

Seminar 3

SİRROZ

TƏRİFİ

Sirroz xronik xəstəliklərin nəticəsi kimi meydana çıxan son dövr qaraciyər xəstəliyi olub, iki arxitektonika dəyişikliyin birlikdə olması ilə xarakterizə olunur:

- **Fibroz** - porto-portal, porto-kaval bölgədə yerləşən körpüşəkilli birləşdirici toxuma.
- **Düyük** - hepatositlərin regenerasiyası nəticəsində əmələ gəlir, lakin mərkəzi venası olmur.

Bu iki morfoloji dəyişiklik arxitektonikanı pozmaqla yanaşı funksional pozulmaların da əsasında durur və sirrozu digər patolojiyalardan fərqləndirir. Xüsusən, periportal sahədə (biliar obstruksiya, şistostoma, kongental hepatik fibroz və s.) və ya mərkəzi vena ətrafında (kardiak fibroz) birləşdirici toxumanın inkişafı ilə xarakterizə olunan *hepatic fibroz* klinik cəhətcə sirroza bənzəyir. Lakin regenerativ düyünün və körpüşəkilli fibroz atmalarının olması sirrozu hepatic fibrozdan fərqləndirir.

Sirroz hazırda geriyə dönməz proses sayılır.

Arxitektonika dəyişikliyi iki qrup patoloji proseslərə səbəb olur: xronik qaraciyər yetməzliyi və portal hipertenziya. Eyni zamanda sirroz digər bir geriyə dönməz prosesə – xərçəngə meyl yaradır. Sirrozun baş verməsində iki qrup xəstəliklər – naməlum səbəblər və qaraciyərin xronik xəstəlikləri rol oynayır.

Beləliklə sirroz üçün 2-lər qaydası xarakterikdir:

Sirroz 2 qrup səbəbdən əmələ gəlir – *xronik qaraciyər xəstəlikləri və naməlum səbəblər*.

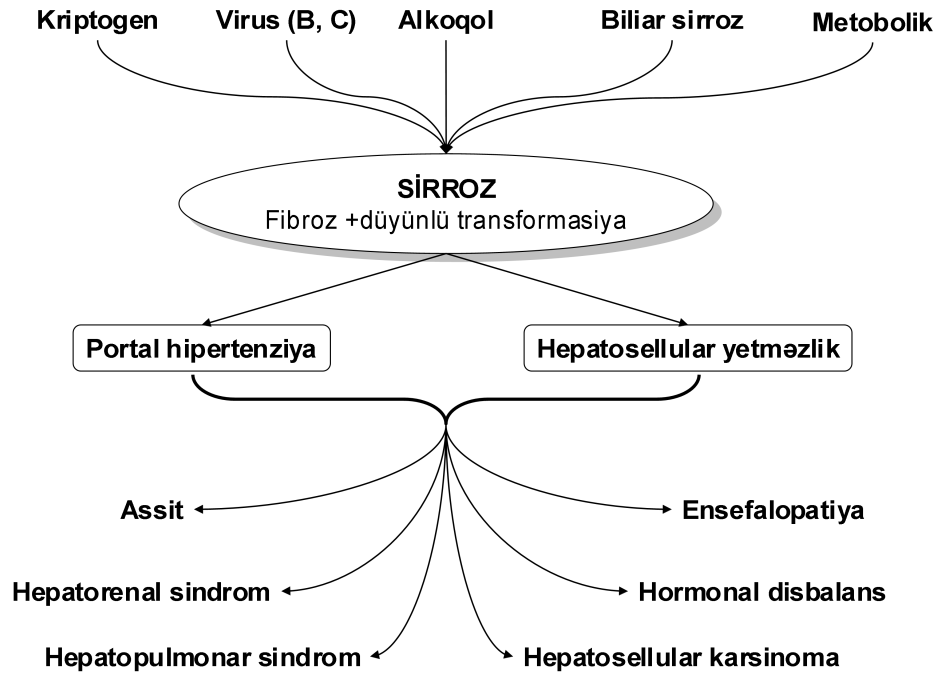
Sirroz üçün 2 dəyişiklik xarakterikdir – *fibroz və düyük*

Sirroz 2 qrup sindrom törədirlər – *qaraciyər yetməzliyi və portal hipertenziya*

Sirroz 2 cür geriyə dönməzdir – *özü geriyə dönmür və ikinci geriyə dönməz xəstəlik olan xərçəngi törədir*.

SƏBƏLƏRİ

Qaraciyərin bilinən xronik xəstəliklərinin əksəriyyəti sirroza səbəb ola bilər. Lakin 30-40% hallarda sirrozun səbəbini müəyyənləşdirmək mümkün olmur.



