

Giá trị của nồng độ NH₃, tiểu cầu trong dự báo giãn, vỡ tĩnh mạch thực quản ở bệnh nhân xơ gan

The predictive value of blood ammonia and platelet levels for esophageal varices and the variceal bleeding in liver cirrhosis

THÁI DOÃN KỲ, KHỔNG THỊ CHIẾN

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Abstract

Background/Aims: The development of esophageal varices (EV) and resultant bleeding is the most critical complication of portal hypertension. Upper gastrointestinal endoscopy is the gold standard for the diagnosis of EV. To find a non-invasive method for the diagnosis of EV and to predict the bleeding risk is appealing and would decrease the cost and discomfort of upper endoscopy. The aim of our study was to evaluate blood ammonia and platelet levels as predictors of EV and EV bleeding in patients with liver cirrhosis. **Materials and Methods:** This was a cross-sectional study in which 187 patients were examined for endoscopy and measurement of blood ammonia and platelet levels at the 108 Military Central Hospital. **Results:** In the study, 61% of the 187 patients had large EV, while 39% had small or no EV. Serum ammonia and platelet levels were found to predict large EV with area under the receiver operating characteristic (AUROC) curves of 0.86 and 0.81, respectively, using cut-off values of 66.5 $\mu\text{mol/L}$ and 105.5 G/L. The ammonia/platelet ratio was associated with the presence of large esophageal varices, with a cut-off value of 0.6 having 88.9% specificity. Moreover, a cut-off value of 73.6 $\mu\text{mol/L}$ for blood ammonia levels could predict EV bleeding with a sensitivity of 76% and specificity of 70%. **Conclusion:** Our study indicates that serum ammonia levels can accurately predict the presence and size of EV in patients with liver cirrhosis with high sensitivity and specificity. Additionally, blood ammonia levels may be clinically useful as they correlate with and are independent predictors for esophageal variceal bleeding.

Key words: Cirrhosis, ammonia, esophageal varice.

Tóm tắt

Tổng quan và mục tiêu nghiên cứu: Sự phát triển, hình thành các búi giãn tĩnh mạch thực quản và nguy cơ vỡ các búi giãn là một trong những biến chứng nghiêm trọng do tăng áp lực tĩnh mạch cửa ở bệnh nhân xơ gan. Nội soi thực quản dạ dày là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán mức độ giãn tĩnh mạch thực quản. Các thăm dò không nội soi để chẩn đoán giãn tĩnh mạch thực quản và nguy cơ vỡ búi giãn tĩnh mạch thực quản có thể làm giảm chi phí cũng như khó chịu trong nội soi. Mục đích của nghiên cứu nhằm đánh giá giá trị của nồng độ NH₃, tiểu cầu trong dự báo giãn, vỡ tĩnh mạch thực quản ở bệnh nhân

xơ gan. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang, tổng 187 bệnh nhân xơ gan tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 được nội soi thực quản đánh giá mức độ giãn, vỡ tĩnh mạch thực quản và đo nồng độ NH₃, tiểu cầu. **Kết quả:** Trong 187 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, tỉ lệ giãn TMTQ lớn là 61%, không hoặc giãn TMTQ nhỏ là 39%. Nồng độ NH₃ và tiểu cầu có giá trị dự báo mức độ giãn tĩnh mạch thực quản lớn với AUROC lần lượt là 0,86 và 0,9 với giá trị ngưỡng lần lượt là 66,5 và 105,5 G/L. Chỉ số NH₃/tiểu cầu có liên quan với giãn tĩnh mạch thực quản lớn, với giá trị ngưỡng 0,6 có độ đặc hiệu 88,9%, lớn hơn so với độ đặc hiệu của NH₃ và tiểu cầu (lần lượt là 85% và 67,5%). Nồng độ NH₃ có giá trị dự báo tốt xuất huyết do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản với AUROC là 0,86. Giá trị ngưỡng là 73,6 với độ nhạy 76%, độ đặc hiệu 70%. **Kết luận:** Nồng độ NH₃, tiểu cầu và chỉ số NH₃/tiểu cầu có thể dự đoán các mức độ giãn tĩnh mạch thực quản ở bệnh nhân xơ gan với độ nhạy, độ đặc hiệu cao. Nồng độ NH₃ có giá trị dự báo vỡ giãn tĩnh mạch thực quản với giá trị ngưỡng là 73,6 $\mu\text{mol/L}$, độ nhạy 76%, độ đặc hiệu 70%.

