

## KARACİĞER FİZYOLOJİSİ VE BİYOKİMYASI

Karaciğer, insan vücudundaki en büyük organ olup, vücut ağırlığının yaklaşık %2'sini (1200-1600 g) oluşturur. Karnın sağ üst tarafında bulunan karaciğerin üst sınırı, diafram kubbesinin altında, alt sınırı ise genellikle kosta kavisini geçmez. Karaciğer kaburga kafesi tarafından dış etkilerden korunur. Karaciğerin büyük bir bölümü, sağ hipokondriak bölgede (regio hypochondriaca dextra) bulunur ve epigastrik bölge (regio epigastrica) ile komşudur.

Karaciğerde yer alan sistemler başlıca dört gruba ayrılır;

- (1) Hepatositler (karaciğer hücreleri)
- (2) Safra sistemi
- (3) Kan dolaşım sistemi
- (4) Retikulo-endotel sistem (kupfer hücreleri, ito (satelit ya da yağ depolama) hücreleri, endotel hücreler).

Karaciğerin yaklaşık %67'sini 'hepatosit' adı verilen karaciğer hücreleri (paranşim hücreler) oluşturur. Bunun dışında karaciğerde, karaciğer dokusunun %37'sini oluşturan safra kanal epitel hücreleri, ito hücreleri, kupfer hücreleri ve fibroblastlar gibi hücre tipleri de mevcuttur. Karaciğerin en küçük işlevsel birimi, birkaç milimetre uzunluğunda ve 0.8-2 milimetre çapında 'lobül' adı verilen yapılardır. Lobül'ler karaciğer dokusunda polihedral prizma şeklinde bulunur ve kesit yüzeyinde hegzagonal şeklindedir. Hekzagonal yapının her köşesinde portal ven, hepatik arter ile safra kanalından oluşan ve 'portal triad' adı verilen üçlü bir kanal sistemi bulunur. Lobül'lerin merkezinde ise santral ven bulunmaktadır. İnsan karaciğerinde 50,000 ile 100,000 arasında lobül bulunur.

Karaciğere iki ayrı damardan kan taşınır. Hepatik arter, (%20) oksijenli kanı taşıırken, portal ven, sindirim sistemi kılcallarından toplanan besince zengin kanı (%80) taşır. Karaciğere bu iki arterden dakikada toplam 1450 mL kan gelirken pankreas gibi çeşitli organlardan salınan hormonlar da bu damar sayesinde karaciğere taşınır.

## **1 Karaciğerin Görevleri**

### **(1) Karbohidrat metabolizması**

Karaciğer, karbohidrat metabolizmasının düzenlenmesinde çok önemli görevlere sahiptir. Kan glukoz seviyesinin belirli seviyeler arasında tutulması başlıca görevlerinden birisidir.

Karaciğer ve kaslar tokluk durumunda glukozu, glikojen halinde depo edip, açlık durumunda ya da enerji gereksinimi olduğunda, depoladığı glikojeni parçalayarak tekrar kullanabilirler. Kaslardan farklı olarak karaciğer, glukoz-6-fosfataz enzimine sahiptir ve bu enzim ile glikojenin yıkımı sonucu oluşan glukoz-6-fosfat molekülünden fosfat grubunu uzaklaştırılarak, glukozun serbest kalmasına neden olur. Serbest glukoz molekülleri kana verilir ve kan glukozunun sabit değerler arasında tutulmasını sağlar. Ayrıca, glukozu ihtiyacı olan diğer organların da, serbest glukozu kullanılmasını sağlar. Kaslarda ise, bu enzim olmadığı için glukoz hücre dışına çıkamaz ve ancak kasların kendi enerji metabolizması için kullanılır.

### **(2) Lipit metabolizması**

Karaciğer plazma lipitlerinin (kolesterol, trigliserit ve fosfolipidler vb.) metabolizmasında önemli rol oynar.

Karaciğerin görevlerinden birisi kolesterol sentezidir. Kolesterol sentezinin düzenlenmesinde, hidroksimetil glutaril CoA redüktaz (HMG-CoA redüktaz) enzimi görevlidir. Asetil CoA'dan mevalonik asit sentezlendikten sonra sukalenin halkalaşması ile kolesterol sentezlenir. Kolesterol daha sonra açıl transferaz enzimi ile esterler oluşturularak karaciğerde depolanır. Depolanan kolesterol, lizozomal ve membran bağımlı esterazlarla etkileştiğinde tekrar serbest kalarak kullanılabilir hale geçer.

