

KARACİĞER HASTALIKLARINDA BİOKİMYASAL PARAMETRELER

Karaciğer

- Karaciğer organizmanın en büyük bezidir.
- Ağırlığı vücut ağırlığının % 2'si kadardır.
- Erkeklerde 1500g, kadınlarda 1200g civarındadır.
- %60'ı hepatositlerden (parenkima hücreleri),
- %30'u RES'in parçası olan Kupffer hücreleri,
- %10'u destek hücrelerinden oluşur.
- Abdomende, sağ tarafta diyaframın altındadır.
- Safra kesesine safra kanalı (ductus hepaticus) ile bağlanır.
- Gastrointestinal sistemden emilen maddeler vena porta kanı ile karaciğere taşınırlar.

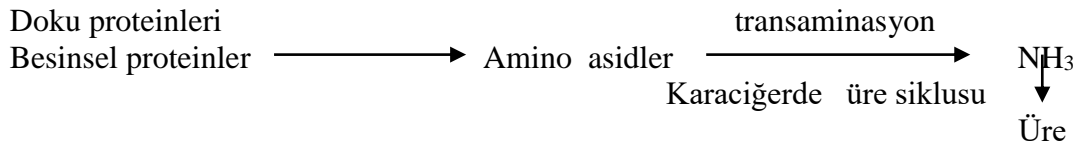
Karaciğerin görevleri

Görev	Örnekler
Sentez	Proteinler (albumin, pıhtılaşma proteinleri, lipoproteinler), kolesterol, safra asitleri, glikojen
Metabolizma	Glukoneojenez, glukozun asetil CoA'ya dönüşmesi, transaminasyon, yağ asitleri
Zehirsizleştirme	Bilirubin, ilaçlar, amonyağın üreye dönüştürülmesi
Salgilama	Safra asitleri

Karbohidrat Metabolizması

- Glikojenoliz ve glukoneojenezden sağlanan glukoz ile kan şekeri düzeyini ayarlar. (Glukoneojenez enzimleri karaciğerde bulunur)
- Emilme ile vücuda giren galaktoz, mannoz ve fruktoz gibi şekerleri glukozla dönüştürür.

Amino asid ve Protein Metabolizması



Lipid Metabolizması

- Kolesterol sentezi
- Safra asidlerinin sentezi
- Keton cisimlerinin sentezi

Zehirsizleştirme reaksiyonları

İlaçlar ve toksinler, Faz I (hidroksilasyon) ve Faz II (konjugasyon) reaksiyonları ile suda çözünür bileşikler oluşturarak idrarla atılırlar.

Karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi

- Bilirubin
- Karaciğer enzimleri
- Serum proteinleri

Bilirubin ve karaciğer fonksiyonları

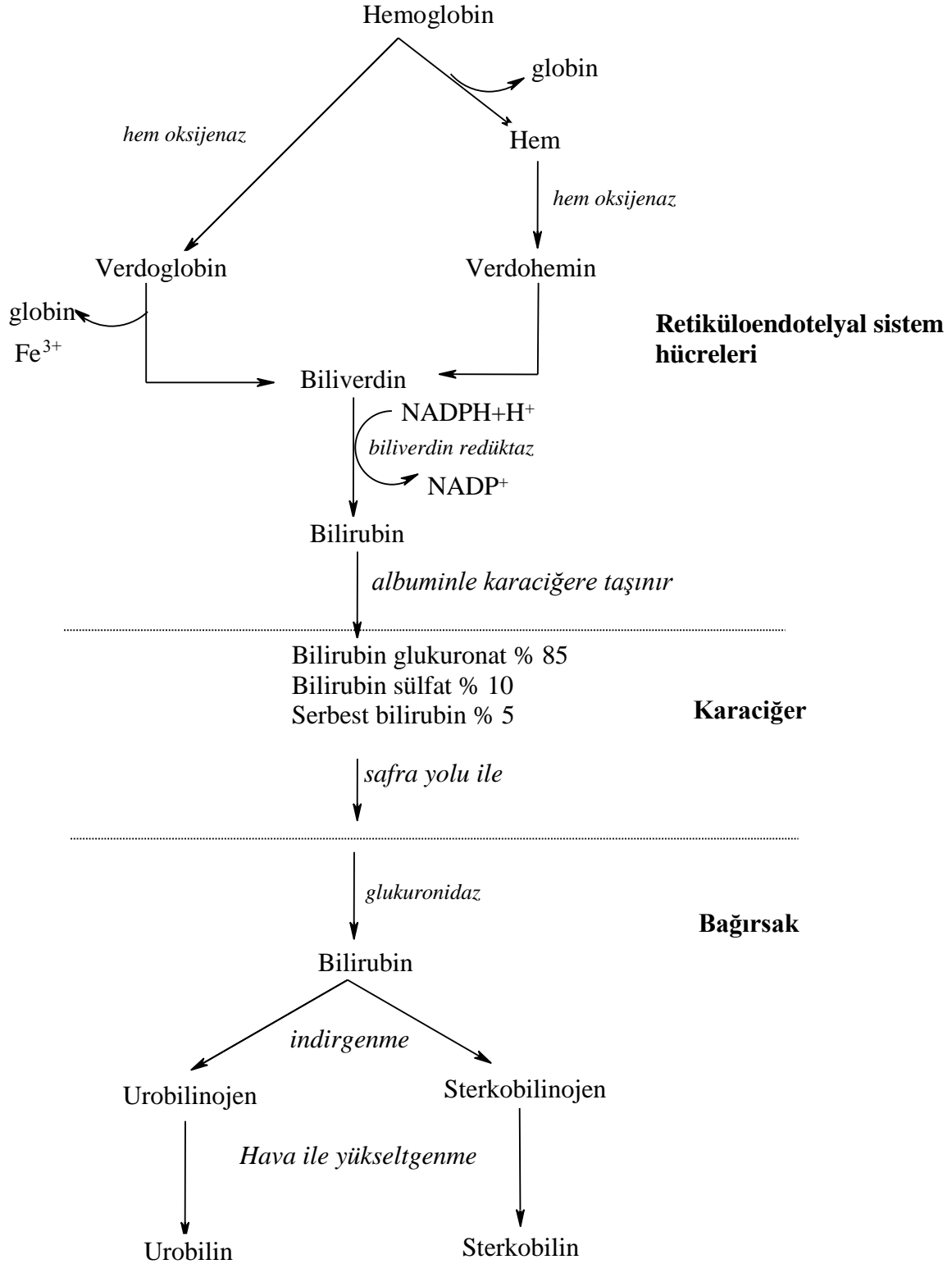
- Bilirubin hemoglobinin yıkılma ürünü olan bir safra pigmentidir.
- Hemoglobin RES hücrelerinde yıkılır.
- Kan serumunda
 - serbest bilirubin (ankonjuge, indirekt)
 - bağlı bilirubin (konjuge, direkt)
 olarak bulunur.