Từ khoá: giãn tĩnh mạch thực quản, ammonia, xơ gan.

I. Đặt vấn đề

Xơ gan là hậu quả của rất nhiều tổn thương gan mạn tính ở gan dẫn đến huỷ hoại tế bào gan, tăng sinh tổ chức xơ, tăng sinh hạt tái tạo từ những tế bào gan lành do đó làm đảo lộn hoàn toàn cấu trúc của gan.

Giãn tĩnh mạch thực quản (GTMTQ) là triệu chứng thường gặp ở bệnh nhân xơ gan với tỷ lệ trên 50%[1]. Khoảng 5 - 15% bệnh nhân xơ gan xuất hiện búi giãn tĩnh mạch thực quản hàng năm[2].

Xuất huyết tiêu hóa do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản là biến chứng nặng của bệnh nhân xơ gan và là một trong những nguyên nhân tử vong hàng đầu chiếm khoảng 20 - 35%[3].

Sự xuất hiện của đặc điểm dấu đỏ và các mức độ giãn trên nội soi là chỉ điểm cho búi giãn có nguy cơ vỡ[4].

Việc đánh giá các mức độ giãn TMTQ ở bệnh nhân xơ gan bằng các biện pháp thăm dò ít xâm nhập có thể giảm thiểu được sự cần thiết nội soi, sự khó chịu khi phải nội soi nhiều lần và giảm chi phí cho bệnh nhân cũng như tầm soát mức độ giãn, tiến hành các can thiệp nội soi khi cần thiết.

NH₃ được tạo ra do quá trình khử amin. NH₃ có thể được sinh ra từ hai nguồn gốc: nội sinh và ngoại sinh. NH₃ được vận chuyển từ ruột tới gan qua tĩnh mạch cửa. Ở gan, NH₃ được chuyển hoá thành glutamin, cuối cùng tổng hợp thành ure và được đào thải qua thận. Ở bệnh nhân xơ gan, quá trình chuyển hoá NH₃ không được hình thành nên nồng độ NH₃ tăng trong máu.

Ngoài ra, tình trạng giảm tiểu cầu ở bệnh nhân xơ gan cũng được đề cập đến ở nhiều công trình. Giảm tiểu cầu trong xơ gan thường liên quan đến sự tăng áp lực tĩnh mạch cửa, cường lách, ...

Chính vì thế, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục đích đánh giá có thể sử dụng nồng độ NH₃, tiểu cầu để dự đoán các mức độ giãn tĩnh mạch thực quản cũng như khả năng vỡ các búi giãn tĩnh mạch thực quản.

II. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Viện điều trị các bệnh tiêu hoá Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 trong khoảng thời gian từ 7/2021 đến 7/2022. Bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu là tất cả những bệnh nhân được chẩn đoán xơ gan

được nội soi dạ dày chẩn đoán mức độ giãn tĩnh mạch thực quản và xét nghiệm nồng độ NH₃, tiểu cầu.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được chẩn đoán xơ gan dựa vào hai hội chứng: hội chứng suy tế bào gan và hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Nếu không đủ các hội chứng trên sẽ lựa chọn bệnh nhân dựa trên kết quả Fibroscan với độ xơ hoá gan F4.

Nội soi thực quản dạ dày phân chia kích thước búi giãn tĩnh mạch thực quản thành 2 mức độ: nhỏ với đường kính ≤ 5 mm và lớn nếu > 5 mm.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa không do xơ gan, bệnh nhân xơ gan có kèm theo bệnh lý huyết học, bệnh nhân đang dùng lactulose, thuốc chẹn beta giao cảm, bệnh nhân có tiền sử xuất huyết trong vòng 2 tuần trước đó, bệnh nhân đã được tiêm xơ, làm TIPS, bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch cửa, BN chống chỉ định nội soi hoặc không đồng ý nội soi.

2. Phương pháp nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân đều được thăm khám lâm sàng và chỉ định các xét nghiệm cận lâm sàng cần thiết để xác định hội chứng suy chức năng gan và TALTCM.

Các xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu:

tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, đo nồng độ NH₃. Tiến hành nội soi thực quản, dạ dày để xác định giãn tĩnh mạch thực quản.

