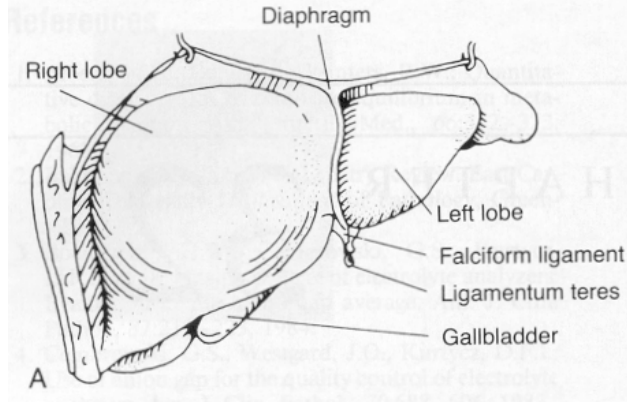


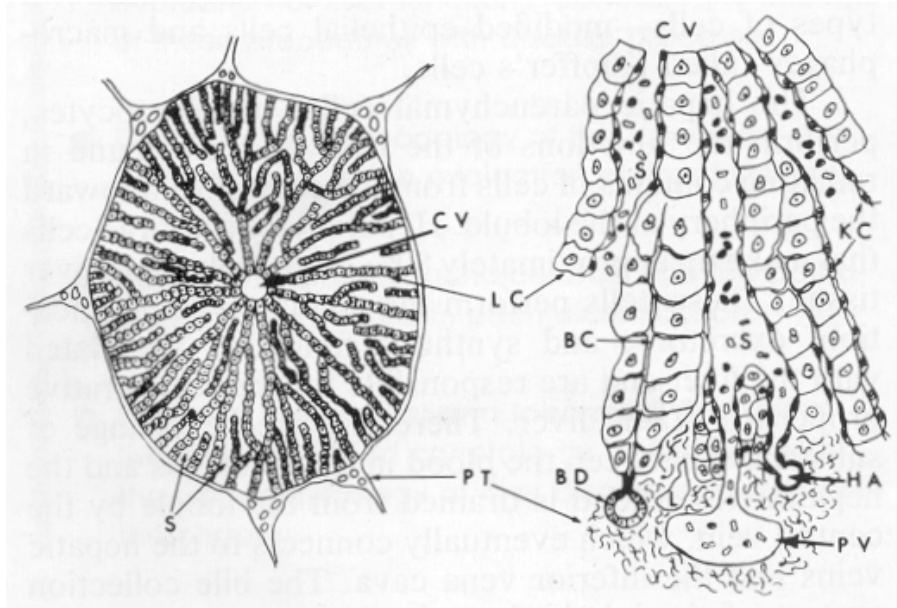
KARACİĞER VE YAĞ DOKUDA METABOLİK OLAYLAR

Karaciğer

Karaciğer insanda en büyük organdır, 1400-1600 g ağırlığındadır.



Karaciğerin fonksiyonel ünitesi lobüldür. Bir lobül, horizontal kesitte altı köşeli görülür; merkezde bir **santral ven** vardır:



Karaciğerin poligonol şekilli parankim hücreleri santral venden (CV) lobülün çevresine doğru her doğrultuda kordlar (LC) şeklinde yayılmışlardır. Bu kordların içinde duvarları karaciğer hücreleri tarafından oluşturulan tüp boşluklar halinde **safra kanalikülleri (BC)** bulunur. Safra kanalikülleri lobülün dışına doğru yayılırlar ve lobüller arasında safra kanallarına (BD) bağlanırlar.

Lobülün çevresinden içeriye doğru portal venin (PV) ve hepatik arterin (HA) küçük dalları yayılarak **sinüzoid (S)** denen genişlemiş kapillerlere ulaşırlar. Sinüzoidler, karaciğer parankim hücre dizilerinin oluşturduğu kordları bir birinden ayırırlar. Sinüzoidlerin içinden akan kan santral vene (CV) boşalır. Santral venler bir biriyle birleşerek hepatik venlerin sublobüler dallarını oluştururlar. Hepatik venler de vena kava inferiora karışırlar.

Karaciğerde sinüzoidlerin iç tarafları, endotelial hücrelerle örtülmüştür. Endotelial hücrelerle hepatik hücreler arasında **disse aralıkları** denen aralıklar plazma filtratı ile doludur. Endotelial hücrelerin bazıları mikroskopik kesitte genişlemiş ve sinüzoidin boşluğuna doğru uzamış görünen **Kupper hücreleri**dirler (KC). Kupper hücreleri, plazmadan bilirubini, boyaları, özel maddeleri ve harap olmuş eritrositleri alırlar. Kupper hücreleri retikuloendotelial sistemin bir kısmını oluştururlar.

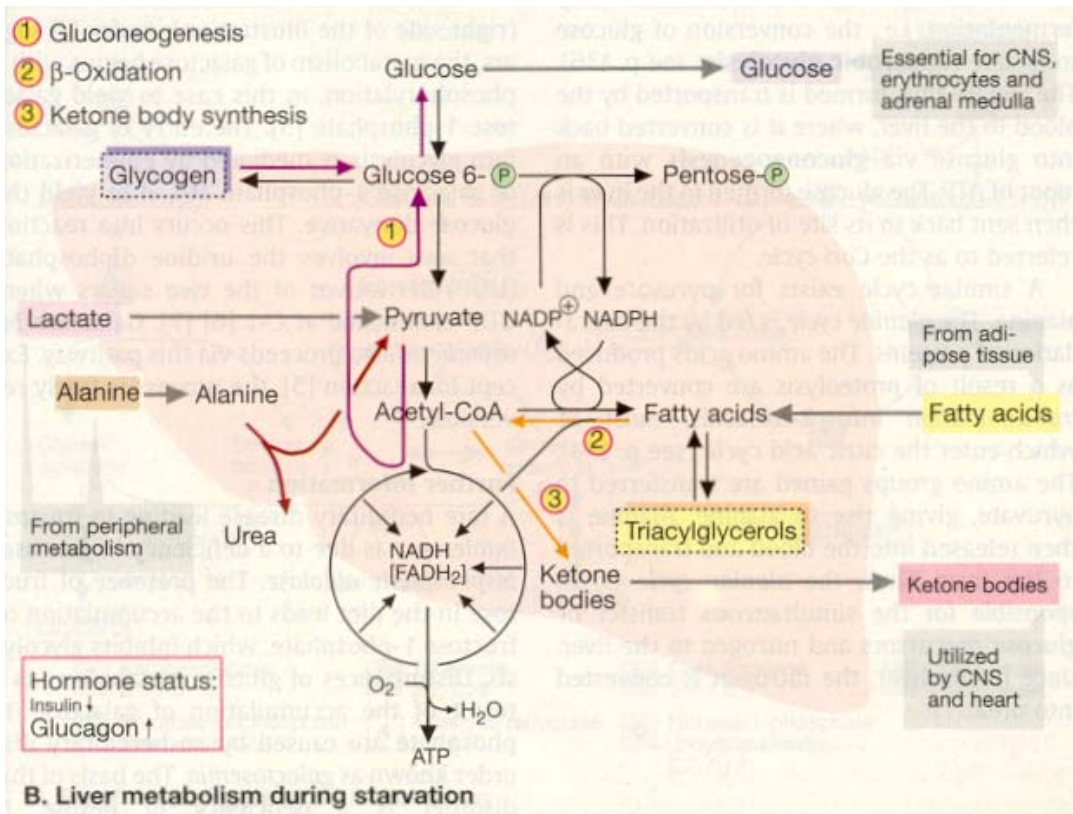
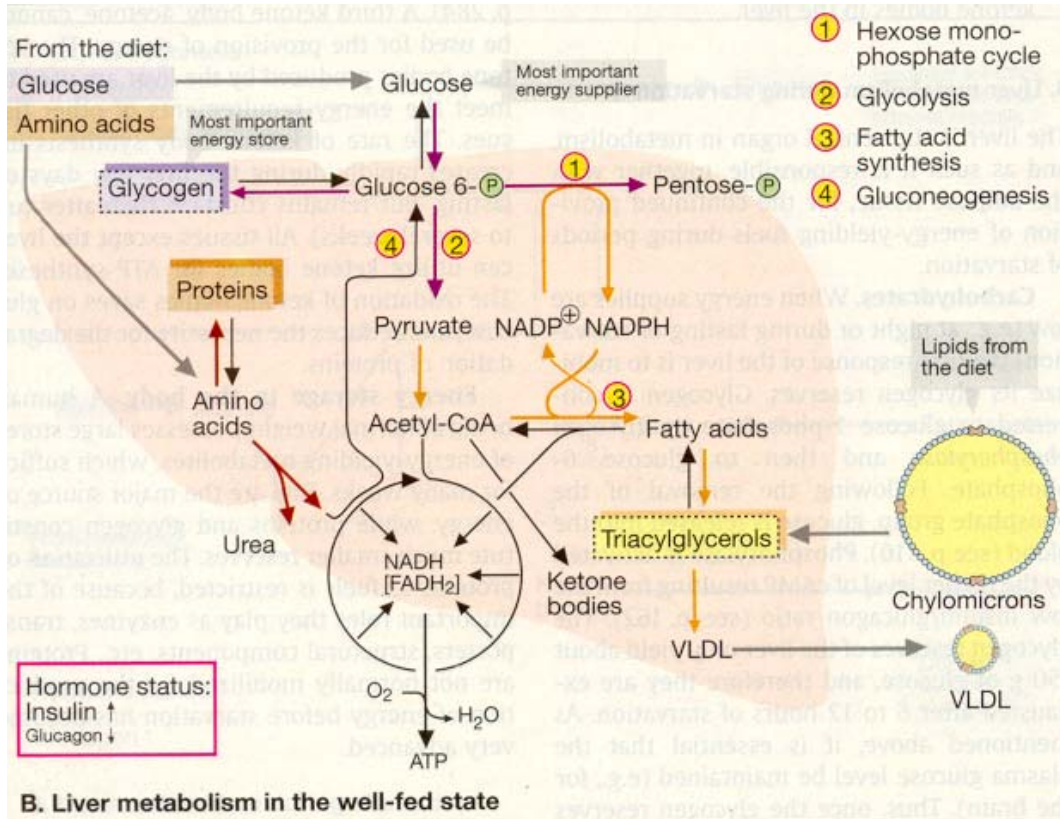
Karaciğere gelen kanın yaklaşık %80'i bağırsak, dalak ve pankreasın kanlarını toplayan portal venden %20'si ise hepatik arterden sağlanır. Hepatik arter sinüzoidal kanın oksijen içeriğini ve basıncını yükseltir. Portal ven ve hepatik arter karaciğerin alt yüzünden karaciğere girerler, gittikçe daha küçük dallara ayrılarak lobüler dalları oluştururlar. Sinüzoidlerde arteriyel ve portal kanlar bir birine karışırlar.