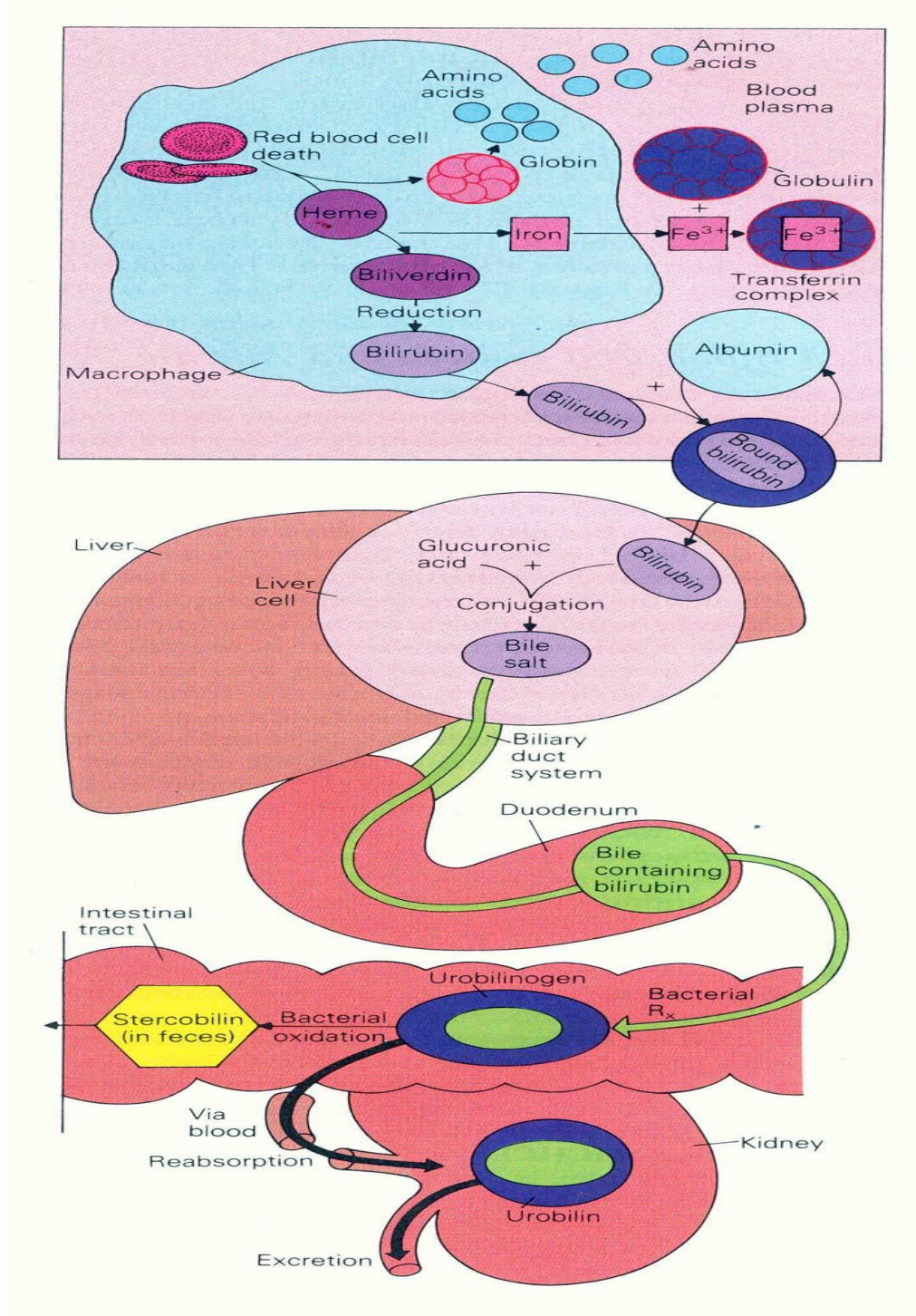
Bilirubin Metabolizması

Bilirubin RES hücrelerinde hemoglobinin yıkılmasıyla meydana gelir. Hemoglobinin protoporfirin halkasındaki metilidin köprüleri yıkılarak lineer bir tetrapirrol olan bilirubin meydana gelir. Bu bilirubinin büyük kısmı **ankonjuge bilirubin**dir ve albumine kovalan olmayan bir şekilde bağlanarak kan yoluyla karaciğere taşınır. Ancak delta bilirubin olarak adlandırılan küçük bir kısmı albumine kovalan olarak bağlanarak taşınır.

Bilirubinin karaciğer tarafından alınması: Protein/bilirubin kompleksi karaciğere geldiği zaman, aktif transportla hepatositlere girer. Burada *UDP-glukuronil transferaz* adlı enzimin etkisiyle bilirubin moleküllerine bir veya iki glukuronik asid molekülü bağlanır (mono ve diglukuronidler) ve **konjuge bilirubin** meydana gelir.

Bilirubinin salgılanması: Suda çözünür hale gelen konjuge bilirubin, safra ile ince bağırsaklara salgılanır. Burada bulunan bakterilerdeki *glukuronidaz*, glukuronik asidi hidroliz eder ve oluşan serbest bilirubin indirgenerek urobilinojen ve sterkobilinojen oluşur. Urobilinojenin bir kısmı (% 20) geri emilerek tekrar karaciğere gider ve tekrar safrayla salgılanır (enterohepatik dolaşım), küçük bir kısmı sistemik dolaşıma geçerek idrarla atılır. Bir kısmı ise tekrar urobilin ve sterkobiline okside olarak dışkı ile atılır. Bu maddeler dışkının rengini veren pigmentlerdir.





Bilirubin metabolizması

Bilirubin analizi

- Bilirubin analizi van den Bergh reaksiyonu ile yapılır. Bilirubin azobilirubine dönüştürülerek oluşan kırmızı renkli bileşik kolorimetrik olarak tayin edilir.
- Serumdaki total bilirubin üç bileşikten oluşur:

Ankonjuge bilirubin (serbest, indirekt) + Konjuge bilirubin (bağlı, direkt) + delta bilirubin

Ankonjuge bilirubin (serum albumine bağlı): ancak protein çöktürülerek ayrıldıktan sonra reaksiyon verir, bu yüzden indirekt bilirubin olarak adlandırılır.
Konjuge bilirubin (glukuronik aside bağlı): suda çözüldüğü için reaktifle direkt reaksiyon verir, bu yüzden direkt bilirubin olarak adlandırılır.

Bilirubin düzeylerinin klinik anlamı

- Normal değerler: % 0.2-1.0 mg (=3.4-17.1 µmol/L)
- % 1.0 mg'ın üstüne çıkmasına **hiperbilirubinemi** adı verilir.
- Bilirubin kanda birikir ve belirli bir düzeye çıktığında dokulara diffüze olarak onları sarıya boyar. Bu duruma **sarılık** veya **ikter** denir.