III. Kết quả nghiên cứu

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 187 bệnh nhân với tuổi trung bình là $56,4 \pm 12,0$. Trong đó bệnh nhân có tuổi thấp nhất là 11 tuổi và tuổi cao nhất là 98 tuổi. Tỷ lệ nam giới trong nghiên cứu là 86,1%, nữ chiếm 13,9%. Mức độ suy gan theo Child Pugh A, B, C lần lượt là 32%, 35% và 33%.

Trong nhóm nghiên cứu: nguyên nhân do rượu chiếm tỷ lệ cao nhất 93/187 bệnh nhân chiếm 49,7%, do virus chiếm 33,7%. Nhóm bệnh nhân có cả nguyên nhân do rượu và virus chiếm 10,7%, nguyên nhân khác chiếm 5,9%.

Nhóm bệnh nhân giãn tĩnh mạch thực quản độ II, III lần lượt là 21,4 và 39,6%. Nhóm bệnh nhân không GTMTQ và GTMTQ độ I là 26,7% và 12,3%. Trong đó có 50/187 bệnh nhân chiếm 26,7% có xuất huyết tiêu hoá, bệnh nhân không có xuất huyết tiêu hoá chiếm 73,3%.

2. Nồng độ NH₃, tiểu cầu ở các mức độ giãn tĩnh mạch thực quản và xuất huyết tiêu hoá

Bảng 2.1: Nồng độ NH₃, tiểu cầu thay đổi theo các mức độ giãn TMTQ

Mức độ giãn TMTQ	NH ₃	Tiểu cầu	NH ₃ /TC
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
Không giãn/Giãn TMTQ nhỏ	$50,3 \pm 19$	$143,7 \pm 50$	$0,38 \pm 0,22$
Giãn TMTQ lớn	$91,5 \pm 50,9$	$94,1 \pm 49,2$	$1,22 \pm 1,0$
p	0,00	0,00	0,00

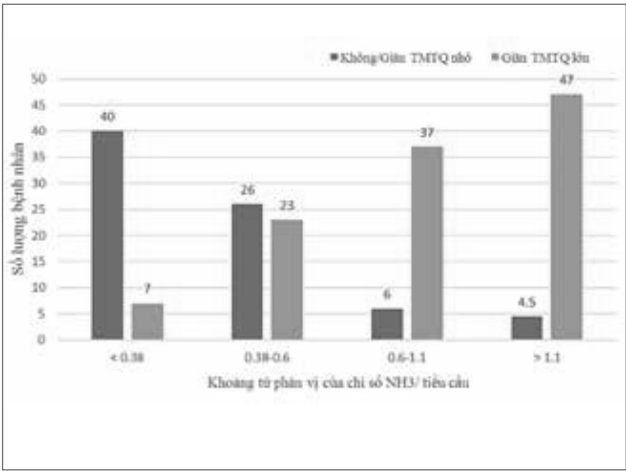
Nhận xét: Nồng độ NH₃ tăng dần theo các mức độ giãn TMTQ có ý nghĩa thống kê với $p = 0,00 < 0,05$. Nồng độ tiểu cầu giảm dần theo các mức độ giãn với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p = 0,00$.

Bảng 2.2: Giá trị ngưỡng chẩn đoán mức độ giãn TMTQ của NH3, tiểu cầu

Yếu tố dự đoán	Ngưỡng giá trị	AUROC	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị dự đoán		Độ chính xác
					(+)	(-)	
NH3	66,5	0,86	0,72	0,85	71,9	84,9	0,72
Tiểu cầu	105,5	0,81	80,8	67,5	67,5	61,5	0,8
NH3/TC	0,6	0,9	76,3	88,9	91,6	70,7	0,8