Lipitlerin çözünür hale gelmesini ve hücrelere kadar taşınmasını sağlayan moleküllere 'lipoproteinler' adı verilir. Lipoproteinler yoğunluk farklarına göre şilomikronlar (ŞM), çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL), düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) olmak üzere 5 sınıf altında incelenmektedir.

Lipoproteinlerdeki, protein kısmına 'apolipoproteinler' adı verilir ve bunlar çoğunlukla karaciğerde sentezlenir.

### **(3) Protein metabolizması**

Karaciğer, pekçok önemli proteinin sentezinde ve metabolizmasında da görev alır. Taşıma ve bağlanma proteinleri olan, albümin, transferrin, seruloplazmin, haptoglobulin vb. proteinlerin sentezi, karaciğer tarafından yapılır.

Bazı proteaz inhibitörlerini (antitrombin III, alfa 1-antitripsin vb.) ve hemostaz proteinlerinin (protrombin, fibrinojen gibi moleküller vb.) sentezi de karaciğer tarafından yapılmaktadır.

Karaciğer, amino asit metabolizmasında da görev alır. Amino asitlerin deaminasyonu ve transferaz tepkimeleri sonucu açığa çıkan ve toksik bir madde olan amonyağı, üreye çevirerek, kan pH'sının değişmesini önler. Üreye çevrilemeyen amonyak, Krebs çevriminde önemli bir bileşik olan  $\alpha$ -ketoglutaratı, glutamata dönüştürerek, çevrimi inhibe eder ve beyindeki solunumun inhibisyonuna neden olur.

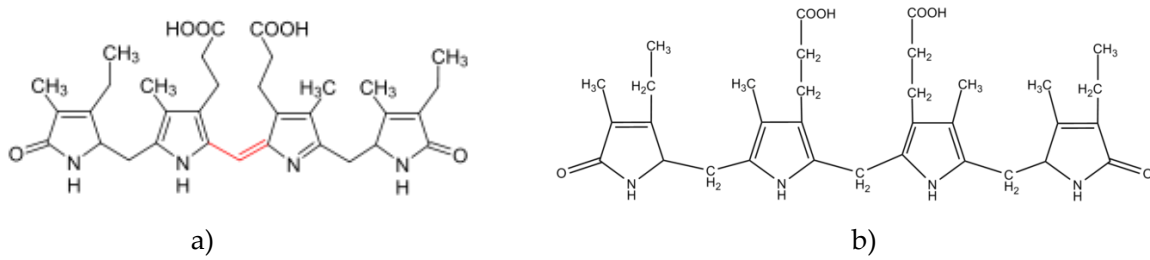
### **(4) Safra üretimi ve salımı**

Safra, hepatositler tarafından sentezlenerek safra kesesinde depolanır. Gerekliğinde ince barsağa salınır ve burada lipitlerin sindirimine, kolesterol taşınmasına, emilime, metabolik atıkların ve ilaçların vücuttan atılmasına yardımcı olur. Karaciğer günde 250-1100 mL safra salgılar.. Karaciğerde kolesterol havuzunda toplanan kolesterolün bir kısmı, safra asitleri olan kolik ve deoksikolik asitlere dönüştürülür. Bu safra asitleri, taurin ve glisin ile amitleşmiş olarak bulunurlar. Barsakta, primer safra asitleri, sekonder safra asitlerine çevrilir ve yaklaşık %95'i albümine bağlanarak portal sistemle geri karaciğere taşınırlar. Bu enterohepatik döngü günde 2-5 kere tekrarlanır.