Bilirubin metabolizmasına ait bozukluklar

Hepatositlerde bilirubin işleme

1. Bilirubinin hepatositler tarafından alınması
2. Hücre içi bağlayıcı proteinlere bağlanma
3. Glukuronik asid ile bilirubinin konjugasyonu
4. Glukuronidleşmiş (konjuge) bilirubinin safra içine salgılanması

Bilirubinin serumdaki konsantrasyonu üç nedene bağlı artabilir:

- bilirubinin üretim hızı karaciğerin atma kapasitesini aşacak şekilde artabilir (**prehepatik sarılık**)
- konjugasyon ve/veya atma fonksiyonları azalmış ve bu yüzden karaciğerin normal oranda üretilen bilirubini metabolize etme kapasitesi aşılmıştır. (**hepatik veya hepatoselüler sarılık**)
- safra kanalı tıkanıklığı safra akışını ve bilirubin atılımını engeller (**posthepatik, obstruktif veya kolestatik sarılık**)

Sarılıklar

A- Ankonjuge (indirekt) bilirubinin artmasına bağlı

B- Konjuge (direkt) bilirubinin artmasına bağlı olabilirler. Oluşan hasarın yerine göre 3'e ayrılırlar:

1. Prehepatik (karaciğer öncesi) sarılıklar

- Aşırı hemoliz veya eritopoiez yetersizliği dolayısıyla fazla miktarda bilirubin meydana gelir, karaciğer bu aşırı miktardaki bilirubini konjuge edip salgılamakta yetersiz kalır. Kanda ankonjuge (serbest) bilirubin artar, deri altında birikmesiyle sarılık oluşur. Bilirubinüri görülmez.

(Yeni doğan sarılığı, pernisiyöz anemi, majör talasemi, favizm, mantar zehirlenmeleri, yılan zehirlenmeleri, ilaç zehirlenmeleri, kan transfüzyonu reaksiyonu, malarianın karasu humması).

2. Hepatik (hepatoselüler) sarılıklar

- **Kalıtsal bilirubin konjugasyonu bozukluğuna** bağlı olarak, bilirubinin karaciğere alınmasında ya da karaciğerdeki konjugasyonunda bozukluk. Karaciğer hücrelerinden

dolaşıma bilirubin geri dönüşümü olur. Kanda ankonjuge (serbest) bilirubin artar. Bilirubinüri görülmez.

(Crigler-Najjar sendromu, Lucey-Priscoll sendromu, Gilbert sendromu, ilaçlara bağlı: rifamisin, sülfonamidler, salisilatlar v.s.)

- **Kalıtısal bilirubin salgılanması bozukluğu (konjuge bilirubinin hepatositlerden safra kanalcıklarına iletilmemesi)'na bağlı:** hepatosit fonksiyonlarındaki bozukluk dolayısıyla, bilirubin konjugasyona uğradığı halde, safra kanalcıklarına salgılanamaz. Kanda konjuge bilirubin artar. Bilirubinüri görülür. İdrada urobilinojen görülür. (Dubin-Johnson sendromu, Rotor sendromu)

- **Hepatositlerde hasar:**

Hem serbest hem de konjuge bilirubinin kandaki düzeylerinin yükselmesi söz konusu olmakla birlikte, konjuge bilirubin, toplam bilirubinin % 65'ini oluşturur ve bilirubineminin başlıca nedenidir.

(Akut ve subakut hepatik nekroz, infeksiyöz hepatit, Weil hastalığı, infeksiyöz mononükleoz, kronik hepatit, hepatik, siroz, mantar zehirlenmeleri (*Amanita phalloides*), ilaçlar (sülfonamid, trankilizanlar, sitotoksikler).

3. Kolestatik sarılıklar

- **Safranın akışındaki bozukluk (kolestaz):**

Safra kanallarının tıkalı olmasından dolayı safra bağırsağa akamaz.

a) İntrahepatik kolestaz: safra kanalcıklarının veya safra kanalında yer alan hepatositlerin (bilier hepatositler) harabiyeti (bilier siroz).

b) Ekstrahepatik kolestaz (ameliyat sarılığı):safra kesesi veya pankreas taşları, tümörleri, hepatik ve renal arterlerin anevrizmaları.

Uzun süren kolestaz sonucunda:

1-Safra ince bağırsağa ulaşamadığından yağların ve yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E, K) emilmesi aksar, yağlı dışkı görülür.

2- Safra bileşenleri olan bilirubin, safra asitleri, kolesterol karaciğerde birikir. Bunların konsantrasyonlarının artması, regurjitasyona (ters yönde akım) neden olur, diğer bir deyişle bu maddeler safra ile salgılanamadıklarından kanda birikirler. Deri altında oluşan kolesterol birikintileri ksantoma (deride sarı renkli lekeler) şeklinde görülür.

3-Safra asitlerinin deri altında birikmesiyle kaşıntı (prurit) görülebilir.

4-Kolestatik sarılıkta kanda konjuge bilirubin arttığından, idrara bilirubin çıkar. Bilirubinin ince bağırsağa akması bozulduğundan idrarda urobilinojen azalır.

5- Kolestatik enzimler olarak bilinen *alkali fosfataz* (ALP) ve *gamma glutamil transpeptidaz* (GGT) artar.

Sarılığın ayırıcı tanısında karaciğer fonksiyon testleri

<i>Test</i>	<i>Prehepatik</i>	<i>Hepatik</i>	<i>Kolestatik</i>
<i>Serum bilirubini</i>	Serbest	Her ikisi de	Konjuge
<i>İdrarda bilirubin</i>	Yok	Var	Var
<i>İdrarda urobilinojen</i>	Artmış	Artmış	Azalmış
<i>ALT, AST, ALP</i>	Normal	Hafifçe artmış	Belirgin olarak artmış

Serum bilirubininin artmasının nedenleri

Artmış bilirubin tipi	Klinik durumlar
Sadece ankonjuge	Hemolitik anemiler Yeni doğan Kalıtsal bilirubin konjugasyonu bozukluğu İlaçlar
Sadece konjuge	Safra kanalı tıkanması Bazı hepatitler İlaçlar
Her ikisi	Hepatit

Karaciğer enzimleri

Karaciğer hücrelerinde sentez edilen enzimler, normalde az miktarda seruma geçer. Karaciğer hücrelerinde bir hasar söz konusu olduğunda seruma geçen enzim miktarı artar. Bu enzimler karaciğerin farklı kısımlarında bulunduğu için, bunların kandaki aktivitelerinin ölçülmesi, karaciğer hastalığının tipinin belirlenmesinde faydalı olur. Karaciğer fonksiyon testlerinde ölçülen başlıca enzimler:

- Transaminazlar: ALT (= alanin aminotransferaz = GPT = glutamat piruvat transaminaz) ve AST (= aspartat transaminaz = GOT = glutamat oksalasetat transaminaz).
- Alkali fosfataz (ALP)
- γ -Glutamil transpeptidaz (GGT, γ -GT)

Geleneksel “hepatik profil” veya karaciğer fonksiyon testleri, iki aminotransferaz, alkali fosfataz ve gamma glutamil transpeptidaz’dan oluşur. ALT, karaciğerde daha fazla

bulduğundan, AST'ye göre karaciğer hasarı için daha spesifiktir. Kolestazda kanda ALP ve GGT miktarları artar. GGT hepatoselüler hastalıklarda da çok artar ancak kolestazdaki artış daha fazladır. GGT alkol alınmasından kısa sonra serumda arttığından, alkolik karaciğer hasarının anlamlı bir göstergesidir.

Karaciğer enzimlerindeki değişikliklerin klinik anlamı

Enzim	Hastalık	Kandaki aktivite değişiklikleri
ALT	Hepatoselüler hastalık	Artar Daha hassas
AST	Hepatoselüler hastalık	Artar
ALP	Kolestaz, tıkanma sarılıkları	Artar
γ -GT (GGT)	Kolestaz ve hepatoselüler hasar, alkol alımı belirteci	Artar
Kolinesteraz	Hepatoselüler hastalık	Azalır

Safra asidleri

Safra asidlerinin kandaki miktarının değerlendirilmesi, karaciğerdeki patolojiyi gösterebileceği gibi ince bağırsaktan emilimdeki bozukluğu da gösterir. Safra asidlerinin kandaki miktar tayini karaciğer fonksiyon testi olarak kullanılmaz, bu tayin ileumun son kısmındaki bozuklukların (Crohn hastalığı) tanısında kullanılır.