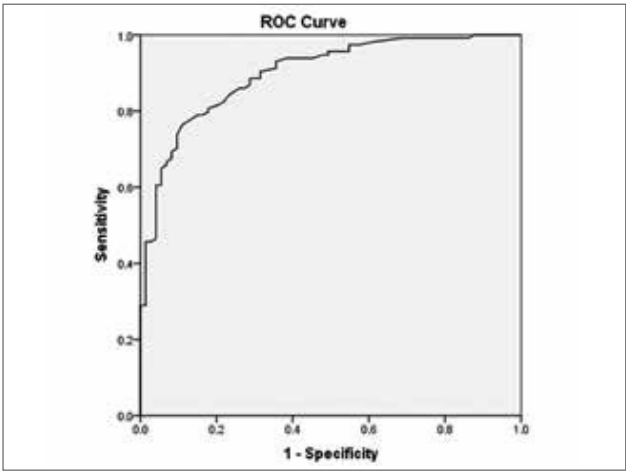
Nhận xét: Nồng độ NH3 có giá trị tốt dự báo giãn tĩnh mạch thực quản lớn với AUROC 0,86, tại điểm cắt 66,5, dự báo với độ nhạy 72%, độ đặc hiệu 85%, giá trị dự báo dương tính 71,9, giá trị dự báo âm tính 84,9, độ chính xác 72%

Tiểu cầu cũng có giá trị tốt trong chẩn đoán giãn tĩnh mạch thực quản lớn với AUROC 0,81, tại điểm cắt 105,5, dự báo với độ nhạy 80,8, độ đặc hiệu 67,5%, giá trị dự báo dương tính 67,5, giá trị dự báo âm tính 61,5, độ chính xác 80%.



Biểu đồ 2.1: Mức độ giãn tĩnh mạch thực quản theo khoảng tứ phân vị của chỉ số NH3/TC

Mức độ giãn tĩnh mạch thực quản ở các khoảng tứ phân vị của chỉ số NH3/TC có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,00$. Giá trị của chỉ số NH3/tiểu cầu càng lớn thì mức độ giãn tĩnh mạch thực quản càng lớn.



Biểu đồ 2.2: Đường cong ROC về chỉ số NH3/TC trong chẩn đoán giãn tĩnh mạch thực quản lớn

Giá trị ngưỡng chẩn đoán giãn tĩnh mạch thực quản lớn của chỉ số NH3/TC là 0,6 với AUROC 0,9, độ nhạy 76,3, độ đặc hiệu 88,9, giá trị dự báo dương tính là 88,9, giá trị dự báo âm tính là 91,6 và độ chính xác là 80%.

Nồng độ NH₃, tiểu cầu và xuất huyết tiêu hoá ở bệnh nhân xơ gan

Bảng 2.3: Liên quan nồng độ NH₃, tiểu cầu và xuất huyết tiêu hoá do vỡ giãn TMTQ

	XHTH		p
	Có (X ± SD)	Không (X ± SD)	
NH ₃	111,6 ± 67,7	62,3 ± 22,4	0,00
Tiểu cầu	90,8 ± 41	121,7 ± 57,2	0,01

Nhận xét: Nồng độ NH₃ trung bình của nhóm có XHTH là 111,6 ± 67,7 và nhóm không XHTH là 62,3 ± 22,4, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,00

Tiểu cầu cũng có sự khác biệt giữa nhóm có XHTH và nhóm không XHTH với giá trị lần lượt là: 90,8 ± 41 và 121,7 ± 57,2, với p = 0,01

Bảng 2.4: Giá trị ngưỡng chẩn đoán XHTH của NH₃, tiểu cầu

Yếu tố dự đoán	Ngưỡng giá trị	AUROC	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị dự đoán		Độ chính xác
					(+)	(-)	
NH ₃	73,6	0,86	0,76	70	51,2	88,9	72
Tiểu cầu		0,324					

Nhận xét: Nồng độ NH₃ có giá trị dự báo tốt trong chẩn đoán XHTH do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản với AUROC 0,86, độ nhạy 76%, độ đặc hiệu 70%, giá trị dự báo dương tính 51,2, giá trị dự báo âm tính 88,9 và độ chính xác 72%

Tiểu cầu không có giá trị dự báo trong XHTH ở bệnh nhân xơ gan với AUROC là 0,324

IV. Bàn luận

Giãn tĩnh mạch thực quản, đặc biệt là xuất huyết tiêu hoá do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản là một trong những biến chứng có nguy cơ tử vong do tăng áp lực tĩnh mạch cửa ở bệnh nhân xơ gan. Việc dự báo nguy cơ giãn vỡ tĩnh mạch thực quản có vai trò quan trọng trong cải thiện đáng kể tỉ lệ tử vong.