Karaciğerin başlıca fonksiyonları

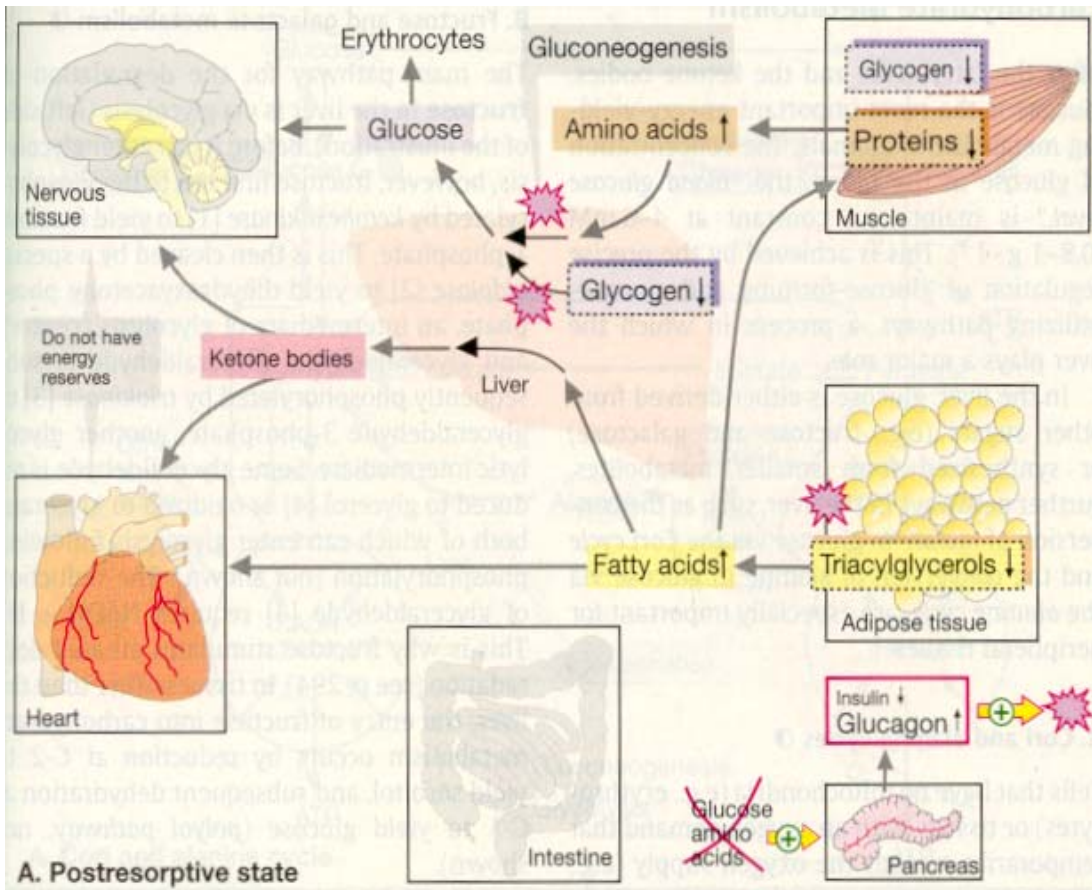
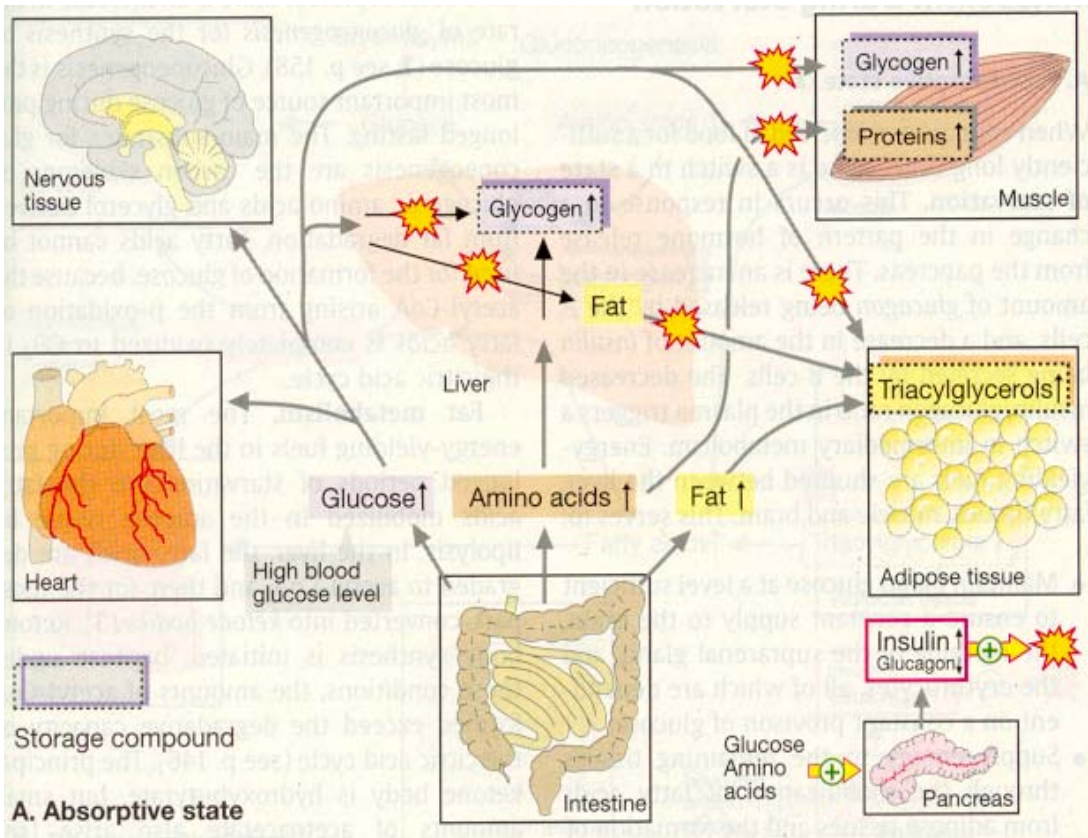
Metabolism	Carbohydrates Lipids Amino acids and proteins Bilirubin Hormones
Excretion	Bile acids Cholesterol Bilirubin
Hematologic	Production of coagulation factors Production of red blood cells in the fetus
Detoxification	Bilirubin Ammonia Alcohol Drugs
Storage	Glycogen Lipids Amino acids and protein Iron Copper Vitamins
Immunologic	Phagocytosis to clear bacteria and other foreign substances Secretion of IgA Humoral defenses

Karaciğerin metabolik fonksiyonları

Karaciğerin metabolik fonksiyonları, karbonhidrat metabolizması ile ilgili, lipid metabolizması ile ilgili, amino asit ve protein metabolizması ile ilgili, bilirubin metabolizması ile ilgili ve hormon metabolizması ile ilgili fonksiyonlardır:



Karaciğerde metabolik olaylar tokluk ve açlık durumlarında farklılık gösterir:



Karaciğerin karbonhidrat metabolizması ile ilgili fonksiyonları

Karaciğerin karbonhidrat metabolizması ile ilgili fonksiyonları, glikojenin depo edilmesi ve parçalanması, glukoneojenez, glukozun pentoz fosfat yolunda yıkılımı, galaktoz ve fruktozun glukozla dönüştürülmesi glukozun diğer monosakkaridlere ve yağa dönüştürülmesidir.