Plazma proteinleri

Karaciğer plazma proteinlerinin sentez edildiği başlıca organdır. Bu nedenle, proteinlerin kandaki miktarları tayin edilerek karaciğerle ilgili bozukluklar saptanabilir.

Karaciğer bozukluklarının göstergesi olan proteinler:

Albumin, globulinler, seruloplazmin, α_1 -antitripsin, haptoglobin, α -fetoprotein, β_2 -mikroglobulin, kan pıhtılaşmasında rolü olan proteinler.

Hipoalbumiemi çeşitli karaciğer hastalıklarının göstergesidir. γ -Globulinler, alkolik sirozda, kronik aktif hepatitte, primer bilier sirozda artar. α_1 ve α_2 Globulinler habis tümörlerde artar.

Seruloplazmin, kanda bakır iyonlarını taşıyan proteindir. Arttığı ve azaldığı hastalıklar tabloda belirtilmiştir.

α_1 -Antitripsin (α_1 -antiproteaz), tripsin ve diğer proteazları inhibe eden bir glikoproteindir. Bu protein eksikliği dolayısıyla gelişen sirozda kandaki α_1 -antitripsin miktarı azalır.

Haptoglobin, α_2 -globulindir. Hemoliz sırasında plazmaya geçen serbest hemoglobini bağlayarak RES'e taşır. Böylece her hemolizde açığa çıkan hemoglobinin böbreklerden süzülerek idrarla atılması önlenmiş olur. Kronik karaciğer hastalığında ve metastatik tümörlerde haptoglobin miktarı azalır.

α -fetoprotein, fetusta bulunan, doğumdan itibaren kanda çok azalan ve nihayete birkaç haftadan sonra kanda görülmeyen bir proteindir. Hepatoselüler karsinomada artar.

Pıhtılaşmada (koagülasyonda) rolü olan proteinler: aralarında fibrinojen, protrombin, fibrini stabilize eden faktör (FSF), plazma tromboplastininin de olduğu, pıhtılaşma için gerekli faktörlerin çoğu karaciğerde sentez edilir. Bu proteinlerin bazılarının sentezi için K vitamini gereklidir. Bu nedenle K vitamininin ince bağırsaklardan emilemediği durumlarda, (örn: uzun süren obstruktif sarılık) pıhtılaşma mekanizması aksayabilir. Ancak bu durum parantral K vitamini verilmesiyle düzeltilebilir. Pıhtılaşma mekanizması hepatoselüler bir hasar nedeniyle pıhtılaşma için gerekli faktörlerin sentezinin yapılmaması yüzünden bozulmuşsa, K vitamini verilmesi ile düzeltilemez. Hepatoselüler yetersizliği belirlemek için protrombin zamanı (PT) ölçülür. Karaciğer bozukluklarında PT uzar.

Karaciğer hastalıklarının tanısında kullanılan serum proteinleri

Protein	Hastalık	Kandaki miktar değişikliği
Albumin	Kronik karaciğer hastalıkları	Azalır
γ -Globulinler	Alkolik siroz Kronik aktif hepatit Primer bilier siroz	Artar
α_1 - ve α_2 - Globulinler	Habis tümörler	Artar
Seruloplazmin	Wilson hastalığı Kronik aktif karaciğer hastalıkları Bilier siroz	Azalır Artar
α_1 -Antitripsin	α_1 -Antitripsin nedeniyle oluşan siroz	Azalır
Haptoglobin	Kronik karaciğer hastalığı Metastatik tümörler	Azalır
α -Fetoprotein	Hepatoselüler karsinoma	Artar
β_2 -Mikroglobulin	Kronik aktif karaciğer hastalıkları Bilier siroz	Artar
Protrombin	Hepatoselüler yetmezlik	PT uzar

Amonyak

Amino asitlerin katabolizması sonucunda oluşan amonyak karaciğer hücrelerinde ornitin (üre) siklusunda zehirsizleştirilir. Karaciğer hücrelerini hasara uğraması, bu yolun aksamasına ve kanda amonyağın artmasına neden olur, bunun sonucunda da hepatik ensefalopati meydana gelir.

Kanda amonyak artması: Akut viral hepatit, Reye sendromu, siroz'da görülebilir.

Karaciğer hastalıkları

Akut viral hepatit: Viral terimi genellikle 3 tip enfeksiyon A, B ve C için kullanılırsa da hepatit birçok viral enfeksiyonun bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir. Hepatit-A oral-fekal yolla bulaşırken, hepatit-B ve C kan ürünleri ve diğer vücut sıvıları ile bulaşır. Atakların ciddiyeti değişebilir veya sadece transaminazlarda hafif bir artış da görülebilir. Başlangıçtaki semptomlar yorgunluk, iştah kaybı, bulantı gibi sıklıkla non-spesifik semptomlardır. Bu safhada serum transaminazları bazen normalin 20 katına çıkabilir ancak ikter (sarılık) görülmez. Sarılık tablosu semptomların ortaya çıkmasından 3-4 gün sonra gelişir. Transaminaz aktiviteleri semptomların ortaya çıkışından 3-4 gün sonra sarılığın başlamasından hemen önce en yüksek değerine erişir, idrarın rengi koyulaşır ve feçes renksizleşir. Hiperbilirubineminin başlıca nedeni genellikle bilirubinün hepatositlerden atılmasındaki bozukluktur. Bu nedenle de esas olarak konjuge bilirubin artar ve bilirubinüri görülür. Bu enfeksiyonlarda hangi virus etken olursa olsun patoloji birbirine benzer: hepatositlerde akut enflamasyon, hepatosit nekrozu görülür.

Beş tür hepatiti virusu ve buna bağlı olarak 5 tür hepatit bilinmektedir:

Hepatit A virusu HAV	Hepatit A'nın etkeni
Hepatit B virusu HBV	Hepatit B'nin etkeni
Hepatit C virusu HCV	Hepatit C'nin etkeni
Hepatit D virusu HDV (Delta virusu)	Hepatit D'nin etkeni
Hepatit E virusu HEV	Hepatit E'nin etkeni.

Akut viral hepatitte bozulan biokimyasal parametreler:

- Kanda konjuge bilirubin artar.
- İdrara bilirubin çıkar
- İdrarda urobilinojen artar
- Kanda ALT, AST 20-30 kat artar
- İdrar maun rengi (koyu çay rengi) olur
- Dışkı renksizleşir (atılan sterkobilin azaldığı için)

Hepatit A virusu: kanda anti-HAV antikorunun bulunması geçirilmekte olan veya daha önce geçirilmiş hepatit A enfeksiyonunu gösterir. Anti-HAV'nin biri IgM diğeri IgG sınıfında olmak üzere iki alt sınıfı vardır: IgM enfeksiyon sırasında artarken, IgG 15. haftadan sonra pik verir ve ömür boyu kanda bulunur. IgM nin bulunması aktif enfeksiyonu, IgG'nin bulunması ise hastanın bir zaman bu enfeksiyonu geçirdiğini gösterir.