Nghiên cứu của chúng tôi gồm 187 bệnh nhân tham gia, tuổi trung bình là 56,4 ± 12,0, nguyên nhân xơ gan chủ yếu do rượu và virus, nam chiếm đa số (86,1%). Kết quả nghiên cứu phù hợp với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước cho thấy bệnh nhân xơ gan thường gặp ở lứa tuổi trung niên, nam mắc nhiều hơn nữ, nguyên nhân xơ gan chủ yếu do rượu và virus[5].

Trong nghiên cứu này, 187 bệnh nhân tham gia có 61% bệnh nhân được chẩn đoán giãn tĩnh mạch thực quản lớn, 39% bệnh nhân không giãn TMTQ hoặc giãn tĩnh mạch thực quản nhỏ. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước cho thấy tỉ lệ giãn tĩnh mạch thực quản ở bệnh nhân xơ gan là hơn 50%[1].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng chỉ ra rằng nồng độ NH₃ và TC có sự khác biệt giữa các mức độ giãn tĩnh mạch thực quản. Nồng độ NH₃ trung bình ở nhóm GTMTQ lớn là 91,5 $\mu\text{mol/L}$ cao hơn 50,3 $\mu\text{mol/L}$ ở nhóm GTMTQ nhỏ. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu của một số tác giả. Nghiên cứu của Mohammad Faiz Ahmad Khondaker: nhóm giãn TMTQ lớn và nhóm không giãn hoặc giãn TMTQ nhỏ lần lượt là 97,75 $\mu\text{mol/L}$ và 72 $\mu\text{mol/L}$ [6]. Nghiên cứu của Darweesh SK với giá trị NH₃ trung bình là 143 $\pm$ 39 $\mu\text{mol/L}$ ở nhóm có giãn tĩnh mạch thực quản lớn và 80,7 $\pm$ 9,7 $\mu\text{mol/L}$ ở nhóm giãn tĩnh mạch thực quản nhỏ hoặc không giãn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$ [7]. Giá trị ngưỡng của nồng độ NH₃ 66,5 $\mu\text{mol/L}$ với AUROC 0,86, dự báo với độ nhạy 72%, độ đặc hiệu 85%, giá trị dự báo dương tính 71,9, giá trị dự báo âm tính 84,9, độ chính xác 72%. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Mohammad Faiz Ahmad với ngưỡng là 63 $\mu\text{mol/L}$, với độ nhạy 95%, độ đặc hiệu 50%. Tương tự với kết quả của El-Hefny et al với giá trị ngưỡng là 77,5 $\mu\text{mol/L}$ độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 95%[8].

Trong nghiên cứu chúng tôi cũng chỉ ra rằng nồng độ tiểu cầu ở nhóm không giãn hoặc giãn TMTQ và nhóm giãn TMTQ lớn lần lượt là: 143,7 $\pm$ 50 G/L và 94,1 $\pm$ 49,2 G/L. Giá trị ngưỡng dự báo giãn tĩnh mạch thực quản lớn của tiểu cầu là 105,5 G/L với AUROC 0,81, phù hợp với nghiên cứu của của Phạm Trung Dũng, Trần Ngọc Ánh: Tiểu cầu có thể dự báo giãn tĩnh mạch thực quản lớn với giá trị ngưỡng: 113g/L, AUROC > 0,7[9].

Chúng tôi cũng thấy có sự liên quan giữa nồng độ NH₃ và tiểu cầu trong dự báo giãn tĩnh mạch thực quản lớn bằng chỉ số NH₃/tiểu cầu. Khoảng tứ phân vị của chỉ số NH₃/tiểu cầu càng lớn thì

