

# SİRROZ

## SİRROZ DİAQNOZU QOYULAN XƏSTƏ QARACİYƏR TRANSPLANTASIYASINA NAMİZƏDDİR.

### TƏRİFİ

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

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

Bu iki morfoloji dəyişiklik arxitektonikanı pozmaqla yanaşı funksional pozulmaların da əsasında durur və sirrozu digər patologiyalardan 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 körpüşəkili fibroz atmaların 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 (Cədvəl 1).*

### SƏBƏLƏRİ

Qaraciyərin xronik xəstəliklərinin əksəriyyəti sirroza səbəb ola bilər. Lakin 30-40% hallarda sirrozun səbəbini müəyyənləşdirmək mümkün olmur. Ümumiyyətlə, sirrozun ən çox rast gəlinən səbəbləri aşağıdakılardır:

- Kriptogen – bilinməyən və ya tapılmayan
- Posthepatik – adətən xronik B və C hepatitlərin nəticəsində
- Alkohol
- Birincili biliar sirroz
- Metabolik - Wilson xəstəliyi, hemoxromatoz və s.

### PATOGENEZİ

Sirrozun inkişaf mexanizmi dəqiq məlum deyil. Fibrozun əmələ gəlməsində *iki mexanizm ehtimal*

## Cədvəl 1. Sirrozda “2-lər qaydası”

**Sirroz 2 qrup səbəbdən əmələ gəlir:***xronik qaraciyər xəstəlikləri və naməlum səbəblər***Sirroz üçün 2 dəyişiklik xarakterikdir:***fibroz və düyün***Sirroz 2 qrup sindrom törədir:***qaraciyər yetməzliyi və portal hipertenziya***Sirroz 2 cür geriyə dönməzdir:***özü geriyə dönmür və ikinci geriyə dönməz xəstəlik olan xərçəngi törədir*

*edilir.* Birincisi, hepatositlərin zədələnməsinə cavab kimi Kuppffer hüceyrələri və fibroblastlar tərəfindən törənən *xronik fibroplastik iltihabi reaksiya*. İkincisi, sinusoidlərin divarında yerləşən Lito hüceyrələrin – *lipositlərin aktivləşməsi* və kollagen sintezi.

Regenerativ düyünün quruluşca orjinal paycıqdan fərqlənməsinin (mərkəzi venasının olmaması) 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 (Şəkil 1).***