Hepatit B virusu: çift kılıflı (çift protein tabakalı) bir yapıya sahiptir.

Dış kılıf: HBsAg: HBV yüzey (surface) antijenini içerir. Bu antijen antikor oluşumunu stimule eder ve hepatit B ile ilgili klinik tablo ortaya çıkmadan önce kan serumunda belirerek hastalık süresince kanda kalır.

İç kılıf: HBcAg: HBV çekirdek (core) antijenini ve büyük olasılıkla e antijenini (HBeAg) içerir. Çift kılıfın içinde çift zicirli DNA ve viral replikasyonu sağlayan DNA polimeraz enzimi bulunur.

Laboratuar belirteçleri (marker): İnkubasyon süresince ve ilk belirtilerle birlikte HBsAg ve HBeAg konsantrasyonu kanda yükselir. Bilirubin ve karaciğer enzimlerinin kanda yükselişi ile aynı zamanda pik verir ve belirtiler devam ederken antijen konsantrasyonları düşmeye başlar. Bundan sonra antikor konsantrasyonları yükselmeye başlar (anti- HBcAg, anti-HBeAg ve anti- HBsAg). Hastalığın nekahat döneminde (3. aydan itibaren) kanda Anti-HBs

yüzey antijenine karşı antikor oluşur. Bu antikor hepatit B geçirenlerde ömür boyu bağışıklık sağlar.

Kronik hepatit B taşıyıcısı: HBsAg + olan ancak aktif hepatit B geçirmeyen kişiler kronik taşıyıcıdır.

	Hepatit A	Hepatit B	Hepatit C	Hepatit D	Hepatit E
İnkübasyon süresi	15-40 gün	50-180 gün	30-150 gün	21-90 gün	15-60 gün
Hastalığın ortaya çıkma şekli	Akut	Sinsi	Sinsi	Akut	Akut
Bulaşma şekli	Oral-fekal yol Kontamine sularla sulanmış sebze ve meyvalar Kabuklu deniz ürünleri	Parenteral İğne veya seksüel yol	Parenteral İğne veya seksüel yol	Parenteral İğne veya seksüel yol	Oral-fekal yol Kontamine sularla sulanmış sebze ve meyvalar Kabuklu deniz ürünleri

Hepatit B için risk grubu: Kan ve vücut sıvılarına maruz kalanlar:

- Doktorlar
- Diş hekimleri
- Laboratuvar ve kan bankası çalışanları
- Homoseksüeller ve uyuşturucu bağımlıları

Hepatit B hastaları 3 sınıfa ayrılır:

- **Aktif hasta.** Kan kesinlikle alınmaz.
- **Taşıyıcı.** AntiHbS antikor ve IgG +. Kan alınmaz.
- **Hepatit B geçirmiş.** AntiHbS antikor + Eğer IgG + ise taşıyıcıdır, kan alınmaz. Eğer IgG – ise, tamamen atlatmış kabul edilir, kan alınır.
- **Hepatit B aşılı:** AntiHbS antikor +, IgG –, kan alınır.

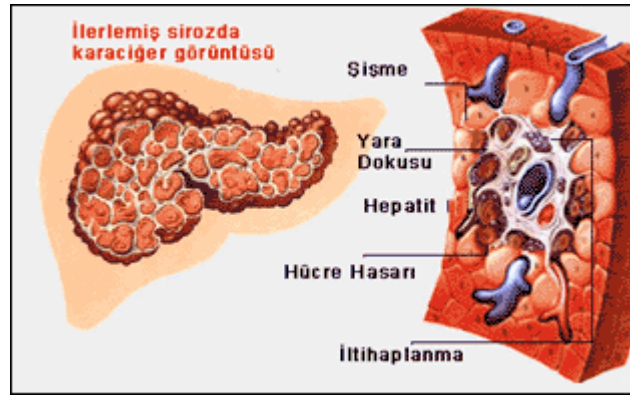
Hepatik siroz: siroz hepatoselüler nekrozu, fibrozisin ve nodül oluşumunun takip ettiği diffüz bir olaydır. Karaciğerin normal yapısı bozulmuştur ve kanlanması da değişmiştir, ancak biokimyasal fonksiyon genel olarak normaldir. Transaminazlar (özellikle AST) ve GGT de hafif artış vardır. Tablo ilerlerse, sarılığa idrarda bilirubin ve urobilinojen atılımının artışı eşlik eder. Albumin sentezi aksar ve hipoalbuminemi görülebilir. Protrombin zamanı (PT) uzar, kolesterol sentezi azaldığından kolesterol azalır. Sirozlularda hepatoselüler karsinoma gelişmesi riski daha fazladır ve bu serum α -fetoprotein konsantrasyonunun artışı ile gösterilir.

Sirozun nedenleri:

- Kronik alkol kullanımı
- Viral hepatit (post hepatitik siroz)
- Otoimmün (primer bilier siroz)

- Uzun süren kolestaz
- Toksinler
- Bazı ilaçlar

Yumuşak bir dokuya sahip olan karaciğer, siroza yakalanması durumunda küçülür ve yumruk büyüklüğünde bir boyuta ulaşır. Karaciğer bu durumda sertleşir ve etrafını doku kaplar. Normal karaciğer dokusunun yerini yara tamirinde kullanılan bağ dokusu ve yeni oluşan karaciğer hücrelerinin bulunduğu bölgeler kaplar. Karaciğer hücreleri ölürken onların yerini de bağ dokusu alır. Karaciğer bu durumda işlevini yerine getiremez ve hayati tehlike oluşur. Eğer siroz zamanında tedavi edilir ve küçülme durdurulabilirse, hastalık uzun yıllar hastaya sorun çıkarmadan takip edilebilir.



Sirozun belirtileri:

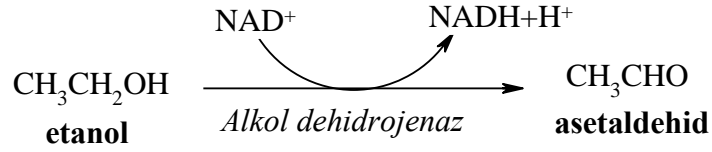
- Bazı hallerde hiç bir belirti olmayabilir
- İştahsızlık
- Kilo kaybı
- Bulantı, kusma
- Yorgunluk ve zayıflık hissi
- Cildin ve göz aklarının sararması
- Karın ağrısı
- Bağırsak kanaması
- Cilt altında ufak kırmızı örümcek gibi kan damarları gözükmesi veya cildin kolayca çürümesi
- Kaşınma
- Karında şişme
- Karında ciddi biçimde sıvı birikimi (asit) olur.

Karaciğer ve alkol:

Alkolün yüzde 90'ı karaciğer tarafından vücuttan atılır. Karaciğer bu işlem sırasında zehirli bir madde üretir. Bu madde karaciğer için son derece zararlıdır. Çünkü karaciğerde yağ hücrelerinin oluşmasına neden olur ve aşırı derecede alkol tüketimiyle karaciğerin yağlanmasına yol açar. İleri safhalarda karaciğerde bağ dokusu oluşur ve siroz olur.