mức độ giãn tĩnh mạch thực quản càng lớn. Kết quả cho thấy, chỉ số NH₃/tiểu cầu có liên quan đến mức độ giãn tĩnh mạch thực quản với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p = 0,00 < 0,05$. Khi phân tích ROC của nồng độ NH₃, tiểu cầu và chỉ số NH₃/tiểu cầu trong chẩn đoán mức độ giãn TMTQ, chúng tôi thấy chỉ số NH₃/tiểu cầu có độ nhạy và độ đặc hiệu cao, lần lượt là 76,3 và 88,9%. Giá trị ngưỡng của chỉ số NH₃/tiểu cầu là 0,6, giá trị dự báo tốt với AUROC > 0,7. Nồng độ NH₃ và tiểu cầu đều có độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán mức độ giãn TMTQ, tuy nhiên vẫn nhỏ hơn so với chỉ số NH₃/tiểu cầu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ NH₃ trung bình ở nhóm có XHTH do vỡ giãn TMTQ là 111,6 $\pm$ 67,7, nhóm không có XHTH là 62,3 $\pm$ 22,4. Nồng độ NH₃ có giá trị dự báo tốt trong chẩn đoán XHTH do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản với AUROC 0,86, giá trị ngưỡng là > 73,6 $\mu\text{mol/L}$. Tương tự với kết quả nghiên cứu của Elzeftawy và cộng sự: sự khác biệt có ý nghĩa ($p = 0,026$) giữa hai nhóm bệnh nhân có yếu tố nguy cơ giãn vỡ tĩnh mạch thực quản và nhóm không có yếu tố nguy cơ với giá trị ngưỡng của nồng độ NH₃ là >156 $\mu\text{g/dL}$ (91,7 $\mu\text{mol/L}$) với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt 52,38% và 75,68%[10].

Nghiên cứu này cho kết quả tiểu cầu có liên quan đến xuất huyết tiêu hóa do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản với nồng độ trung bình ở nhóm có XHTH và không XHTH lần lượt là: 90,8 $\pm$ 41G/L và 121,7 $\pm$ 57,2 G/L, với $p = 0,01$. Tuy nhiên, nồng độ tiểu cầu không có giá trị trong dự báo XHTH trong vỡ giãn tĩnh mạch thực quản với AUROC 0,32. Sở dĩ, tiểu cầu bị ảnh hưởng bởi xuất huyết tiêu hóa.

V. Kết luận

Nồng độ NH₃, tiểu cầu có thể dự đoán các mức độ giãn tĩnh mạch thực quản ở bệnh nhân xơ gan với độ nhạy, độ đặc hiệu cao. Chỉ số NH₃/tiểu cầu cũng có giá trị trong chẩn đoán mức độ giãn tĩnh mạch thực quản lớn ở bệnh nhân xơ gan. Nồng độ NH₃ có giá trị dự báo vỡ giãn tĩnh mạch thực quản với giá trị ngưỡng là > 73,6 $\mu\text{mol/L}$, độ nhạy 76%, độ đặc hiệu 70%.

Tài liệu tham khảo

1. Rye K, Scott R, Mortimore G, Lawson A, Austin A, Freeman J. Towards Noninvasive Detection of Oesophageal Varices. *Int J Hepatol*. 2012;2012:1-9. doi:10.1155/2012/343591
2. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2003;38(3):266-272. doi:10.1016/S0168-8278(02)00420-8
3. Hoàng Trọng Thắng. Bệnh tiêu hóa - Gan mật.; 2002.
4. De Franchis R, Primignani M. natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2001;5(3):645-663. doi:10.1016/S1089-3261(05)70186-0
5. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406-460. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.024
6. Khondaker MFA, Ahmad N, Al-Mahtab M, Sumi SA. Correlation between blood ammonia level and esophageal varices in patients with cirrhosis of liver. *Euroasian J Hepatogastroenterol* 2013 3 10. 2013;14.
7. Darweesh SK, Elsabaawy MA, Eltahawy MA, Ghanem HS, Abdel-Razek W. Serum ammonia as a non-invasive marker for early prediction of esophageal varices. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;32(2):230-236. doi:10.1097/MEG.0000000000001715
8. El-Hefny N, Hareedy M, Abdel-Aal R. Blood ammonia level and other non invasive parameters as indicators of portosystemic collaterals in cirrhotic patients. *Assiut Univ Masters Thesis*. Published online 2013.
9. Phạm Trung Dũng, Trần Ngọc Ánh. Các thăm dò không nội soi trong dự báo giãn, vỡ tĩnh mạch thực quản ở bệnh nhân xơ gan. *Tạp chí Y học Việt Nam*; 2014.
10. Elzeftawy A, Mansour L, Kobtan A, Mourad H, El-Kalla F. Evaluation of the blood ammonia level as a non-invasive predictor for the presence of esophageal varices and the risk of bleeding. *Turk J Gastroenterol*. 2019;30(1):59-65. doi:10.5152/tjg.2018.17894.