Karaciğerin lipid metabolizması ile ilgili fonksiyonları

Karaciğerin lipid metabolizması ile ilgili fonksiyonları, yağ asitlerinin sentezi ve oksidasyonu, yağ asitlerinden trigliserid oluşumu, fosfolipid sentezi, lipoproteinlerin sentezi, keton cisimlerinin sentezi, kolesterol biosentezi, safra asitlerinin ve safranin oluşturulmasıdır.

Sağlıklı bir şahsın karaciğerindeki lipid miktarı %5 kadardır. Karaciğerde %5'ten fazla lipid veya %2'den fazla trigliserid olması durumunda karaciğer yağlanması söz edilir.

Karaciğer yağlanması, plazmada serbest yağ asitleri artışı ve lipoprotein sentezinde defekt sonucu oluşur. Plazmada serbest yağ asidi artışı, açlıkta ve diyabetes mellitusta olduğu gibi yağ dokuda lipolizin artıp trigliserid sentezinin azalışına ve aşırı yağlı diyetle beslenmede olduğu gibi *ekstrahepatik lipoprotein lipaz* aktivitesinin artışına bağlıdır.

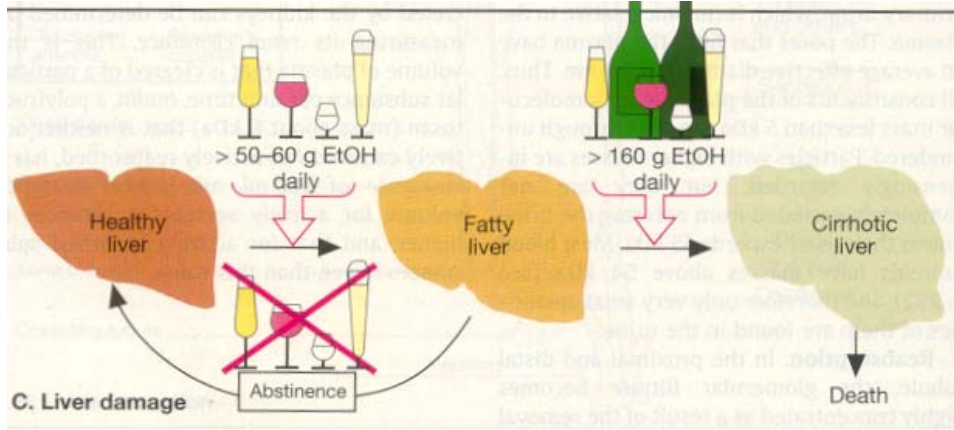
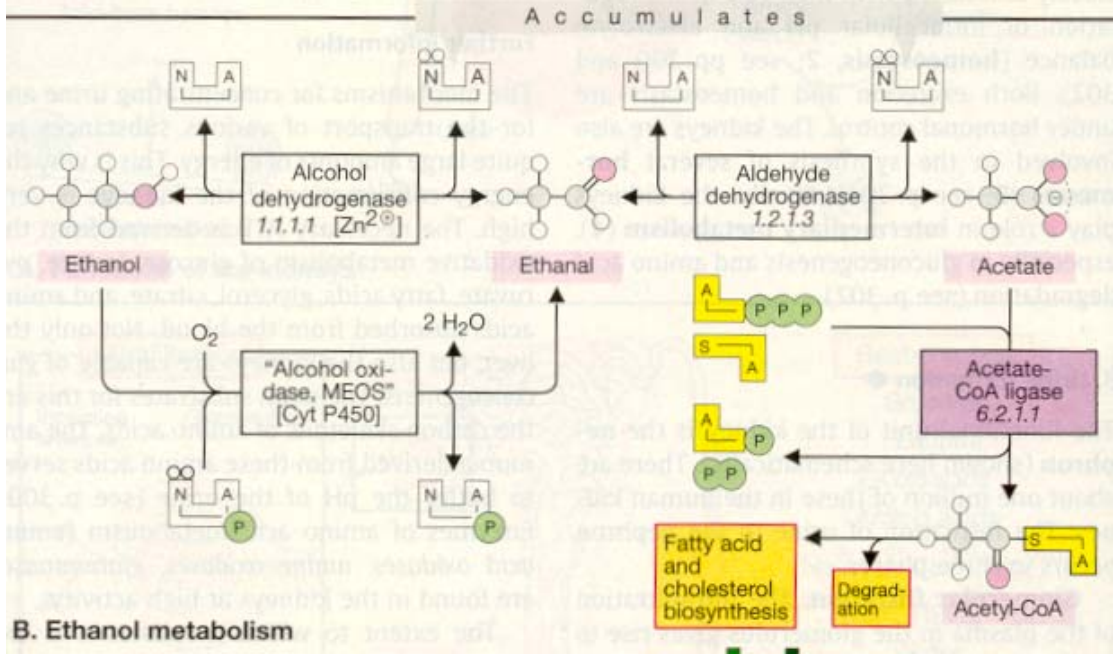
Plazmada artan yağ asitleri, kalp ve iskelet kası tarafından alınarak enerji oluşturmada kullanılırlar veya karaciğer tarafından alınarak endojen trigliseridleri ve bunlardan da VLDL'leri oluşturmada kullanılırlar. Karaciğerde VLDL üretimi trigliserid üretiminden az olduğunda trigliseridler karaciğerde birikirler ve karaciğer yağlanması olur.

Lipoprotein sentezinde defekt, çeşitli nedenlere bağlı olabilir: 1) Pürtüklü endoplazmik retikulumda hasar nedeniyle apolipoprotein sentezinin bozulması. 2) Esansiyel yağ asitleri eksikliğinde olduğu gibi lipoproteinlerin yapısında bulunan fosfolipidlerin sağlanışında yetmezlik. 3) Kolin, metiyonin, betain gibi karaciğerde yağlanmayı önleyen lipotropik faktörlerin yetmezliğinde lipoprotein sentezi ile ilgili intrasellüler membranların sentezinin aksaması. 4) Lipoprotein salgılayıcı mekanizmada bozukluğa bağlı olarak karaciğerde oluşan endojen trigliseridlerin lipoprotein sentezinde kullanılamaması ve karaciğerden uzaklaştırılmaması

Karaciğer yağlanmasına neden olan bazı besinsel, endokrin ve toksik faktörler de tanımlanmıştır.

Karaciğer yağlanmasına neden olan besinsel faktörler: 1) Kolesterolde zengin diyetle beslenmede esansiyel yağ asitleri kolesterolle esterleşir ve fosfolipidlerin sentezi bozulur. 2) Aşırı karbonhidratlı diyetle beslenmede aşırı trigliserid üretimi nedeniyle plazmada serbest yağ asitleri yükselmeden karaciğer yağlanması olur. 3) Hipoglisemi, amonemi, hepatik ansefalopati ile karakterize Reyes sendromunda olduğu gibi karnitin eksikliğinde uzun zincirli yağ asitleri oksidasyon için mitokondri içine alınamaz ve karaciğer yağlanması olur. 4) Esansiyel yağ asitleri eksikliğinde fosfolipid sentezi ve dolayısıyla lipoprotein sentezi ile ilgili intrasellüler membranların yapısı bozulur. 5) Açlık ve düşük proteinli diyetle beslenme durumunda da karaciğer yağlanması olur. 6) Vitamin E eksikliğinde yağ asidi peroksidlerinin etkisizleştirilememesiyle intrasellüler membranların yapısı bozulur. 7) Vitamin B₆ ve pantotenik asit eksikliğinde inozitol içeren fosfolipidlerin sentezi ve intrasellüler membranların yapısı bozulur. 8) Nikotinik asit eksikliğinde yağ dokudan mobilize olan serbest yağ asitleri karaciğerde fazla miktarda trigliserid oluşumuna ve sonuçta

karaciğer yağlanması neden olur. 9) Etil alkol kullanımı ile NADH/NAD⁺ oranında artışa bağlı olarak sitrik asit döngüsü aktivitesinde ve yağ asidi oksidasyonunda azalma ile trigliserid sentezinde artma ve sonuçta karaciğer yağlanması olur:

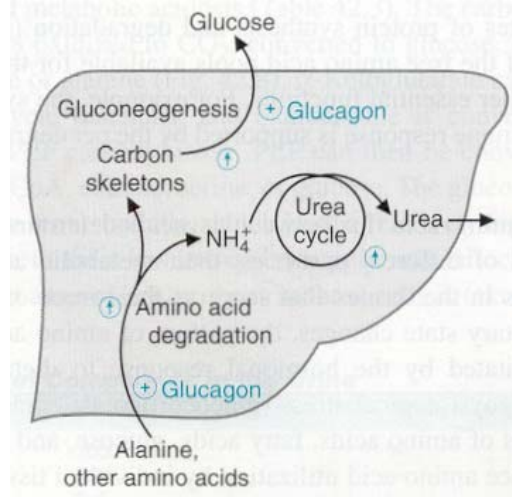


Karaciğer yağlanmasına neden olan endokrin faktörler: 1) ACTH, TSH, STH (GH), MSH, ADH, adrenalin, noradrenalin, glukagon gibi lipolitik hormonların aktivitelerinin artışı ile yağ dokudan mobilize olan serbest yağ asitleri karaciğerde fazla miktarda trigliserid oluşumuna ve sonuçta karaciğer yağlanmasına neden olur. 2) İnsülin, prolaktin gibi antilipolitik hormonların aktivitelerinin azalışı ile de yağ dokudan mobilize olan serbest yağ asitleri karaciğerde fazla miktarda trigliserid oluşumuna ve sonuçta karaciğer yağlanmasına neden olur.

Karaciğer yağlanmasına neden olan toksik faktörler: 1) Metil grubunu aşırı tüketen ilaçların sürekli kullanılması, kolin, metionin, betain gibi karaciğerde yağlanmayı önleyen lipotropik faktörlerin yetmezliğine ve sonuçta lipoprotein sentezi ile ilgili intrasellüler membranların sentezinin aksamasına bağlı olarak karaciğer yağlanmasına neden olur. 2) CCl₄, kloroform, promisin, PAS gibi protein sentezini engelleyen maddelerin kullanılması karaciğerde lipoprotein sentezinin bozulmasına ve sonuçta karaciğer yağlanmasına neden olur.

Karaciğerin amino asit ve azot metabolizması ile ilgili fonksiyonları

Karaciğerin amino asit ve azot metabolizması ile ilgili fonksiyonları, deaminasyon, transaminasyon, endojen amino asitlerin sentezi, üre sentezi, ürik asit ve kreatin sentezi, porfirin ve safra renkli maddelerinin oluşturulması, plazma proteinlerinin sentezi, pıhtılaşma faktörlerinden faktör I (fibrinojen), II (protrombin), V, VII, IX ve X sentezi olarak sayılabilir:

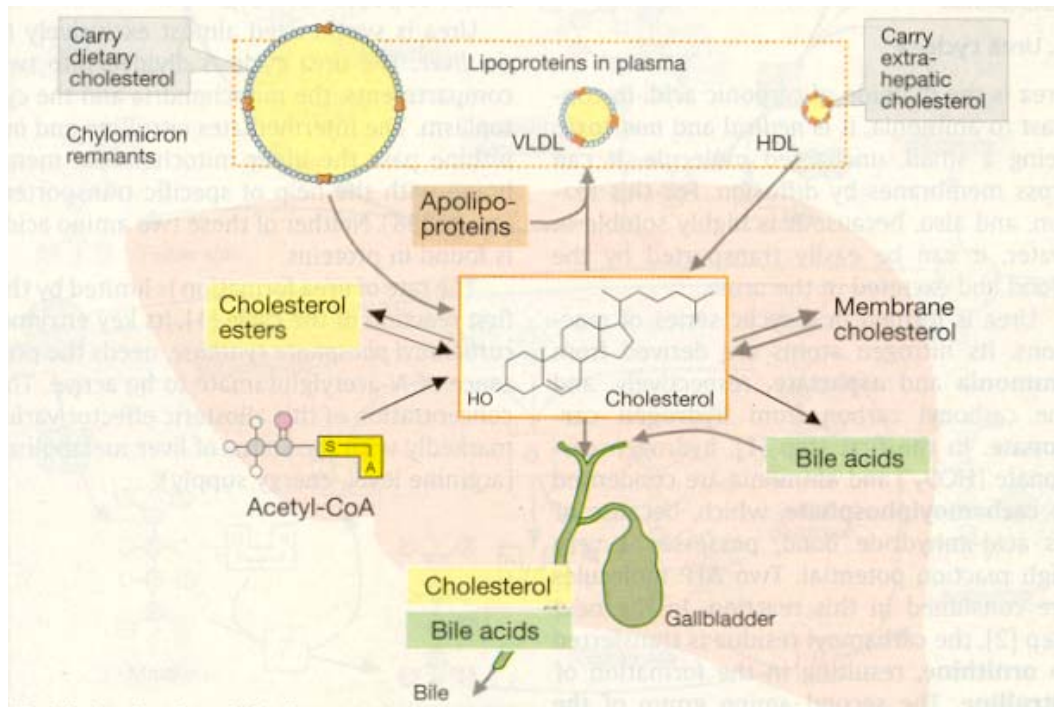


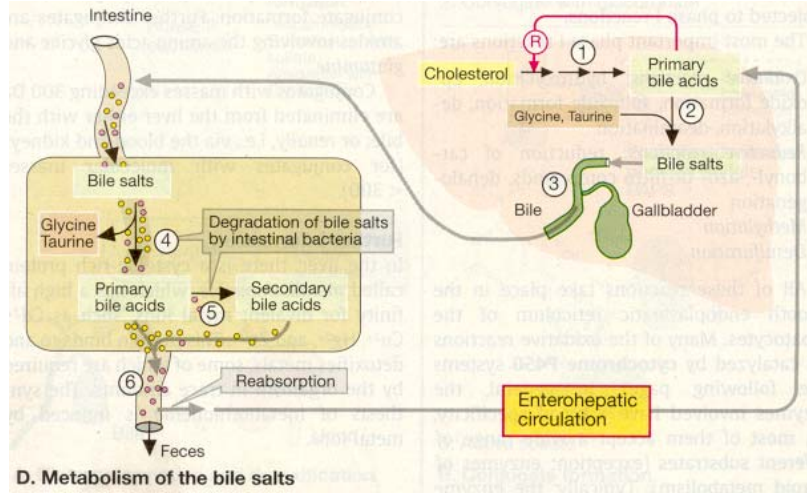
Karaciğerin hematolojik fonksiyonu

Pıhtılaşma faktörlerinden faktör I (fibrinojen), II (protrombin), V, VII, IX ve X sentezi, hemoglobinin yıkılımı ile fetüste eritrositlerin yapılması karaciğerin hematolojik fonksiyonudur.

Karaciğerin ekskresyon fonksiyonu

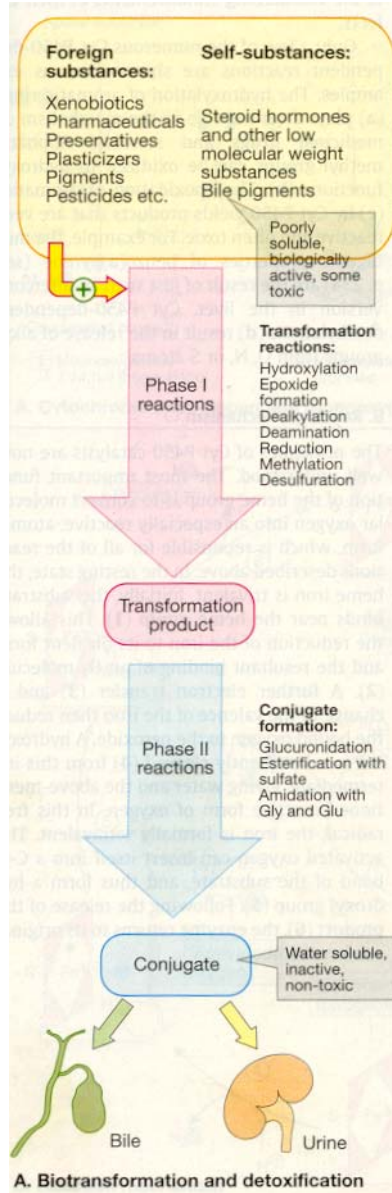
Safra asitleri, safra ve kolesterolün atılımı karaciğerin önemli ekskresyon fonksiyonlarıdır:



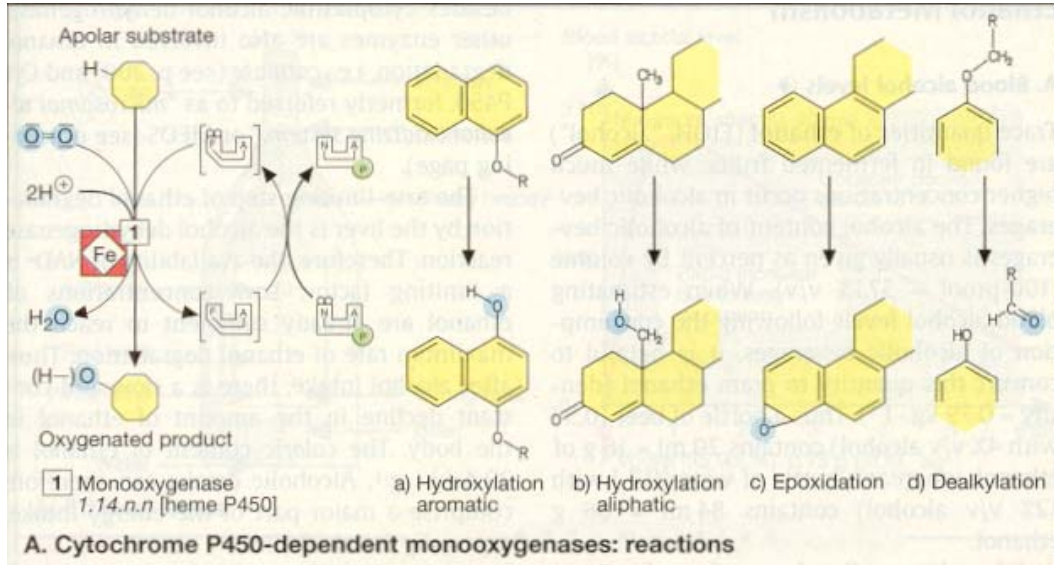


Karaciğerin detoksifikasyon fonksiyonu

Karaciğer, biyotransformasyon reaksiyonları ile organizma için zararlı veya artık yararsız hale gelmiş maddeleri etkisizleştirerek atılmasını sağlar:



Biyotransformasyon sırasında apolar bileşikler, sitokrom **P450-bağımlı monooksijenazların** etkisiyle enzimatik olarak hidroksillenirler ve böylece polar maddelerle konjugasyonları kolaylaşır:



1) Fenoller, alkoller, aromatik ve dallanmış alifatik asitler, **UDP-glukuronil transferaz** tarafından katalizlenen bir reaksiyonla karaciğerde glukuronik asitle konjugasyona uğrarlar ve çoğu kez idrarla β -glukuronidler halinde atılırlar.

Fenoller, mentol ve steroid hormonlar O-glukuronid oluştururlar. Benzoik asit ve salisilik asit ester glukuronid oluştururlar. Bilirubin, **UDP-glukuronik asit-bilirubin-glikozid transferaz** etkisiyle bilirubin diglukuronid oluşturur.

2) Fenoller, alkoller, indoksil ve steroid hormonlar, **sülfotrasferaz** enzimi etkisiyle sülfürik asitle de konjuge olarak sülfürik asit esterlerini oluşturabilirler.

3) Benzoik asit ve benzeri bileşikler gibi aromatik asitler, kısmen glisin ile de konjuge olarak hippürik asit oluştururlar.

4) Aromatik ve alifatik aminler, karaciğerde asetillenirler. Bu tip reaksiyonda sulfonamidlerin toksisitesi ile birlikte çözünürlükleri de değişir ve idrar yollarında asetillenmiş sulfonamid türevlerinin kristalize olması tehlike oluşturur.

5) Antrasen gibi aromatik bir madde ve brombenzen gibi halojenlenmiş aromatik bileşikler, N-asetil sistein ile konjuge olarak N-asetil-S-arilsistein (merkaptürik asit) oluştururlar. Merkaptürik asit oluşmasında glutatyon ve asetil-CoA rol oynar.

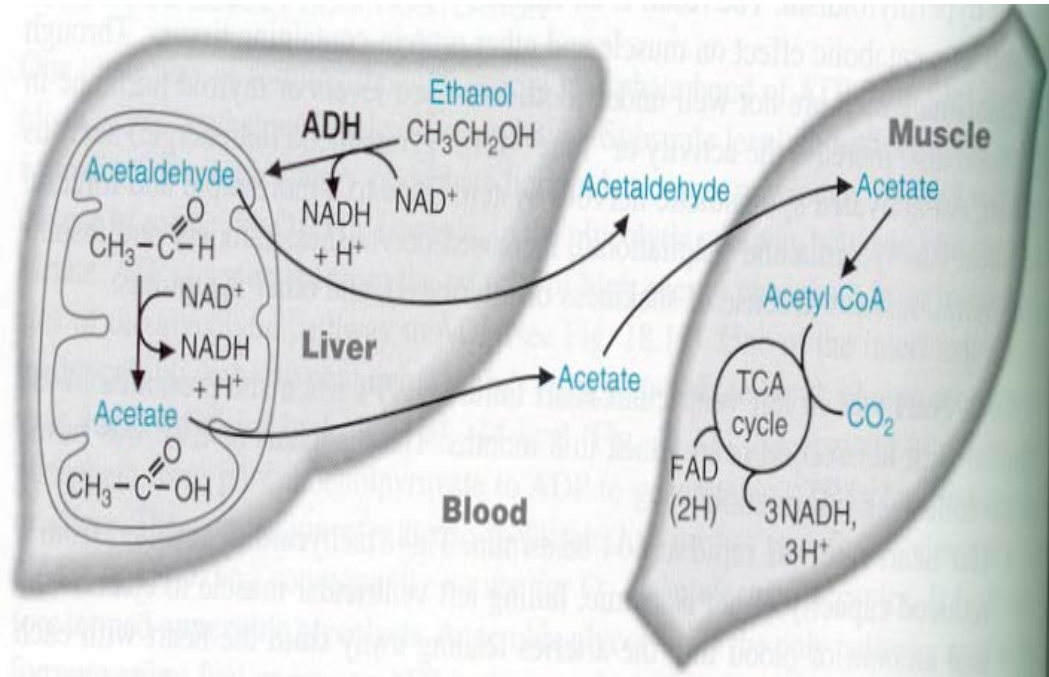
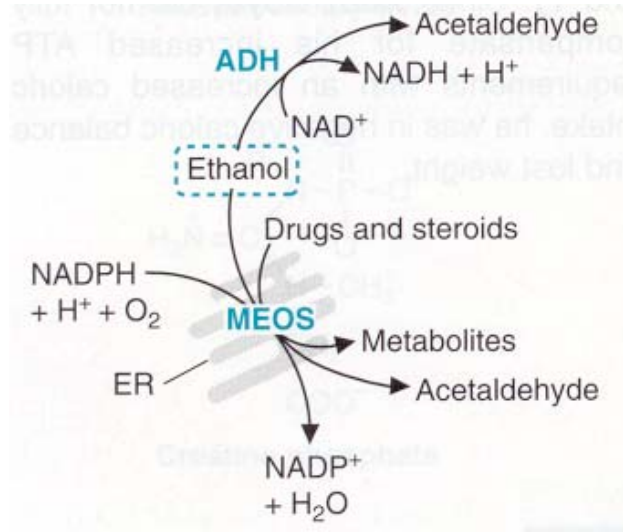
6) Nikotinamid, olasılıkla metil vericisi S-adenozilmetioninin etkisi altında metillendikten sonra metilnikotinamid şeklinde atılır.

7) Fenilasetat, glutamik asitle birleştirilerek atılır.

8) Siyan grubu içeren bazı bitkisel besin maddeleri bağırsak kanalında çok zehirli CN^- iyonu oluştururlar. Siyanür iyonu da emildikten sonra karaciğerde, **tiyosülfat sülfür transferaz** etkisiyle tiyosiyanata (SCN^- , rodanür) dönüştürülür ve zehirsizleştirilir.

9) Vücut için yabancı maddeler oksidasyon, redüksiyon, hidroliz gibi kimyasal değişiklikler yoluyla da zehirsizleştirilebilirler. Organizmaya keyif maddesi olarak alınan etil alkol, **alkol dehidrojenaz (ADH)** etkisiyle asetaldehide oksitlenir, asetaldehid

de asetata oksitlenir. Aşırı etil alkol alınması durumunda mikrozomal etanol oksitleyen sistem (MEOS) de etil alkolün oksidasyonunda rol oynar:



Mikrozomal etanol oksitleyen sistem (MEOS) de metanolün oksidasyonunda önemli rol oynar. Metanolün oksidasyonu önce formaldehit oluşur ki bu da metanolün toksik etkisinden sorumludur.

Karaciğerin depolama fonksiyonu

Glikojen, büyük miktarda karaciğerde depolanır.