### **(5) Bilirübin metabolizması**

Bir eritrosit hücresinde yaklaşık 300 milyon hemoglobin molekülü vardır ve hücrenin büyük bir bölümünü bu molekül oluşturur. Eritrositlerin ortalama ömrü 120 gündür. Bu süre sonunda hücreler dalak tarafından parçalanır. Açığa çıkan hemoglobinin, protein (globülin) kısmı amino asitlere ayrışırken, hem molekülü bilirübine dönüşür. Bilirübin suda çözünmediği için albümine bağlanır ve dolaşım ile karaciğere taşınır. Karaciğerde, bilirübin, transferaz enzimi katalizörlüğünde, UDP glikuronik asitten glikuronat transferi yaparak suda çözünebilir hale dönüşür ve buradan tekrar dolaşıma verilir ve safraya taşınır. Bir kısmı buradan kalın barsağa geçer, bakteriyel enzimlerle konjuge bilirübin hidrolizlenerek, bilirübin ve glikuronik asite ayrılır. Serbest bilirübin, bakteriler tarafından ürobilinojene dönüştürülür. Ürobilinojenin bir kısmı kolondan kana adsorbe edilerek böbreklere gelir. Buradan idrarla, sarı renkli ürobilin şeklinde atılır. Ürobilinojenin büyük kısmı ise feçesle atılır. Bir

kısmı ise emilerek karaciğere döner ve tekrar salgılanır (entrohepatik döngü). Karaciğer hastalıklarında yada safra kanalı tıkanmalarında bilirubin vucuttan uzaklaştırılmaz kanda birikir ve hastanın cildinde ve göz akında sarı renk oluşur. Bu hastalığa 'sarılık' adı verilir



Şekil 1. a) Ürobilin ve b) Ürobilinojen

## (6) İlaç metabolizması ve detoksifikasyon

Biyoaktif maddelerin (hormon, ilaç vb), kimyasal dönüşümü ve metabolik faaliyetler sonucu oluşan bazı toksik maddelerin (amonyak vb.), daha az toksik hale dönüştürülmesi (üre, ürik asit vb.), karaciğer tarafından gerçekleştirilir. Normalde metabolik olaylar sonunda oluşan atık polar yapılı maddeler kan dolaşımıyla böbreklere taşınır ve vücuttan uzaklaştırılır. Diğer taraftan polar olmayan maddeler hücre membranlarını geçebildikleri için atılımları daha zordur. Karaciğer oksiredüktazlar, transferazlar gibi enzimler yardımıyla, bu toksik bileşiklerin polarizasyonunu artırarak, idrar ve safra yolu ile vücuttan atılmalarını hızlandırır.

Karaciğerin detoksifikasyon aktivitesi, iki faz tepkimesi ile gerçekleştirir:

Faz 1 tepkimeleri (oksidasyon-redüksiyon/hidrolizasyon): Toksik bileşiklerin polarizasyonunu artırarak, vücuttan atılımlarını hızlandıran tepkimelerdir.

Faz 2 tepkimeleri (transfer veya konjugasyon tepkimeleri): Bileşiklerin detoksifikasyonunu sağlayan ve suda çözünürlüklerini artıran tepkimelerdir.

## (7) Depolama

Bazı vitaminlerin (A vitamini vb.) ve minerallerin depolanmasında görevlidir.  $\beta$ -karotenden, retinol oluşumu doğrudan karaciğerde olur. Retinol yağ asitleri ile esterleşerek karaciğerde depo edilir.

## 2. Karaciğer Fonksiyon Testleri

Karaciğer hastalıklarındaki anormal bulguların, söz konusu olan metabolik yolun biyokimyasal önemini ve hastalığın derecesini belirlemesi beklenir, ancak karaciğer hastalıklarında önemli işlevler yavaş bozulur ve hastalığın ciddiyeti hakkında bilgi edinemeyiz.

Normal fizyolojik koşullar, bazı hepatik işlevleri baskılayabilir, örneğin yağlı bir diyet hepatik işlevlerde azalmaya neden olur. Diğer taraftan karaciğerde bir yaralanma olsa da hepatik işlevler normal olarak sürebilir, çünkü karaciğerin sağlam kalan çok ufak bir bölümü karaciğerin normal aktivitesini sürdürebilir. Testlerden önce hastanın diyeti ve aç kalma zamanının uzunluğu sonuçları etkileyebilir.