Etanolün karaciğere olan etkisinin mekanizması hala tam olarak bilinmemekle birlikte başlıca iki türlü tahribattan söz edilebilir:

Etanol karaciğerde *alkol dehidrojenaz* tarafından asetaldehide dönüştürülür.



Toksik bir madde olan asetaldehid, lipid peroksidasyonunu arttırarak karaciğer yağlanmasına, karaciğer hücrelerinin yapılarının bozulmasına yol açar.

İkinci olarak etanolun doğrudan doğruya karaciğer hücrelerinin yapısını bozduğu bildirilmektedir. Alkol yağda çözüldüğü için hücre zarının bütünlüğünü bozar.

Kronik alkol alınımına bağlı olan karaciğer hasarının üç evresi vardır:

1. Alkolik steatoz (karaciğer yağlanması): etanolün lipid metabolizmasına etkisi sonucunda yağların küçük moleküllere parçalanması azalır ve trigliseridler karaciğerde toplanmaya başlar.
2. Steatonekroz (alkolik hepatit): karaciğer hücrelerinde enflamasyon ve fibroz oluşur, hücreler nekroze olmaya başlar.
3. Alkolik siroz: nekroze olan karaciğer hücrelerinin yerini fibröz bir doku (bağ dokusu) alır. Buna fibrosis adı verilir. Asetaldehidin fibrosise neden olan başlıca protein olan kollajenin oluşmasında rolü olduğu ileri sürülmektedir.

Sirozun ileri evrelerinde hepatoselüler karsinoma da oluşabilir.

Alkole bağlı karaciğer hastalığında laboratuvar bulguları:

Artar	Azalar
Transaminazlar (bilhassa GGT)	Glukoz
Lipoproteinler	Albumin
Trigliseridler	Transferrin
Keton cisimleri	
Bilirubin	

Alkolik siroz, genellikle uzun yıllar çok içki içmek sonucunda gelişir ve alkoliklerin % 15' inde görülür. Alkolik siroz başlangıçta genellikle kendini belli etmez. Daha sonra belirtiler yavaş yavaş başlar. Bunlar iştahsızlık, kilo kaybı, ciltte çürüklerin kolay oluşması, güçsüzlük ve yorgunluktur. Sarılık ve yemek borusunda kanama bunların arkasından gelir. Tedavi hastalığın doğurduğu problemlerin ortadan kaldırılmasına yöneliktir. Alkolü bırakmak şarttır. O zamana kadar olan hasarı düzeltmese de hastalığın ilerleme hızını azalttığı gibi hastadaki belirtileri rahatlatıcı etki yaratır. Sirozun özel bir tedavisi yoktur. Yarattığı rahatsızlıklar tedavi edilir. Karında sıvı (asit) birikimi varsa tuz kesilmesi önerilir. İçilen su da çıkartılan idrar miktarına orantılı olarak bir miktar kısıtlanabilir. İdrar söktürücü ilaç kullanılabilir. Ensefalopati belirtileri varsa, gıdalarla alınan protein kısıtlanır.

Sirozda ortaya çıkan tablolar

Portal hipertansiyon

Siroz hastalarının üçte ikisinden fazlasında bu durum vardır. Karaciğer dokusunun sertleşmesi karaciğeri besleyen damarlardaki akışın bozulmasına neden olur. Karaciğerin damar

sisteminde basınç yükselir, dalak şişer, karındaki damarlar genişler, buradaki kandan sızan sıvılar karında birikerek 'asit' denilen duruma yol açar, yemek borusundaki damarların genişlemesi, burada varislerin oluşmasına neden olur.

Yemek borusu varisleri kanaması

Varislerin yırtılması aşırı miktarda kanamaya yol açabilir. Hayatı tehlikeye sokan bir durumdur. İlk tedavi vazopressin adlı ilacın damardan verilmesidir Bu varisteki baskıyı azaltıp kanamayı en azından geçici olarak durdurmaya yol açar. Bazen yemek borusuna sokulan özel bir tüpteki balon şişirilerek varislerin üzerine baskı yapılmaya ve bu yolla kanama kontrol edilmeye çalışılır. Acil durum dışında bir çare, ameliyat yaparak portal damar sistemindeki basıncı azaltarak varislerin küçülmesini sağlamak ve yırtılmasını önlemektir.

Siroza bağlı ensefalopati (Hepatik ensefalopati) (bkz. Akut hepatik yetmezlik)

Akut hepatik yetmezlik (fulminant hepatic failure): ani masif nekroz veya ciddi karaciğer fonksiyon yetmezliğine bağlıdır. En sık görülen nedenleri viral hepatit veya ilaç reaksiyonudur. Sarılık genellikle ilerleyicidir ve transaminazlar sonunda düşseler bile başlangıçta genellikle artmışlardır. Amonyanın üreye çevrilmesi bozulmuştur ve kan amonyak düzeyleri genellikle yüksektir. Bunlar hepatik ensefalopati (kernikterus) ile korrelasyon gösterirler. **Kernikterus**, toksik maddelerin beyinde birikmesi sonucunda, beyin hücrelerinin tahrip olmasıyla meydana gelen ensefalopatidir.

Kernikterus'ta, a) kandaki bilirubin konsantrasyonunun çok yükselmesi sonucunda, bilirubin kan-beyin engelini aşarak beyinde birikir. b) transaminasyon mekanizmasının bozulmasıyla, dallanmış aminoasitlerin konsantrasyonları azalmış, tirozin ve fenilalaninin konsantrasyonları artmıştır. Üre siklusu bozulduğundan artan amonyak kan-beyin engelini aşarak beyinde birikir ve toksik etkisi nedeniyle beyin hücrelerini tahrip eder.

Kronik hepatit:

Nedenleri:

- Virus (genellikle hepatit B ve C'den hemen sonra kronik hepatit görülür.
- Otoimmün (primer bilier siroz)
- Alkol ve uyuşturucu kullanımı
- Bazı ilaçlar

Laboratuvar bulguları:

- Sarılık görüntüsü pek sık ortaya çıkmaz, hastalık sinsi gelişir. Karaciğerde enflamasyon 6 ay veya daha fazla sürebilir.
- Transaminazlar 5 katı kadar artar. Bu da rastlanılan tek anormal biokimyasal olgudur.
- Klinik seyir selimdir, nadiren siroz görülür.
- Hastalık ilerledikçe hipoalbuniemi görülür.

Neonatal (yeni doğan) sarılığı: neonatal dönem, fetusun 7 aylıktan itibaren doğumdan 1 ay sonrasına kadar olan süreyi kapsar. Yeni doğan bebeklerde karaciğerde *UDP glukuronil transferaz* henüz aktif değildir. Bu nedenle bilirubin karaciğerde glukuronidleşemez, sonuçta kanda ankonjuge bilirubin artar. Böylece fizyolojik sarılık oluşur. Fizyolojik sarılık doğumdan sonra 2-5. günlerde en yoğundur, 1 hafta kadar sürebilir.

Primer bilier siroz: otoimmün bir hastalıktır. Genellikle 40 yaşından sonra ve genellikle kadınlarda (% 95) ortaya çıkar. Başlangıçta hiçbir belirti vermediğinden teşhisi

oldukça güçtür. Organizma karaciğerdeki safra kanalcıklarına karşı oto-antikorlar geliştirerek bunların tahribine neden olur. Safra kanallarının hasarı genellikle siroza ve karaciğer yetmezliğine yol açar. Safra asidlerinin ince bağırsağa salgılanması bozulduğundan, yağların ve yağda çözünen vitaminlerin sindirimi de bozulur. Alkali fosfatazın yükselmesi ve antimitokondrial antikorların bulunması ile tanı konulur.