Şəkil 1. Sirrozun etiologiyası və patofiziologiyası

Ümumiyyətlə, sirrozun ən çox rast gəlinən səbəbləri aşağıdakılardır (**Şəkil 1**):

- Kriptogen – bilinməyən və ya tapılmayan
- Posthepatik – adətən xronik B və C hepatitlərinin nəticəsində inkişaf edir
- Alkoqol
- Birincili biliar sirroz
- Metabolik - Wilson xəstəliyi, hemoxromatoz və s.

PATOGENEZİ

Sirrozun inkişaf mexanizmi dəqiq məlum deyil.

Fibrozun əmələ gəlməsində *iki mexanizm ehtimal edilir*. Birincisi, hepatositlərin zədələnməsinə cavab kimi Kuppffer hüceyrələri və fibroblastların tərəfindən törənən *xronik fibroplastik iltihabi reaksiya*. İkincisi, sinusoidlərin divarında yerləşən Lito hüceyrələrinin – *lipositlərin aktivləşməsi* və kollagen sintezi.

Regenerativ düyünün quruluşca orqinal paycıqdan fərqlənməsinin – mərkəzi venasının olmamasının mexanizmi məlum deyil. Lakin düyündəki hepatositlər fərqli şəraitdə (qan dövranı, öd axını və s.) olduğu üçün yetərli funksiya göstərə bilmirlər,

zədələyici amillərə yüksək həssas olurlar. Bu da düyünün zədələnməsinə, yenidən fibroza və yeni düyün əmələ gəlməsinə gətirib çıxarır. **Beləliklə, “zədələnmə → fibroz, düyün → duyun zədələnməsi → fibroz və düyün→» zənciri davam edir.**

Sirrozun inkişaf mexanizmi məlum olmasa da, törətdiyi dəyişikliklər geniş öyrənilmişdir. ***Fibroz və regenerativ düyün iki qrup prosesə səbəb olur (hepatosellular yetməzlik və PH), iki qrup prosesə isə (təkrari zədələnmələrə və xərçəngə), meyl yaradır.***

Artan fibroz hepatositlərin yerini alır, portal sahələri kiçildir, sinusoid sayını azaldır, arterio-venoz şuntlara səbəb olur, sağlam hepatositlərin qidalanmasını azaldır. Düyündə mərkəzi venanın olmaması və ətrafındakı fibroza bağlı hepatositlərin qan təhizatı pozulur. Bunların nəticəsi olaraq *qaraciyər yetməzliyi və portal hipertenziya* meydana gəlir.

Portal hipertenziya varikozlar, qanaxma, splenomeqaliya, assit əlamətləri ilə biruzə verir. PH sirrozun ən xarakterik əlamətidir və sirroz PH-ın ən çox rast gəlen səbəbidir. Sirrozda PH-ın baş vermə mexanizmi əvvəlki bölümdə (***Seminar 1***) geniş şərh edilmişdir.

Qaraciyər yetməzliyi özünü sarılıq, xolestaz, koagulopatiya, hipoalbumnemiya, və ensofalopatiya, hepatotorenal və hepatopulmonal sindrom şəkilində göstərir.

Düyündəki hepatositlər şəkildə normal görünənlər də, funksional cəhətcə və təhizat nöqtəyi-nəzərdən yetərli deyillər. Bu da onların zədələyici amillərə həssaslığını izah edir. Stress, infeksiya, işəmiya, dərman, alkoqol və s. amillər sirrotik xəstələrdə ağır qaraciyər yetməzliyi törədə bilirlər. Heç bir əlavə təsir olamadan sirrotik xəstələrdə kiçik əməliyyatlar 10%, orta əməliyyatlar 30%, böyük əməliyyatlar isə, 50% halda ölümə səbəb ola bilər. Bu bir tərəfdən hepatosellular yetməzliklə, digər tərəfdən zədələnməyə həssaslıqla bağlıdır.

Sirroz qərb ölkələrində hepatosellular xərçəngin (HSX) ən çox rast gəlen səbəbidir. HSX-i olan xəstələrin 80-90%-ində sirroz rast gəlir. Hesab edilir ki, regenerator aktivlik və arxitektonika pozulması (ilk baxışda sirrozda morfoloji dəyişiklik displaziyanı xatırladır) buna şərait yaradır. Təbii ki, bütün xəstəliklərdə olduğu kimi, sirrozda da genetik pozulmalar əsas rol oynayır. Xüsusən, hepatit B virusu və hemoxromatoz mənşəli sirrozlarda HSX tezliyi yüksəkdir. Yəni, sirroz «*xronik hepatit – sirroz - xərçəng*» prosesinin kilid nöqtəsidir.