Karaciğerin önemli işlevleri, beslenmeye bağlı olarak gösterdiği hepatik aktivite ve safranın salınımıdır. Safra asitlerinin salınımının artması, bazı besin maddelerine bağlı olarak değişebilir. Besin maddelerinin alımından hemen sonra da hepatik aktivite değişir. Besinlerin kullanımı açısından karaciğer, depolama, besinlerin metabolizması ve regülasyonu gibi aktiviteler gösterir. Glikojen, lipidler ve bazı proteinlerde önemli ölçüde karaciğerde depo edilirler. Amino asitlerin deaminasyonu ve üre oluşumu hepatik hücrelerde gerçekleşir.

Sarılık bir hastalık değil, bir semptom olarak kabul edilmektedir. Oluşum nedenlerine göre üçe ayrılır;

(1) **Hemolitik sarılık:** Hemolitik anemi gibi bazı kan hastalıklarında normalin üstünde alyuvar parçalanır. Parçalanan bu alyuvarlardan açığa çıkan hemoglobinin yıkılma ürünü olan bilirubinin konsantrasyonu kanda çok yükselir. Karaciğer bunu gereken hızda metabolize edemez, sarılık oluşur.

(2) **Hepatik sarılık:** Viral hepatit, siroz gibi karaciğerin herhangi bir hastalığından dolayı intrahepatik tıkanma sonucu oluşan sarılıktır

(3) **Tıkanma sarılığı:** Safra kesesinden duodenuma safra akıtan kanalın taş nedeni ile ya da pankreas kanseri gibi dış nedenlerle tıkanması sonucu oluşan sarılıktır.

Normal olarak idrarda bilirubin yoktur. Ürobilinojen ve dolayısıyla ürobilin çok az miktarlarda idrarda bulunur. Ancak idrar 20 kez sulandırıldığı halde yine ürobilinojen ayırıcı ile pozitif tepkime izleniyorsa bu durum patolojik olarak kabul edilmelidir. Uygulanan kalitatif

yöntemlerle idrarda bilirübinin saptanması karaciğerde bir bozukluğu yada safra yollarında tıkanmayı gösterir. Ancak safra yollarının tamamen tıkanması halinde idrarda ürobilinojen ve ürobilin bulunmaz. Tıkanma kısmi ise ürobilinojen atılımı normal ya da bir miktar artmış olabilir.

### 3. Karaciğer Fonksiyonu İle İlgili Testler

Karaciğer fonksiyon testleri karaciğerin kimyasal işlevlerini tam yapıp yapmadığını saptamak için kullanılan deneylerdir.

Karaciğer fonksiyonlarının hepsi aynı zamanda bozukluk göstermez. Her test belli bir bozukluğu açıklar. Karaciğerin her tarafının aynı derecede bozulduğunu söyleyemeyiz. Bu nedenle karaciğer fonksiyon testlerinin sadece bir tanesiyle yorum yapmak sakıncalıdır.

Karaciğer hastalığı olan kişilerin pek çoğunda albümin sentezi baskılanır. Kronik karaciğer harabiyetinde plazma albümin düzeyi düşer. Akut karaciğer hastalıklarında ise, plazma düzeyinde çok az bir değişme olur. Çünkü albüminin dolaşımdaki yarılanma ömrü 20 gündür ve ancak ondan sonra plazma düzey düşer.

### 4. Deneysel Çalışmalar

#### Deney 4.1. Timol Bulanıklık Testi

**Deneyin Prensipleri:** Serumdaki normal albümin/globülin (A/G) oranının değişmesine ve kalitatif-kantitatif olarak değişen proteinlerin timolle bulanıklık vermesi esasına dayanır.

#### Deneyin Yapılışı:

Çözeltiler / mL	Kör	Numune
Timol tampon çözeltisi	6	6
Serum	-	0.1

Tüpler 30 dakika oda sıcaklığında bekletilir. Çözeltilerin absorbansı 660 nm dalga boyunda belirlenir (1 saat içerisinde yapılmalıdır).

#### Standart kalibrasyon grafiğinin çizilmesi:

Çözeltiler / mL	Kör	1. Tüp	2. Tüp	3. Tüp	4. Tüp
Saf su	10	7.5	5	2.5	-
Std. Çözelti	-	2.5	5	7.5	10

Tüpler karıştırılır ve 3 dakika bekletilir. 1.tüp 5, 2.tüp 10, 3.tüp 15, 4.tüp 20 Maclagan ünitesine eşdeğer bulanıklık gösterir.