Demir ve bakır önemli miktarlarda karaciğerde depolanırlar.

Vitamin D ve B₁₂ karaciğerde depolanırlar.

Karaciğerin immünolojik fonksiyonu

Karaciğerdeki Kupffer hücreleri, fagositoz, antikor oluşumu ve humoral savunmada rol oynarlar.

Karaciğer hastalıklarında patolojiler

Karaciğer hastalıklarında hücre harabiyeti ve kolestaz iki önemli patolojidir.

Karaciğer hücre harabiyeti

Hepatitler, karaciğer hücrelerinin enflamasyonudur. Hepatitler, viral, bakteriyel, spiroketal, paraziter kökenli olabilirler. Akut viral serum hepatitinden (hepatit B) sonra kronik hepatit oluşabilir.

Siroz, karaciğerde karaciğer hücrelerinin yerini bağ dokusu almasıyla karakterizedir. Kloroform, CCl₄, fosfor, cıva, kurşun, izoniazid, PAS, etil alkol gibi maddelerin uzun süre alınması karaciğerde kronik yangılara, yağlanmaya ve siroza neden olur.

Bir mantar zehiri olan falloidin ve α -amanitin, spesifik karaciğer hücre membran reseptörlerine bağlanarak **akut karaciğer nekrozu** oluştururlar.

Şok veya sağ kalp yetmezliğine bağlı olarak ortaya çıkan hepatik konjesyon, karaciğer hücre harabiyetine neden olabilir.

Kısmen tahrip olan veya bir kısmı çıkartılan karaciğer, kendi kendini rejenere edebilir. Rejenere olmuş karaciğer dokusu da zararlı maddelere karşı daha fazla toleransa sahiptir.

Kolestaz

Kolestaz, safranın duodenuma dökülememesi durumudur. Kolestaz, intrahepatik veya ekstrahepatik olabilir.

İntrahepatik kolestaz, viral hepatitlerde, klorpromazin ve halotan gibi ilaçların etkisiyle, gebelikte, karaciğer infiltrasyonlarında, biliyer sirozda görülebilir. İntrahepatik kolestaz sıklıkla hücre harabiyeti ile birlikte dir.

Ekstrahepatik kolestaz, karaciğer dışı safra yollarında taş, tümör, kist, parazit ve dıştan basıya bağlı olarak oluşur.

Kolestazda safranın ana komponentleri kanda artar. Kanda kolesterol artışıyla ksantomatozis, bilirubin artışıyla sarılık, safra asidi artışıyla kaşıntı meydana gelir. Safranın duodenuma dökülememesi nedeniyle yağda çözünen vitaminler emilemez. Yağda çözünen vitaminlerin gece körlüğü, kemiklerde demineralizasyon, testiküler atrofi ve ekimoz gibi eksiklik belirtileri ortaya çıkar.

Karaciğer patolojilerini belirleyen testler

Karaciğer patolojilerini belirleyen testler, karaciğer hücre harabiyetini belirleyen testler, kolestazı belirleyen testler, karaciğer disfonksiyonunu belirleyen testler ve karaciğer hastalıklarının etiolojisini belirleyen testler olmak üzere dört gruba ayrılarak incelenebilir.

Karaciğer hücre harabiyetini belirleyen testler

Serum trasaminazlarının (ALT ve AST) tayini, serum laktat dehidrojenaz (LDH,LD) tayini, serum glutamat dehidrojenaz tayini, izositrat dehidrojenaz tayini, malat

dehidrojenaz tayini, alkol dehidrojenaz tayini karaciğer hücre harabiyetini belirleyen testlerdir.

Serum transaminazları (ALT ve AST)'nın tayini

Karaciğer hücre harabiyetinde özellikle serum ALT aktivitesi artar. Hücre harabiyeti mitokondrilere kadar ilerlediğinde serum AST aktivitesi de artar.

Akut viral hepatitte serum transaminazları, klinik semptomlardan 1-2 gün veya birkaç hafta önce yükselmeye başlar, 7-12. günlerde normalin 20-50 ve bazen 100 katı olmak üzere maksimum olur, 2. haftadan itibaren B tipi viral hepatitte daha yavaş olmak üzere düşmeye başlar, komplikasyon yoksa 3-5. haftada normal düzeye iner. 6 aydan sonra da serum transaminaz düzeylerinin yüksek olması kronikleşmeyi gösterir.

Akut formu iki hafta içinde ölümle sonuçlanan **fulminan hepatitte** ilk 1-2 gün serum transaminazları yüksektir. Sonra sarılık artar fakat transaminazların libere olacağı hücrelerin tükenmesine bağlı olarak serum transaminazlarının aktivitesi düşer.

Toksik hepatitte ve **karaciğeri etkileyen enfeksiyöz mononükleozda** da serum transaminazları yükselir. CCl₄ gibi organik çözücülerle akut zehirlenmelerde çok yüksek serum transaminaz aktivitesi saptanır. Bu durumlarda AST aktivitesi daha yüksektir.

Sirozda ve **karaciğer karsinomlarında** AST daha fazla olmak üzere serum transaminazları 4-5 kat artabilir, fakat ALT/AST oranı 1'den küçük kalır.

Serum laktat dehidrojenaz (LDH,LD) tayini

Akut viral hepatitte ALT ve AST'ye göre daha az olmak üzere serum LDH aktivitesi artar; en çok da LDH₅ izoenzimi yükselir.

Mantar, CCl₄ ve diğer maddelerle olan **akut toksik karaciğer hasarlarında** aşırı yüksek serum LDH aktivitesi saptanır.

Enfeksiyöz mononükleoz ile oluşan hepatik hasarda LDH₂ ve LDH₅ izoenzimleri birlikte yükselirler.

Kronik karaciğer hastalıklarında LDH aktivitesinde hafif değişiklikler olabilir.

Çok yüksek LDH aktivitesi, özellikle **karaciğere metastaz yapmış bir karsinomun** varlığını akla getirir; ancak pernisiyöz anemi de olabilir.

Serum glutamat dehidrojenaz, izositrat dehidrojenaz, malat dehidrojenaz, alkol dehidrojenaz enzimleri de karaciğer hücre harabiyetinde yükselir.

Kolestazı belirleyen testler:

Serum alkalin fosfataz (ALP) tayini

Karaciğer hastalıklarında, safra kanaliküllerini örten hücrelerin enzim üretmelerinde artışa bağlı olarak serum ALP aktivitesi yükselir. Ancak osteoblastik aktivitede artışla birlikte olan kemik hastalıklarında ve büyüme çağındaki çocuklarda da serum ALP aktivitesi yüksektir.

Gama glutamil transpeptidaz (GGT, γ -GT) tayini

Karaciğer kökenli ALP düzeyini yükselten nedenler, serum GGT düzeyini de yükseltir. Serum GGT düzeyi, özellikle **siroz, metastatik kanser ve hepatik infiltrasyonun**

saptanması gereken durumlarda karaciğer hastalığının çok daha duyarlı bir göstergesidir.

Kolestazda serum GGT düzeyi, normalin 5-30 katı artar.

Alkolik karaciğerde de kronik hepatit ve alkole bağlı olmayan siroz olgularına göre yüksek serum GGT düzeyi saptanır.

Viral hepatitte ılımlı serum GGT artışı olur.

Serum 5'-Nükleotidaz tayini

Serum 5'-Nükleotidaz düzeyi, **karaciğer hastalıklarının her türünde** ve özellikle parankim hastalıklarında artar.

Serum lösin aminopeptidaz (LAP) tayini

Serum LAP düzeyi, **kolestazda** ve **hepatitte** artar.

Karaciğer disfonksiyonunu belirleyen testler:

Serumda safra pigmentleri tayini ve bromsülfoftaleyn (BSP) testi

Serumda safra pigmentleri tayini ve bromsülfoftaleyn (BSP) testi karaciğerin konjugasyon kapasitesini ve sekresyon fonksiyonunu incelemek için yapılır. Hiperbilirubinemi ve sarılık oluşumu, bilirubin metabolizmasındaki belli aşamaların birinde bozuklukla ilgilidir.

Serum proteinlerinin tayini, koagülasyon faktörlerinin tayini, kolinesteraz ve lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) tayini

Serum proteinlerinin tayini, koagülasyon faktörlerinin tayini, kolinesteraz ve lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) tayini karaciğerin sentez fonksiyonunu incelemek için yapılır. Serum albumin düzeyinde azalma, kronik karaciğer hasarı, portal siroz ve biliyer sirozda görülür.

Serum α_1 -globulin düzeyinde azalma, hepatosellüler yetmezlik ve α_1 -antitripsin eksikliğinde; artış da doku harabiyetinin olduğu enfeksiyon, ateşli hastalıklar, enflamasyon ve malignite durumlarında görülür.

