hypertension in comparison with other elastography-based techniques in adults with chronic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2026 Jan 7;1(1):CD015415.

- Babarović E, Marijić B, **Vranić L**, Ban J, Valković T, Hadžisejdić I. A Comparison of Bone Marrow Morphology and Peripheral Blood Findings in Low and High Level JAK2 V617F Allele Burden. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13:2086.
- Belančić A, **Vranić L**, Vuksan I, Fučkar Čupić D, Kovač D. Review of gastrointestinal stromal tumors and contribution of DOG1 immunohistochemical marker in diagnostics: A single tertiary center experience. *Medicina Fluminensis* 2017;1:78-84.
- Hadžisejdić I, Babarović E, **Vranić L**, Duletić Načinović A, Lučin K, Krašević M, et al. Unusual presentation of plasmablastic lymphoma involving ovarian mature cystic teratoma: a case report. *Diagn Pathol*. 2017;29:12:83.
- **Vranić L**, Nadarević T, Štimac D. Probe-Based Confocal Laser Endomicroscopy and Barrett's Esophagus: Just a Scientific Toy or Significant Improvement in Diagnosis? *Dig Dis*. 2022;40(1):97-105.
- **Vranić L**, Radovan A, Poropat G, Mikolašević I, Milić S. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and COVID-19-Two Pandemics Hitting at the Same Time. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Oct 3;57(10):1057.
- Mikolasevic I, Poropat G, Filipec Kanizaj T, Skenderevic N, Zelic M, Matasin M, **Vranic L**, et al. Association between Gastroesophageal Reflux Disease and Elastographic Parameters of Liver Steatosis and Fibrosis: Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurements. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Feb 23;2021:6670065.
- Ivaniš N, Tomas V, **Vranić L**, Lovasić F, Ivaniš V, Žulj M, et al. Inflammatory Fibroid Polyp of the Small Intestine: A Case Report and Systematic Literature Review. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2020 Sep 9;29(3):455-460.
- Brandimarte G, Bafutto M, Kruis W, Scarpignato C, Mearin F, Barbara G, Štimac D, **Vranić L**, et al. Hot Topics in Medical Treatment of Diverticular Disease: Evidence Pro and Cons. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2019;28:23-29.
- **Vranić L**, Mikolašević I, Milić S. Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? *Medicina (Kaunas)*. 2019;55:541.
- Belančić A, **Vranić L**, Ševeljević I, Hadžisejdić I, Duletić Načinović A, Jonjić N. Antiphospholipid antibodies associated with nodal marginal zone lymphoma and its progression to diffuse large B-cell lymphoma - a case report. *Pathol Res Pract*. 2019;215:222-228.