TƏSNİFATI

Sirroza səbəbinə, morfoloji dəyişikliyinə, xarakterinə, ağırlıq dərəcələrinə görə təsnif edilir.

Səbəblərinə görə sirrozun idiopatik (kriptogen), posthepatitik, alkoqol, biliar və digər növləri ayrılır.

Morfoloji dəyişikliklərə görə təsnifatda fibroz və düyünlərin nisbəti, ölçüsü nəzərə alınır. Makronodulyar sirrozda düyünlər 3 sm-dən böyük olur. Ən çox viral və autoimmun xronik hepatitlərdən sonra inkişaf edən sirrozlarda rast gəlinir. Mikronodulyar sirrozda düyünlər 3 sm-dən kiçik olur, fibroz üstünlük təşkil edir. Buna portal sirroz da deyilir və ən çox alkoqol sirrozunda və kriptogen sirrozda rast gəlinir.

Qarışıq sirrozda 3 sm-dən böyük və kiçik düyünlər eyni miqdardadır.

Ağırlıq dərəcəsinin təyini üçün müxtəlif təsnifatlar var və ən çox yayılan təsnifat *Child təsnifatıdır (Cədvəl 1)*.

Cədvəl 1. Child təsnifatı

Göstərici	Dərəcə		
	A	B	C
Assit	Kompensasiya yox	Subkompensasiya Zəif və ya diuretiklə kontrol olunur	Dekompensasiya Diuretiklə azalmır
Albumin (q/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Bilirubin (mq/dl)	<2	2-3	>3

Bu təsnifatda qaraciyərin sintetik (albumin), detoksikasiya (bilirubin) göstəricilərinə və portal hipertenziyaya (assit) görə 3 ağırlıq dərəcəsi ayrılır: A, B, C. İlkin dərəcədə (A) qaraciyər funksiyaları normal səviyyədədir və buna kompensasiya mərhələsi də deyilir. B dərəcəsində qaraciyər funksiyalarında yüngül və ya düzəldilən dəyişiklik meydana gəlir. Buna subkompensasiya mərhələsi də deyilir. C dərəcəsi dekompenasiya mərhələsidir və funksiyalarda ciddi, çətin düzəldilən dəyişikliklər baş verir.

Child klassifikasiyasının müxtəlif variantları mövcuddur. Bunlar arasında ən çox istifadə olunanı *Child-Turcotte-Pugh* təsnifatıdır ki, bunda orqinal təsnifatdakı göstəricilərə ensefalopatiya və protrombin aktivasiyası da əlavə olunur (*Cədvəl 2*).

Cədvəl 2. Child-Turcotte-Pugh təsnifatı

Göstərici	Bal qiyməti		
	1	2	3
Ensefalopatiya	yox	1-2	3-4
Assit	yox	Zəif və ya diuretiklə kontrol olunur	Diuretiklə azalmır
Protrombin zamanı			
Normadan artma miqdarı (san)	<4	4-6	>6
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Albumin (q/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Bilirubin (mq/dl)	<2	2-3	>3
5-6 bal – A dərəcə, 7-9 bal B dərəcə, 10-15 bal C dərəcə			

Qaraciyər xəstəliklərinin ağırlıq dərəcəsini qiymətləndirmək və proqnozu müəyyənləşdirmək üçün istifadə olunan təsnifatlardan biri də **MELD** (model of end-stage liver disease) şkalasıdır (*Cədvəl 3*). Bu sistemdə kreatinin, bilirubin və protrombin səviyyəsi nəzərə alınaraq loqarifmik düsturla qiymət hesablanır. Child təsnifatından fərqli olaraq MELD sistemindəki göstəricilər obyektiv və ölçülən dəyərlərdir. Son tədqiqatlar göstərir ki, MELD təsnifatı qaraciyərin vəziyyətini və xəstənin proqnozunu daha obyektiv və dəqiq göstərir.

Cədvəl 3. MELD (model of end-stage liver disease) şkalası

Göstərici	Regrassiya koefisenti
Kreatinin (Log_e miqdarı)	0,957
Bilirubin (Log_e miqdarı)	0,378
Protrombin zamanı – INR (Log_e miqdarı)	1,120
Etiologiyası*	0,643
Proqnostik risk aşağıdakı düsturla hesablanır:	
$R = 0,957 \times \text{Log}_e (\text{kreatinin mq/dl}) + 0,378 \times \text{Log}_e (\text{bilirubin mq/dl}) + 1,120 \times \text{Log}_e (\text{INR}) + 0,643 \times (\text{etiologiya})$	
Etiologiyayı qiymətləndirərkən, alkoqol və xolestatik xəstəliklərdə 0, digər xəstəliklərdə isə 1 qiymət hesablanır.	