Serum α_2 -globulin düzeyinde azalma, fulminan karaciğer nekrozunda; artış da kolestaz, enflamasyon ve malignite durumlarında görülür.

Serum β -globulin düzeyinde azalma, hepatosellüler yetmezlikte; artış da kolestaz, enflamasyon ve malignite durumlarında görülür.

Serum γ -globulin düzeyi, bütün karaciğer hastalıklarında artar. Kronik aktif hepatitte IgG artışı, alkolik sirozda IgA artışı, biliyer sirozda IgM artışı önemlidir.

Kanama zamanı ve pıhtılaşma zamanı, karaciğer nekrozunda uzar.

Total kolesterol düzeyi, hepatitte değişmez. Fakat hepatitte LCAT aktivitesi azalır ve kolesterolün esterleşmesi bozulur.

Galaktoz ve fruktoz tolerans testleri

Hepatosellüler hasarda galaktoz ve fruktoz glukoza dönüşmez; galaktoz-fruktoz intoleransı görülür.

Oral glukoz tolerans testi

Fulminan karaciğer nekrozunda oral glukoz tolerans testinde diyabetik tipte eğri saptanır. Glikojenez fonksiyonunun bozulmasına bağlı olarak açlıkta glikojen depoları çabuk tükenir ve hipoglisemi gelişir, toklukta da hipoglisemi gelişir. **Kronik hepatitlerde** de glukozdan glikojen yapımı bozulabilir.

NPN bileşiklerinin tayini

Karaciğer nekrozunda karaciğerde üre sentezi azalır ve kan üre düzeyi düşer.

Kan ürik asit düzeyi, **alkolik hepatit, alkolik siroz, karaciğer yağlanması, Von Gierke hastalığında artar; Wilson hastalığında** düşer.

Kan amonyak düzeyi, **hepatik komada, hepatorenal sendromda, karaciğer konjesyonu gibi hipoksik koşullarda** artar.

Kan demir düzeyi

Hepatositlerde permeabilite artışında ve depolama azalışında kan demir düzeyi artar.

Hippürik asit testi

Karaciğerin detoksifikasyon fonksiyonunu inceleme testidir.

Flokülasyon testleri

Serum proteinlerinin bazı globulin fraksiyonlarının çökme yeteneklerinin artması esasına dayanan timol bulanıklık testi, çinko sülfat bulanıklık testi gibi testlerdir.

Timol bulanıklık testi, serum globulin fraksiyonlarının timol ile bir kompleks oluşturarak çökmeleri esasına dayanır. **Viral hepatitte ve karaciğer sirozunda** test pozitifdir. Ancak lipid ve β -globulin artışı ile karakterize karaciğer dışı hastalıklarda da test pozitifdir.

Çinko sülfat bulanıklık testi, serum γ -globulin düzeyinin bir indeksi olarak kabul edilir. **Enfeksiyöz hepatit ve sirozda** çok yüksek değerler elde edilir. Hemolitik sarılık ve tıkanma sarılığında test negatiftir.

Karaciğer hastalıklarının etiyolojisini belirleyen testler

HB_sAg ve diğer hepatit markerlerinin tayini, hepatit tanısı için önemlidir.

AFP yüksekliği, karaciğer tümörlerinde saptanır.

ANA, antimitokondriyal antikor, düs kas antikorları, kronik hepatitte pozitifdir.

Sarılıklar

Sarılık (ikter), safra renk maddesi bilirubinin doku ve vücut sıvılarında toplanıp deri ve mukozaların sarı renkli görünmesi durumudur.

Sarılığın etiyolojisinde aşırı bilirubin oluşumu, hepatik uptake ve transport bozukluğu, konjugasyon bozukluğu, atılım bozukluğu söz konusu olabilir.

Sarılıklar, ayırıcı tanı yönünden de prehepatik, hepatik ve tıkanma sarılığı olmak üzere üç gruba ayrılabilirler.

Prehepatik sarılıklar

Prehepatik sarılıklar aşırı bilirubin oluşumuna bağlı ve ankonjuge bilirubin artışı ile karakterize sarılıklardır.

İntrakorpüsküler veya ekstrakorpüsküler nedenlere bağlı hemoliz sonucu **hemolitik sarılıklar** oluşur.

Kemik iliğinde inefektif eritropoez sonucu da **nonhemolitik sarılıklar** oluşur.

Hepatik veya hepatosellüler sarılıklar

Hepatik veya hepatosellüler sarılıklar hepatic uptake bozukluğuna, konjugasyon bozukluğuna, hepatic atılım bozukluğuna bağlı olabilir.

Hepatic uptake bozukluğuna bağlı Gilbert sarılığı önemlidir.

Konjugasyon bozukluğuna bağlı sarılıklardan *glukuronil transferaz* eksikliği nedeniyle oluşan fizyolojik sarılık, Crigler-Najjar sarılığı ve Gun-Rot sarılığı önemlidir.

Hepatic atılım bozukluğuna bağlı sarılıklardan Dubin-Johnson sendromu ve Rotor sendromu, konjuge bilirubin artışı ile karakterizedirler.

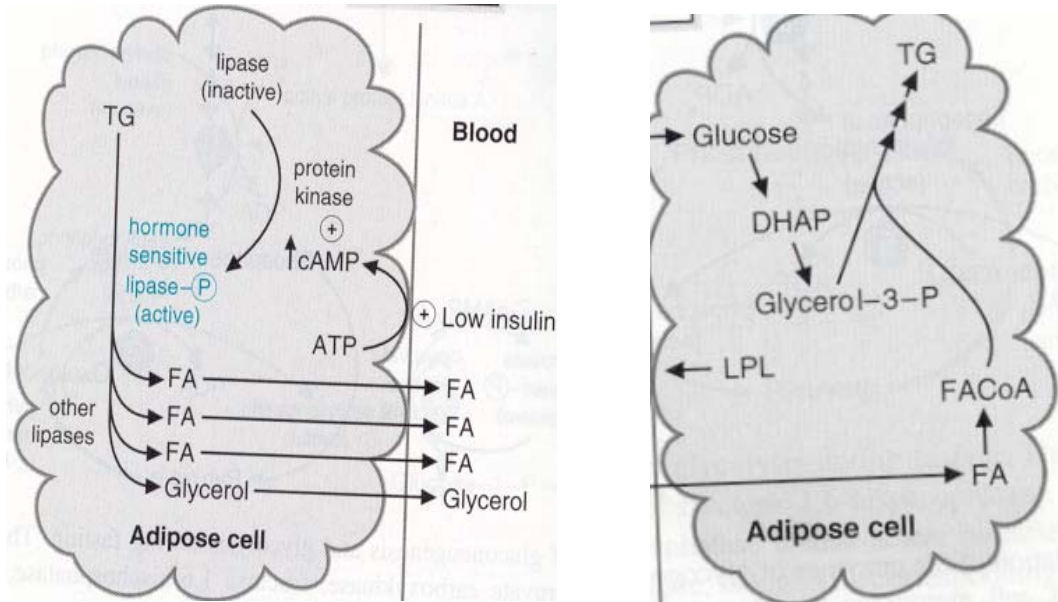
Tıkanma sarılıkları

Tıkanma sarılıkları intrahepatik veya ekstrahepatik kolestaza bağlı olabilir.