#### Çözeltiler:

**Timol tampon çözeltisi (pH 7.55):** Bir balona 2 g sodyum barbital, 2.84 g barbital ve 3 g timol konur. 500 mL saf su eklenir, kaynatılır. Oda sıcaklığına gelene kadar bekletilir. Bir spatül ucu daha timol eklenir, iyice karıştırılır ve bir gece oda sıcaklığında bekletilir. Ertesi gün tekrar karıştırılır ve süzülür, pH'si ayarlanır.

**Standart çözeltisi:** 1.173 g BaCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O bir balonda bir miktar saf suda çözülür ve 100 mL'ye tamamlanır. Bu çözeltiden 5 mL alınır ve 0.2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile 100 mL'ye tamamlanır.

**0.2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:** 2.75 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> alınarak saf su ile 500 mL'ye tamamlanır.

### Deney 4.2. Bilirubin Metabolizması İle İlgili Testler

#### 4.2.1 İdrarda Bilirubin Aranması (Smith-Rosin Deneyi)

**Deneyin Prensipleri:** Bilirubinün iyotla birleşerek yeşil renkli bir bileşik vermesi esasına dayanır.

#### Deneyin Yapılışı:

- (1) Bir deney tüpüne 5 mL idrar alınır.
- (2) Üzerine tüp eğik tutularak, pipet tüpün kenarına değdirilmek suretiyle 12 mL iyodun etil alkol çözeltisinden eklenir. İki tabaka arasındaki yeşil bir halkanın oluşması idrarda bilirubin olduğunu gösterir.

#### Çözeltiler:

**İyodun etil alkoldeki çözeltisi:** 0.7 g I<sub>2</sub> ve 0.5 g KI üzerine 5 mL saf su konur, karıştırılır, daha sonra üzerine 95 mL %96 etil alkol eklenerek yeniden karıştırılır.

#### 4.2.2. İdrarda Ürobilinojen Aranması (Wallace-Diamond Deneyi)

**Deneyin Prensi:** Erlich aldehit ayıracının ancak taze idrarda bulunabilen ürobilinojen ile gül pembesi bir bileşik oluşturmasıdır.

##### **Deneyin Yapılışı:**

- (1) Bir deney tüpüne 10 mL idrar (2 saatten eski olmayan) alınır.
- (2) Üzerine 1 mL Erlich aldehit ayıracı ilave edilir. Tüp sıcak su banyosunda kısa bir süre ısıtılır. Oluşan gül pembesi renk ürobilinojeni gösterir.

##### **Çözeltiler:**

**Erlich aldehit ayıracı:** 2 g paradimetil aminobenzaldehitin 2 mL derişik HCl ve 80 mL saf su karışımında çözülmesi ile hazırlanır.

#### 4.2.3 İdrarda Ürobilin Aranması (Schlesinger Deneyi)

**Deneyin Prensi:** Lugol çözeltisindeki I<sub>2</sub> ile ürobilinojenin ürobiline oksitlenmesi ve ürobilinin çinko asetatın etil alkoldeki çözeltisi ile yeşil floresan veren bir kompleks oluşturmasıdır.

##### **Deneyin Yapılışı:**

- (1) Bir deney tüpüne 10 mL idrar alınır. Üzerine birkaç damla Lugol çözeltisi konur.
- (2) Daha sonra 10 mL alkolik çinko asetat çözeltisi ilave edilip, karıştırılır, 5 dakika bekletildikten sonra karışım filtre kağıdından süzülür.
- (3) Siyah bir zemin üzerine güneş ışığına karşı tutulduğunda yeşil floresan ürobilin varlığını gösterir. Floresanın şiddeti ürobilin yoğunluğu ile doğru orantılıdır.

##### **Çözeltiler:**

**Lugol çözeltisi:** 5 g I<sub>2</sub>, 10 g KI 100 mL saf suda çözülerek hazırlanır. Kahverengi şişede saklanır.

**Çinko asetatın etil alkoldeki %10'luk çözeltisi:** 10 g çinko asetatın 100 mL etil alkolde çözülmesi ile hazırlanır.

#### **KAYNAKLAR**

- (1) <http://biyokimyaci.net/biomolecules/biyokimya-pratikleri.html>