KLİNİK ƏLAMƏTLƏRİ

Parenxima itirilməsinə və hepatocellular disfunksiyaya bağlı *qaraciyər yetməzliyi*, fibroz və arxitektonika dəyişikliklərlə bağlı *portal hipertenziya* sirrozun gediş tipini, klinik, laborator, görüntülmə əlamətlərini müəyyən edir.

Qaraciyərin disfunksiyası adətən xronik şəkildə olur, bəzi ağırlaşdırıcı amillərin təsiri ilə kəskinləşə bilər.

Sarılıq adətən zəif (< 100 mmol/l) və hər iki bilirubin fraksiyasının artması ilə xarakterizə olunur. *Xolestaz* adətən xolestatik sirrozda (birincili biliar sirroz) rastlanır, birləşmiş bilirubinin daha çox artması və QF artması ilə xarakterikdir.

Koaqulyasiya pozulmaları laxtalanma faktorlarının sintezinin və fibrinolitik amillərin (fibrinolizin, t-PA) neytrallaşmasının azalmasına bağlıdır. Hipokoaqulyasiya adətən K vitamininin müalicəsi ilə ciddi yaxşılaşmır.

Ensefalopatiya zəif xronik şəkildə, bəzən də ağır koma şəkilində ortaya çıxır.

Detoksikasiya zəifləməsi ümumi əlamətlər və orqan spesifik sindromlarla ortaya çıxır bilər.

- Ümumi əlamətlər – yorğunluq, zəiflik, arıqlama
- Steroid detoksikasiyasının zəifləməsi (estrogen, progestron, aldosteron artıqlığı) - palmar eritema, angioma, ginekomastiya, impotensiya, ödem, assit
- Hepatorenal, hepatopulmonar sindromlar.
- Digərləri – anemiya, xora xəstəliyi, paratiroid böyüməsi və s.

Portal hipertenziya adətən assit, kollateral venaların varikozu, splenomeqaliya, qastropatiya, ensefalopatiya şəklində biruzə verir və sirrozun ən xarakterik əlaməti sayılır. Sirrozun PH törətmə mexanizmi ilə əlaqədar geniş məlumat əvvəlki bölümlərdə verilmişdir.

DİAQNOSTİKASI

Xəstədə bəzi əlamətlər, xüsusən xroniki qaraciyər əlamətləri (zəiflik, tez yorulma, palmar eritema, qırmızı dil, angioektaziyalar) sirroza şübhə yaradır. Portal hipertenzianın olması, görüntülmədə kələkötür qaraciyər, qaraciyər venalarının

dəqiq seçilməməsi, öd kisəsi divarının qalınlaşması və s. əlamətlər sirrozun dolayı əlamətləri sayılır.

Sirrozun dəqiq diaqnozu patohistoloji müayinə ilə qoyulur. Histoloji müayinədə qaraciyərdə fibrozun və düyünün birlikdə olması sirroz üçün xarakterikdir. Bununla yanaşı nekroz da rastlana bilər.

Qeyd etmək lazımdır ki, bəzi xronik qaraciyər xəstəlikləri (xronik hepatitlər, hepatic fibroz və s.) klinik olaraq sirroza bənzəyə bilər. Digər tərəfdən sirroz erkən mərhələlərdə klinik olaraq ortaya çıxmaya bilər. Ona görə də, klinik və görüntüləmə əlamətlərinə görə sirroz diaqnozu qoymaq səhv nəticə verə bilər. Bunları nəzərə alaraq, *sirrozu dəqiqləşdirmək üçün biopsiya etmək (punksiyon və ya laparoskopik) vacib şərtidir.*

MÜALİCƏSİ

Hazırda sirroz geriylənməz proses sayılır və ***sirrozun radikal müalicəsi qaraciyər transplantasiyasıdır (Qc Tx).*** Qc Tx mümkün olmadıqda aparılan müalicələr sirrozun törətdiyi ağırlaşmaların profilaktikası və müalicəsinə yönəlmişdir. Çoxsaylı tədqiqatlara və klinik təcrübələrə baxmayaraq hazırda sirrozlu xəstələrdə ***fibrotik prosesi aradan qaldırmaq üçün effektiv müalicə tədbiri yoxdur.*** Son illərdə interferon müalicəsinin viral sirrozlarda fibrotik prosesin inkişafını azaltdığı qeyd edilməkdədir.