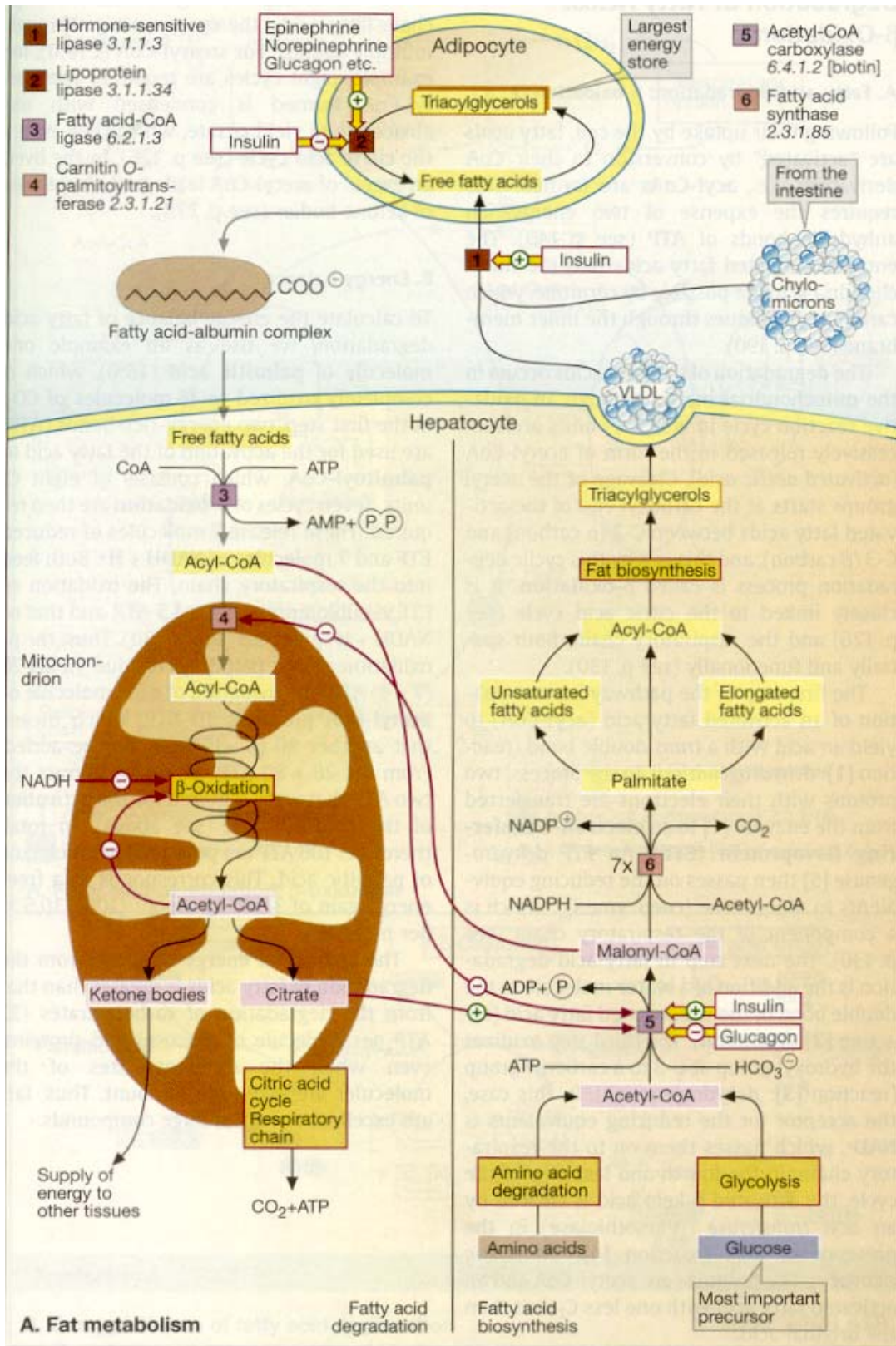
Yağ doku ve yağ doku metabolizması

Yağ doku, büyük miktarda trigliserid içeren hücrelerden (adipositler) oluşmuş dokudur. Yağ dokunun büyük kısmı deri altında yer alır. Yağ dokunun bulunduğu diğer yerler ise böbreklerin çevresi ve omentum ile, beyin dışında kalan diğer birçok dokudur.

Yağ dokudaki trigliserid depoları, devamlı olarak lipolize (parçalanma) ve esterleşmeye (depolanma) uğrarlar:



Normalde yağ dokudaki lipoliz ve esterleşme olayları denge halindedir. Ayrıca karaciğerde lipid metabolizması ile yağ doku metabolizması arasında da denge vardır:



İnsanda yağ doku, başlıca insüline ve katekolaminlere cevap verir.

Yağ doku metabolizmasının düzenlenmesi

Yağ doku metabolizması besinsel, metabolik ve hormonal faktörler vasıtasıyla düzenlenir. Yağ doku metabolizmasını düzenleyen besinsel, metabolik ve hormonal faktörler, ya lipoliz olayı üzerine ya da esterleşme olayı üzerine etki gösterirler.

Yağ doku metabolizmasını düzenleyen besinsel ve metabolik faktörler

Karbonhidratlı besinle beslenmede glukoz, yağ doku hücresi tarafından alınır ve burada fosforile olarak glukoz-6-fosfata dönüştürülür. Glukoz-6-fosfat da ya glikoliz yolunda pirüvat ve asetil-CoA'ya dönüşerek enerji ihtiyacı için kullanılır ya da gliserol-3-fosfat ve açıl-CoA'lardan **trigliserid sentezi** için kullanılır.

Yağ dokuda trigliserid depolanmasının ardından, depolanmış olan trigliseridler, **hormona duyarlı trigliserid lipaz** vasıtasıyla gliserol ve serbest yağ asitlerine parçalanırlar.

Gliserol, yağ dokuda **gliserokinaz** aktivitesinin düşük olması nedeniyle tekrar trigliserid sentezinde kullanılamaz ve kana geçer. Kandan karaciğer, böbrek, bağırsak, süt veren meme bezleri ve hatta kalp kası tarafından alınır ve buralarda **gliserokinaz** etkisiyle gliserol-3-fosfata çevrildikten sonra trigliserid sentezinde kullanılır.

Serbest yağ asitleri, açıl-CoA'ya dönüştürülerek aktiflenirler ve glikolizden kaynaklanan gliserol-3-fosfat yeteri kadar varsa tekrar trigliserid sentezinde kullanılırlar. Açlıkta ve diyabetes mellitusta olduğu gibi yağ dokuda yeteri kadar gliserol-3-fosfat bulunmadığı durumlarda yağ dokuda lipoliz sonucu açığa çıkan serbest yağ asitleri tekrar trigliserid sentezinde kullanılamazlar, kana geçerek kan serbest yağ asidi düzeyini yükseltirler.

Yağlı diyetle beslenmede kandaki şilomikron ve VLDL içeriğinde bulunan trigliseridler, kapiller yataktaki **lipoprotein lipaz** etkisiyle gliserol ve serbest yağ asitlerine parçalanırlar.

Serbest yağ asitleri, yağ doku tarafından alınır ve yağ dokuda lipolizle açığa çıkan serbest yağ asitleri gibi metabolize olarak trigliseride dönüştürülürler.

Gliserol, yağ doku tarafından alınıp kullanılamaz. Karaciğer, böbrekler, bağırsak, süt veren meme bezleri ve hatta kalp kası tarafından alınır ve buralarda **gliserokinaz** etkisiyle gliserol-3-fosfata çevrildikten sonra trigliserid sentezinde kullanılır.

Glukozun kullanılmadığı açlık ve diyabetes mellitus gibi durumlarda vücudun enerji gereksinimi, serbest yağ asitlerinin oksidasyonundan sağlanır. Bu durumlarda serbest yağ asitlerinin β -oksidasyonu ile aşırı miktarda oluşan asetil-CoA'nın bir kısmı keton cisimlerinin sentezinde kullanılır.

Açlık, yağlı diyetle beslenme, diyabetes mellitus gibi plazma serbest yağ asitlerinin yükseldiği durumlarda glukoz ve insülin verilmesi, plazma serbest yağ asidi düzeyini düşürür. Diyabetik ketoasidoz durumunda glukoz olmadan tek başına insülin verilmesi halinde ise, hipoglisemi ile birlikte mevcut gliserol-3-fosfatın çabucak kullanılması ve tükenmesine bağlı olarak yağ asitlerinin esterleşmesi azalır ve kandaki serbest yağ asitleri daha da artarak ketoasidoz tablosu ağırlaşabilir.

Yağ doku metabolizmasını düzenleyen hormonal faktörler

ACTH, TSH, STH(GH), MSH, vazopressin, adrenalin, noradrenalin ve glukagon, yağ dokuda trigliseridleri parçalayan **hormona duyarlı trigliserid lipazı** aktive ederek serbest yağ asitlerinin açığa çıkışını artırır. Bu hormonlar, **lipolitik hormonlar** olarak

bilinirler. Lipolitik hormonlar, optimum etki için glukokortikoidlerin ve tiroit hormonlarının varlığına gereksinim gösterirler.

İnsülin ve prolaktin, antilipolitik etkiye sahip hormonlardır. Ayrıca PGE₁ ve nikotinik asit de antilipolitik etkiye sahiptirler.

İnsülinin yağ dokudaki temel etkilerinden biri, **hormona duyarlı trigliserid lipazın** aktivitesini inhibe ederek serbest yağ asitleri ve gliserolün salıverilişini azalmaktır. İnsülinin *in vivo* temel etki yeri yağ dokudur.

İnsülinin, mitokondri içinde pirüvatın asetil-CoA'ya oksidatif dekarboksilasyonunu sağlayan **pirüvat dehidrojenaz kompleksinin**, asetil-CoA'nın yağ asidi biyosentezi yolunda malonil-CoA'ya dönüşümünü sağlayan **asetil-CoA karboksilazın**, trigliserid sentezi için gliserol-3-fosfat ile açil-CoA'nın kondensasyonunu sağlayan **gliserol-3-fosfat açil transferazın** aktivitelerini artırdığı ve böylece glukozun kullanımını sağladığı da gösterilmiştir.