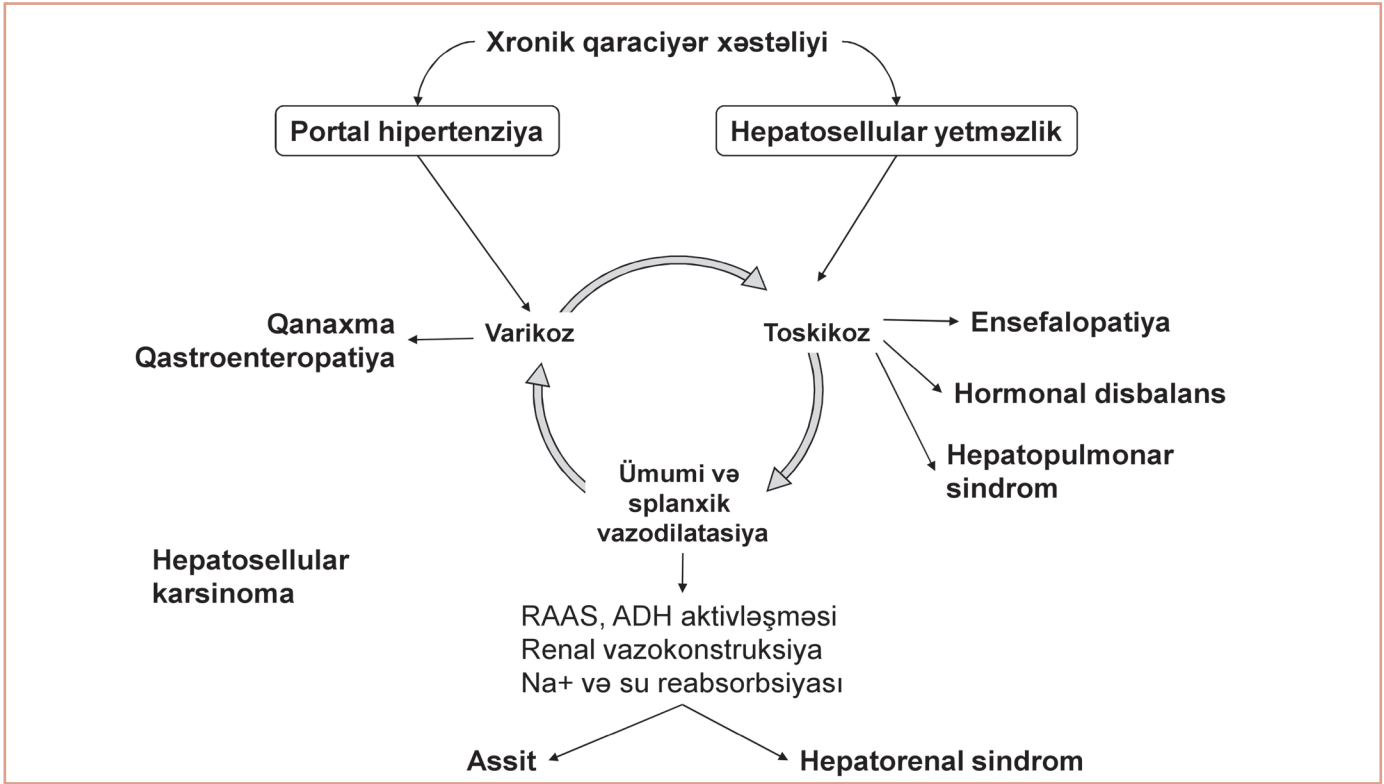
Artan fibroz hepatositlərin yerini tutur, portal sahələri kiçildir, sinusoid sayını azaldır, arteriovenoz şuntlara səbəb olur, sağlam hepatositlərin

qidalanmasını azaldır. Düyündə mərkəzi venanın olmaması və ətrafındakı fibrozla bağlı hepatositlərin qan təchizatı 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-in ən çox rast gəlinən səbəbidir. Sirrozda PH-in baş vermə mexanizmi əvvəlki bölümdə geniş şərh edilmişdir.

**Hepatosellular yetməzlik** özünü sarılıq, xolestaz, koagulopatiya, hipoalbumnemiya, ensofalopatiya, hepatorenal və hepatopulmonal sindrom şəklində göstərir.

Düyündəki hepatositlər şəkildə normal görünsələr də, funksional cəhətcə və təchizat nöqtəyi-nəzərdən yetərli deyillər. Bu da onların zədələyici amillərə həssaslığını izah edir. Stress, infeksiya, işemiya, dərman, alkohol 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.



**Şəkil 1. Sirrozun ağırlaşmaları**

Sirroza qəribə ölkələrində hepatosellular xərçəngin (HSX) ən çox rast gəlinən səbəbidir. HSX-i olan xəstələrin 80-90%-ində sirroz rast gəlinir. Hesab edilir ki, regenerativ 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, alkohol, biliar və digər növləri ayırd edilir.

*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 alkohol sirrozunda və kriptogen sirrozda rast gəlinir.

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

Ağırlıq dərəcəsinin təyini üçün müxtəlif təsnifatlar var və ən çox yayılan təsnifat *Child təsnifatıdır (Cədvəl 2)*. Bu təsnifatda qaraciyərin sintez (albumin), detoksikasiya (bilirubin) göstəricilərinə və portal hipertenziyaya (assit) görə 3 ağırlıq dərəcəsi ayırd edilir: A, B, C. İlk dərəcədə (A) qaraciyər funksiyaları normal səviyyədədir və buna kompensasiya mərhələsi də deyilir. B dərəcəsinə qaraciyər funksiyalarında

Cədvəl 2. Child təsnifatı

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

yüngül, düzələ bilən dəyişikliklər meydana gəlir. Buna subkompensasiya mərhələsi də deyilir. C dərəcəsi dekompenasiya mərhələsidir və funksiyalarda ciddi, çətin düzələnlə dəyişikliklər baş verir.