Laboratuvar bulguları:

Artar	Azalıır
Alkali fosfataz	Albumin
GGT	Pıhtılaşma faktörleri
Bilirubin	
İmmunoglobulinler (bilhassa IgM)	
Antimitokondrial antikorlar	

Reye sendromu: 1963 yılında Avustralyalı bir grup araştırmacı tarafından ilk kez tanımlanmış olan bu hastalığın nedeni bilinmemektedir. Daha çok küçük çocuklarda bir viral enfeksiyon sonucunda oluşan ve karaciğer hücrelerini tutan bir hastalıktır. Reye sendromunun gribe benzer hastalıklardan sonra görülmesi, etkenin bir virus olabileceğini düşündürmektedir.

Belirtiler:

- Kusma
- Ateş
- Nörolojik bozukluklar (delirium)
- Hepatomegali
- ALT, AST, plazma amonyak düzeyi, plazma yağ asidleri artmıştır
- Beyinde sıvı artışına bağlı ölüm

Reye sendromu ile aspirin alımı arasında bir ilgi olduğu birçok vaka ile bildirilmekteyse de nedeni henüz açıklanamamıştır.

Hemokromatozis: karaciğer demir metabolizmasında önemli bir rol oynar. Transferin (kanda demiri taşıyan protein) ve ferritin (demirin depo şekli) karaciğerde sentezlenir. Serumdaki transferin miktarı immunokimyasal yöntemlerle saptanabileceği gibi, Total Demir Bağlama Kapasitesi (TDBK) ile de saptanabilir. Karaciğer hücre nekrozuyla birlikte görülen akut hepatik hastalıklarda transferin sentezi bozulduğu için serumdaki transferin konsantrasyonu ve TDBK azalır. Hemokromatozis demir fazlalığı sonucunda oluşan metabolik karaciğer hastalığıdır. Primer hemokromatozis erkeklerde daha sık görülen kalıtsal bir hastalıktır. Demirin bağırsaklardan emilmesindeki regülasyon bozukluğu nedeniyle vücuttaki miktarı artar. Bunun sonucunda demir karaciğer, kalp ve pankreasta birikir. 40-60 yaşlarından sonra belirti verir. Sekonder hemokromatozis sonradan gelişir. Alkolizm, talasemi ve sık tekrarlayan kan transfüzyonlarından ileri gelebilir.

Karaciğer hücreleri, demirin hepatositlerde ve RES hücrelerinde birikmesi sonucunda hasara uğrar, fibrozis ve siroz gelişir. Kalpte demir birikmesi kardiomyopatiye, pankreastaki birikme diabete ve derideki birikme bronzlaşmış görünüme neden olur.

Belirtiler:

- Deride bronz renk (melaninin deride birikmesine bağlı)
- Artrit (kalsiyum pirofosfat birikmesine bağlı)

- Hipogonadizm (demirin hipofiz ön lobunda birikmesi sonucunda FSH ve LH hormonlarında azalmaya bağlı)
- Testiküler atrofi (demirin testislerde birikmesine bağlı)

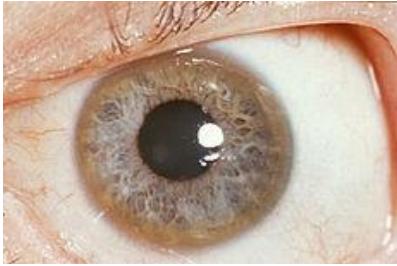
Klinik bulgular:

- Serum ferritini artar
- Transferin ve TDBK azalır.

Hemokromatozisin teşhisinde çok geç kalınmamışsa haftada bir kan alınmak suretiyle demir eksiltilerek ömür boyu kontrol altında tutulabilir (Terapötik Flebotomi). Kadınlardaki belirtiler adet kanamalarıyla kan eksildiğinden hastalık menopoza kadar daha hafif seyreder. Bundan başka diyet hastalığa göre yönlendirilir, C vitamini ve demir alımı kısıtlanır. Ailede hemokromatoz hastası varsa ilk çocukta prenatal tanı önerilir. Bozuk HFE geni ile tanı konulur.

Wilson hastalığı: Bakır kanda seruloplazmin adı verilen bakır-protein kompleksi halinde taşınır ve seruloplazmin karaciğerde sentez edilir. Wilson hastalığında **13. kromozomdaki ATP7B adındaki spesifik bir gen çalışmaz durumdadır**. Bu gen normalde karaciğer hücrelerinin fazla bakırı vücuttan atışını kontrol eder. Karaciğer hücreleri normal şartlarda fazla bakırı safra kesesine gönderir. Bu süreç işlemediğinde ise bakır karaciğer hücrelerinde birikir. Karaciğerin bakır depolama kapasitesi çok fazla zorlandığında bakır kana karışır ve temelde beyin olmak üzere vücudun değişik kısımlarında birikir.

Wilson hastalığı denilen genetik hastalıkta bakır iyonlarının safra ile atılımında bozukluk olması nedeniyle veya bakırdan seruloplazmin sentezlenememesi nedeniyle karaciğerde bakır miktarı artar ve bakır karaciğerde birikir. Bakırın toksik etkisi nedeniyle karaciğer hücreleri tahrip olur, bakırın böbreklerde birikmesiyle dejeneratif bozukluklar, beyinde birikmesiyle nörolojik bozukluklar, eritrositlerde birikmesiyle de hemoliz meydana gelir. Bakır ayrıca korneada da birikir (lentiküler dejenerasyon) İrisin etrafındaki kahverengi halka hastalığın tipik bir belirtisidir (Kayser-Fleischer ring).

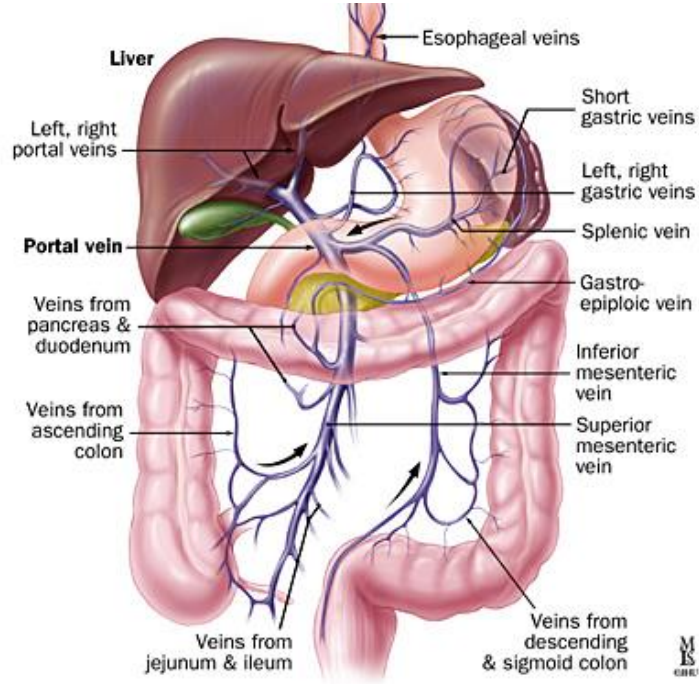


Wilson hastalığında Kayser-Fleischer halkası

Klinik bulgular:

- Serumda seruloplazmin çok azalır
- Serum bakır miktarı azalır (seruloplazmin olmadığından Cu serumda taşınmaz)
- İdrarla bakır atılımı çok artar
- Karaciğerde yüksek bakır düzeyi

Wilson hastalığı bakırı kelatlayan penisilamin veya trientin, çinko veya amonyum tetratiyodomolibdat ile tedavi edilir.