Bu kitabda PH ağırlaşmaların profilaktika və müalicəsi üçün qeyd edilən ümumi prinsiplər əsasən sirroz mənşəli PH üçün nəzərdə tutulur. Başqa mənşəli PH-ların xüsusiyyətləri uyğun bölmələrdə verilir.

Əsas ədəbiyyat

1. Ağayev B.A. *Cərrahi Xəstəliklər*. Bakı 2001
2. Blumgart LH. *Surgery of the Liver, Biliary tract and Pancreas*. 4th ed. 2006
3. Cuschieri SA. Disorders of the liver. Module 10, p 321-374. in Cuschieri SA, Steel RJ, Moossa AR. *Essential Surgical practice*. 4th ed. 2002
4. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver diseases*. 7th ed. Vol II, 2002.

5. Modern Surgical Care. 2 ed. Vol I, 1998
6. *Oxford textbook of Surgery* V.1, 2004
7. Sabiston. *Textbook of Surgery* 17 ed., 2006, p.1112-1143
8. Timothy DS, Steven AC. Liver. Chapter 30, p 1139-1186. in *Schwartz's Principles of Surgery 18th ed.*, 2004
9. Thomas JN, Gordon AH. Pathophysiology. International edition. 3th ed. P 369-396, 2004
10. Sherlock S, Dooley J. *Disease of the liver and biliary tract*. 11-th ed. 2001
11. Sultanov H.A. *Cərrahi Xəstəliklər*. Bakı 2000
12. William RJ. Liver and Portal venouse system. In: Gerard MD, Lawrence WW, Current Surgical Diagnosis and Treatment. 12th edition, 2006, p 539-572
13. Zudema GD. *Shackelford's Surgery of Alimentary tract*, Vol III, 5th ed, 2006

Əlavə ədəbiyyat

1. Mathews RE Jr, McGuire BM, Estrada CA. Outpatient management of cirrhosis: a narrative review. *South Med J*. 2006 Jun;99(6):600-6.
2. [Deltenre P, Mathurin P, Barraud H, Bronowicki JP, Jacquet E, Puche P, Jaber S, Navarro F, Pageaux GP.](#) Managing the complications of cirrhosis. *Rev Prat*. 2005 Sep 30;55(14):1555-63.
3. [Dib N, Konate A, Oberti F, Cales P.](#) Non-invasive diagnosis of portal hypertension in cirrhosis. Application to the primary prevention of varices. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005 Oct;29(10):975-87.
4. [Laleman W, Landeghem L, Wilmer A, Fevery J, Nevens F.](#) Portal hypertension: from pathophysiology to clinical practice. *Liver Int*. 2005 Dec;25(6):1079-90.
5. Liu H, Gaskari SA, Lee SS. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2006 Feb 14;12(6):837-42.
6. Paramesh AS, Meiners R, Fairchild RB, Sane S, George M, Van Thiel DH. Retroperitoneal varices presenting as an adrenal pseudotumor in a cirrhotic patient. *WMJ*. 2006 Jun;105(4):44-6.
7. [Sandhu BS, Sanyal AJ.](#) Management of ascites in cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2005 Nov;9(4):715-32.
8. Schepke M. Primary prevention of variceal bleeding in cirrhosis. *Dtsch Med Wochenschr*. 2006 Jun 2;131(22):1269-72.
9. [Al Mardini H, Douglass A, Record C.](#) Amino acid challenge in patients with cirrhosis and control subjects: ammonia, plasma amino acid and EEG changes. *Metab Brain Dis*. 2006 Mar;21(1):1-10. Epub 2006 May 4.
10. [Ardizzone G, Arrigo A, Schellino MM, Stratta C, Valzan S, Skurzak S, Andruetto P, Panio A, Ballaris MA, Lavezzo B, Salizzoni M, Cerutti E.](#) Neurological complications of liver cirrhosis and orthotopic liver transplant. *Transplant Proc*. 2006 Apr;38(3):789-92.

11. [Jover R, Rodrigo R, Felipe V, Insausti R, Saez-Valero J, Garcia-Ayllon MS, Suarez I, Candela A, Compan A, Esteban A, Cauli O, Auso E, Rodriguez E, Gutierrez A, Girona E, Erceg S, Berbel P, Perez-Mateo M.](#) Brain edema and inflammatory activation in bile duct ligated rats with diet-induced hyperammonemia: A model of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology*. 2006 Jun;43(6):1257-66
12. [Schepke M, Appenrodt B, Heller J, Zielinski J, Sauerbruch T.](#) Prognostic factors for patients with cirrhosis and kidney dysfunction in the era of MELD: results of a prospective study. *Liver Int*. 2006 Sep;26(7):834-9.