Child klassifikasiyasının müxtəlif variantları mövcuddur. Bunlar arasında ən çox istifadə olunanı *Child-Turcotte-Pugh* təsnifatıdır ki, burada orjinal təsnifatdakı göstəricilərə ensefalopatiya və protrombin aktivasiyası da əlavə olunur (*Cədvəl 3*).

Qaraciyər xəstəliklərinin ağırlıq dərəcəsini qiymətləndirmək və proqnozu müəyyənləşdirmək üçün istifadə olunan təsnifatlardan biri də **MELD** (model of end-stage liver disease) şkalasıdır (*Cədvəl 4*). 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.

DAmigo (Baveno IV) klassifikasiyasında sirrozun klinik əlamətləri (varikoz, assit, qanaxma) əsas götürülür və 4 mərhələsi ayrıldı edilir (*Cədvəl 5*).

Birinci mərhələdə assit və varikoz olmur, bir illik letatəq ehtimalı 1%-dən azdır.

İkinci mərhələdə qida borusu varikozları olur, lakin assit və qanaxma olmur. Belə xəstələrdə 1 ildə letallıq ehtimalı 3,4 % təşkil edir.

Cədvəl 3. 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

Cədvəl 4. MELD (model of end-stage liver disease) şkalası

Göstərici	Regrassiya koefisenti
Kreatinin ( $\text{Log}_e$ miqdarı)	0,957
Bilirubin ( $\text{Log}_e$ miqdarı)	0,378
Protrombin zamanı – INR ( $\text{Log}_e$ 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, alkohol və xolestatik xəstəliklərdə 0, digər xəstəliklərdə isə 1 qiymət hesablanır.

Üçüncü mərhələdə assit olur, varikoz isə ya olur və ya da qanamayan varikoz müşahidə edilir. Assit olması letallığı artırır və belə xəstələrdə 1 illik letallıq ehtimalı 20% təşkil edir.

Dördüncü mərhələ assitin olub-olmamasından asılı olmayaraq qanaxan varikozun olması ilə xarakterizə olunur və bu xəstələrdə illik letallıq 57% təşkil edir.

Birinci və ikinci mərhələlər kompensator sirroza, üçüncü və dördüncü mərhələlər (assit, qanaxma) isə dekompensator sirroza aid edilir.

### KLİNİK ƏLAMƏTLƏRİ

Parenxima itirilməsinə və hepatocellular disfunksiyaya bağlı *qaraciyər yetməzliyi*, fibroz və arxitektonik dəyişikliklərlə bağlı *portal hipertenziya* sirrozun gediş tipini, klinik, laborator və görüntüləmə 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 bilirubin 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 və xronik şəkildə, bəzən də ağır koma şəklində ortaya çıxır.

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

Cədvəl 5. DAmigo klassifikasiyasına görə sirrozun klinik mərhələləri

Mərhələ	Əlamətlər
Kompensasiya	
1-ci mərhələ	Assit yox, varikoz yox
2-ci mərhələ	Assit yox, varikoz var
Dekompensasiya	
3-cü mərhələ	Assit var ± varikoz
4-cü mərhələ	Qanaxan varikoz var ± assit

- Ümumi əlamətlər – yorğunluq, zəiflik, arıqlama
- Steroid detoksikasiyasının zəifləməsi (estrogen, progesteron, aldesteron 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.