Portal ven dolaşımı

Karaciğer hasarı oluşturabilen ilaçlar

İlaç	Karaciğer nekrozu	Hepatit benzeri reaksiyon	Kronik hepatit	Kolestaz
α -metildopa	+	+	+	+
Ferrosülfat	+*			+
Fenilbutazon		+		+
Fenitoin		+		+
Halotan	+	+		+
İndometazin				+
İzoniazid		+	+	
Karbamazepin				+
Klorambusil		+		
Klorpromazin				+
Klortetrasiklin	+			
Metotreksat			+	
MAO inhibitörleri		+		
Nitrofurantoin		+	+	+
Oral kontraseptifler				+
p-amino salisilik asid		+		+
Parasetamol	+*		+	
Salisilatlar (Aspirin)	+*			
Sitotoksikler	+*			
Tolbutamid				+
Valproat	+			+

*Doza bağımlı

Karaciğer fonksiyonlarının genel olarak değerlendirilmesi

Karaciğer fonksiyon testleri karaciğer hasarını veya fonksiyon bozukluklarını gösteren testlerdir. Genellikle transaminazlar (ALT ve AST), gamma glutamil transpeptidaz (GGT) aktivitesi ölçülür. ALT karaciğer için daha spesifiktir. GGT, hem bilier bozukluğu ve kolestazi, hem de alkole bağlı karaciğer hasarını gösterir. Bilirubin fraksiyonlarının ölçümü karaciğerin konjugasyon ve salgılama kapasitesinin göstergesidir. Albumin ve pıhtılaşma faktörlerinin azalması (protrombin zamanının uzaması) karaciğerin sentez kapasitesinde azalmaya işaret eder. Aşağıdaki tabloda karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesindeki parametreler özet olarak verilmiştir.

Uygulanan test	Değerlendirme
Serum albumin PT (Protrombin zamanı) Amonyak	Karaciğer fonksiyon bozukluğu
ALT (SGPT) AST (SGOT)	Karaciğer hücre hasarı
ALP GGT (γ -GT) Direkt bilirubin	Bilier tıkanıklık (kolestaz)

Ancak tüm bu parametreler bazı başka hastalıklarda da anormallik gösterebilirler. Örneğin AST, miyokard infarktüsünde veya iskelet kası hasarında da yükselebilir. ALP kemik hastalıklarında da yüksektir. Yükselmiş bilirubin değerleri çoğunlukla karaciğerdeki bir bozukluğu düşündürse de hemoliz veya bilirubin metabolizmasındaki kalıtsal bozukluklarda da görülebilir. Karaciğer fonksiyonu için kullanılan parametrelerin yükselmesinin diğer olası nedenleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Karaciğer hastalığında değişme	Diğer olası nedenler
Bilirubin (artış)	Hemoliz Kalıtsal eritrosit enzimopatileri
Alkali fosfataz (ALP) (artış)	Kemik kanseri, hamilelik
ALT (artış)	Kas hasarı Kanser Pankreatit Böbrek hastalığı
AST (artış)	Miyokard infarktüsü Kas hasarı
Kolinesteraz (azalma)	Pestisidler tarafından inhibisyon
Laktat dehidrojenaz (LDH) (artış)	Miyokard infarktüsü Kas hasarı Kanser Böbrek hastalığı

Karaciğer ile ilgili kan parametreleri

Kan parametresi	Normal değerler
Total bilirubin	0.2-1.0 mg/dL (3.4-17.1 µmol/L)
Serum albumin	3.4-4.8 g/dL
Serum globulinler	2.0-3.6 g/dL
Seruloplazmin	25-43 mg/dL (1.7-2.9 µmol/L)
Serum bakır	Erkek: 70-140 µg/dL Kadın: 80-155 µg/dL
α ₁ -Antitripsin	78-220 mg/dL
Haptoglobin	26-185 mg/dL
β ₂ -Mikroglobulin (β ₂ M)	0.19 mg/dL (ortalama)
PT	Kullanılan tromboplastine göre değişir
ALT	Kullanılan yönteme göre değişir 30°C 10-35 U/L
AST	Kullanılan yönteme göre değişir 30°C 10-40 U/L
GGT	37°C Erkek: <50 U/L; Kadın: <30 U/L
ALP	Kullanılan yönteme göre değişir
Kolinesteraz	Kullanılan yönteme göre değişir
Total safra asitleri	0.11-1.35 µg/ml
Amonyak azotu	15-45 µg N/dL
Transferin	200-400 mg/dL
Serum ferritin	Erkek: 20-250 ng/mL Kadın: 20-120 ng/mL

Karaciğere faydalı bitkiler

Enginar:

Özellikle karaciğerden atılması gereken azota benzer maddeler konusunda karaciğerin işini kolaylaştırır. Enginar, konsantre veya kapsül şeklinde olmaktan ziyade, taze olarak tüketilmelidir.

Devedikeni:

Bu bitki içerdiği maddeler sayesinde hem karaciğeri yeniler hem de enfeksiyonlara iyi gelir.

Hindiba:

Karaciğeri zehirli maddelerden arındırır ve hazmı kolaylaştırır. Yaprakları salata olarak, kökleri de kaynatılıp tüketilebilir.

Havuç:

İçerdiği antioksidanlar (betakaroten ve flavonoid) sayesinde karaciğeri temizler.

Karaciğer hastalıklarında beslenme

- Protein miktarı kısıtlanmalıdır. Hasta bir karaciğerin proteinlerin metabolizmasında aksaklıklar olur ve amonyak üreye çevrilemediğinden kanda birikir ve toksik etki yaratır.
- Karbohidrat miktarı arttırılabilir, çünkü hasta bir karaciğerin glikojen yapımı bozulunca vücudun karbohidrat depoları da azalır. Ancak karbohidratın fazlasından da yağ yapıldığı unutulmamalıdır. Bol sebze ve meyva yenilmelidir.
- Yağ miktarı sınırlandırılmalıdır. Kolesterol içeren yiyecekler (tereyağ, kuyrukyığı gibi hayvani yağlar, kuruyemişler, sakatat, yağlı et ve kıyma, tavuk derisi, yumurta) kullanılmazsa iyi olur.
- Sodyum miktarı azaltılmalıdır. Karaciğer hasarında portal hipertansiyon görülebilir bu da karında sıvı toplanmasına (asit) neden olur.
- Vitamin ve mineraller dışarıdan alınmalıdır. Yağda çözünen vitaminlerin emilmeleri ve karaciğerde depolanmaları bozulabilir.
- İçki kesinlikle içilmemelidir.
- Parasetamol, kortizon, tetrasiklin gibi karaciğere zararlı ilaçlar sürekli kullanılmamalıdır.