### DİAQNOSTİKASI

Xəstədə bəzi əlamətlər, xüsusən xroniki qaraciyər əlamətləri (zəiflik, tez yorulma, palmar eritema, qırmızı dil, angioektaziyalar) sirroza şübhə yaradır. Portal hipertenziyanın 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 görüntülmə əlamətlərinə görə sirroz diaqnozu qoymaq səhv nəticə verə bilər. Bunları nəzərə alaraq, *sirrozu dəqiqləşdirmək üçün biopsiya etmək (punksiyon və ya laparoskopik) vacib şərtdir.*

### MÜALİCƏSİ

Hazırda sirroz geriçədməz 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 azaltığı qeyd edilməkdədir.

### XÜLASƏ

- Sirroz xronik xəstəliklərin nəticəsi kimi meydana çıxan son dövr qaraciyər xəstəliyi olub, iki arxitektonik dəyişikliyin birlikdə olması ilə xarakterizə olunur: fibroz və düyün.
- Sirroz hazırda geriçədməz proses sayılır.
- Sirroz üçün “ikilər qaydası” xarakterikdir:
  - Sirroz 2 qrup səbəbdən əmələ gəlir: xronik qaraciyər xəstəlikləri və naməlum səbəblər
  - Sirroz üçün 2 dəyişiklik xarakterikdir: fibroz və düyün
  - Sirroz 2 qrup sindrom törədir: qaraciyər yetməzliyi və portal hipertenziya
  - Sirroz 2 cür geriçədməzdir: özü geriçədmür və ikinci geriçədməz xəstəlik olan xərçəngi törədir
- Sirrozun yeganə müalicəsi qaraciyər transplantasiyasıdır.

- Transplantasiya sirrozun erkən və dekompensasiya mərhələlərində yox, subkompensasiya və ağırlaşmalarının ortaya çıxdığı və ya riskinin yüksək olduğu mərhələdə məsləhət görülür.
- Transplantasiyaya qədərki dövrdə və transplantasiya mümkün olmayan hallarda müalicələr sirrozun ağırlaşmalarının profilaktika və müalicəsinə yönəlmişdir (assit, varikoz qanaxma, ensefalopatiya, hepatorenal sindrom və s)

## ƏDƏBİYYAT

1. Angeli P, Fasolato S, Mazza E, et al. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. *Gut*. Jan 2010;59(1):98-104. [Medline].
2. Abt PL, Desai NM, Crawford MD, et al. Survival following liver transplantation from non-heart-beating donors. *Ann Surg*. Jan 2004;239(1):87-92. [Medline]
3. Bayramov NY. Portal hipertenziya. Bakı 2007
4. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology*. Jul 1995;22(1):332-54. [Medline].
5. Genovesi S, Prata Pizzala DM, Pozzi M, Ratti L, Milanese M, Vincenti A, et al. Baroreceptor sensitivity and baroreceptor effectiveness index in cirrhosis: the relevance of hepatic venous pressure gradient. *Liver Int*. Sep 28 2009;[Medline].
6. Gines P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*. Jan-Feb 1987;7(1):122-8. [Medline].
7. Gonzalez-Casas R, Jones EA, Moreno-Otero R. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. Oct 7 2009;15(37):4653-8. [Medline].
8. Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, et al. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg*. Jun 1984;199(6):648-55. [Medline].
9. Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, et al. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hepatology*. Nov 2007;46(5):1453-63. [Medline].
10. Merion RM. When is a patient too well and when is a patient too sick for a liver transplant?. *Liver Transpl*. Oct 2004;10(10 Suppl 2):S69-73. [Medline].
11. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. Jan 2010;105(1):14-32; quiz 33. [Medline].
12. Trotter J, Pieramici E, Everson GT. Chronic albumin infusions to achieve diuresis in patients with ascites who are not candidates for transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Dig Dis Sci*. 2005/07;50(7):1356-60.
13. Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, et al. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. Apr 2007;132(4):1261-9. [Medline].
14. Wolf DC, Katz J. Cirrhosis. <http://emedicine.medscape.com/article/185856>, 2011

