

KARACIĐER HİSTOLOJİSİ

Doç. Dr. Sinan ÖZKAVUKCU

Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Üremeye Yardımcı Tedavi ve Eğitim Merkezi
Laboratuvar Sorumlusu

EN BÜYÜK

- Karaciğer vücudumuzun en büyük bez yapısına (glandüler) sahip doku kitlesini içerir.
- Vücudun en büyük iç organıdır.
- Karın boşluğunun sağ üst kadranını kaplar, sol üst kadranına doğru uzanır. Vücut ağırlığının %2.5'ini oluşturur.

GELİŞİM BASAMAKLARI

- Safra kesesi, safra kanalları ve karaciğer 4. haftadan itibaren **bağırsak taslağının ön bölgesinden (ön bağırsak, foregut) ventral yönde, endodermal bir tomurcuklanma** şeklinde gelişmeye başlar.
- Duedonumu oluşturacak olan bu ön bağırsak bölgesinden kaynaklanan yapıya hepatik divertikulum denir.
- Hepatik divertikulum pars hepatica ve pars sistica olarak iki bölümde gelişim gösterir.

Pars hepatica bölümünün kranial bölgesindeki hücreler hepatositlere farklılık gösterir ve KC parankimini oluşturur. Hepatik divertikulumun sapını oluşturan kısım ortak safra kanalını, pars sistica denilen kaudal kısmı sistik divertikulumu oluşturur. Buradan safra kesesi ve safra kesesi kanalı gelişir.

A: ön bağırsak, foregut,
duodenumu oluşturacak
bölge

B-C-D: Hepatik
divertikulum

C: Sistik divertikulum

D: Ventral pankreas

E: Dorsal pankreas

KARACİĞER FONKSİYONLARI

- **Endokrin-benzeri ve ekzokrin salgı**
- **Pek çok hormon ve türevlerinin yapısını değiştirerek fonksiyonlarını düzenler**
 - D vitamini: pre-aktif formu olan 25-hidroksikolekalsiferola dönüştürülür.
 - Tiroksin: aktif formu olan T3'e dönüştürülür
 - Büyüme hormonu (GH): hipofizden salınımı KC'de sentezlenen büyüme hormonu salgılatıcı hormonca aktive edilir (GHRH)
 - İnsülin ve glukagonun parçalanması
- **Ekzokrin salgı**
 - Safra
 - Kan yapımı
- **Biyokimya laboratuvarı**
 - A vitamini metabolizması: depo, salınım, taşıyıcı protein sentezi
 - D vitamini metabolizması: depolanmaz, dönüştürülür
 - K vitamini metabolizması: protrombin üretimi için alınır ve taşınmasında rol oynar
 - Demir metabolizması: depolanma (ferritin), taşınma (Transferrin, Haptogloblin, Hemopeksin)
 - Toksinlerin suda çözünür hale getirilmesi: Oksidasyon (Faz I), Konjugasyon (Faz II)
 - Glukoz metabolizması: depo (glikojen) ve salınım
 - Lipid metabolizması: yağ asitlerinin oksidasyonu=enerji
 - Keton metabolizması: üretim
 - Kolesterol metabolizması: üretim, taşıma
 - Üre metabolizması

KARACİĞERDEKİ KAN VE SIVI AKIŞI

- Çift kan akımı
 - Venöz (portal) ← VENA PORTA
 - Gelen kanın %75'i, oksijenden fakir
 - bağırsak, pankreas ve dalaktan gelen kandır
 - Besinler, toksik maddeler içerir
 - Dalaktan gelen kan yıkım ürünleri
 - Pankreas ve bağırsaklardan gelen endokrin hormonlar
 - Arteriyel ← A. HEPATİKA
 - Gelen kanın %25'ini taşır
 - Hepatositlere gelmeden hemen önce venöz kanla karışır ve lobun merkezine doğru SİNÜZOİDLER'den akar
 - Bu işinsal akış sırasında hepatositleri ve safra kanal sistemini yıkayarak yoluna devam eder ve VENA SENTRALİS'a dökülür
- Safra akışı ters yönde olur

PORTAL TRIAD

- ✓ Portal ven dalı (V. interlobularis)
 - ✓ Hepatik arter dalı (A. interlobularis)
- ✓ Safra kanalı (D. biliferi-tek katlı kübik epitel)
 - ✓ Lenf damarları

Portal triad bir bağ dokusu tarafından sarılır ve portal kanalı oluşturur. Bu bağ dokusu kılıfı ile en dışta kalan hepatositler arasındaki küçük alan MALL BOŐLUĐU olarak isimlendirilir. Küçük kısa lenf kanalları yer alır.

LOBÜL KAVRAMI

KLASİK LOBÜL YAPISI

KLASİK LOBÜL YAPISI

- Sinüzoid kanalların ayırdığı **hepatosit** dizilerinin tek sıra halinde, ışınsal şekilde düzenlendiği, tam ortasında sinüzoidlerin döküldüğü **santral venin** (terminal hepatik venül) yer aldığı heksagonal yapıdır.
- Hekzagonun köşelerinde; gevşek bağ dokusu içinde gömülü portal triadın bulunduğu portal kanallar yer alır.
- Portal kanal dışı – lobülün en dışındaki hepatositler arasındaki mesafe Mall aralığıdır. Lenfatik kanalcıklar burada yer alır.

LOBÜL KAVRAMI

PORTAL LOBÜL

- Köşeleri birbirine en yakın santal venlerde olan ve ortasında bir portal alan bulunan üçgen doku komponentini tanımlar.
- Karaciğerin ekzokrin fonksiyonu olan safra salgılama ve boşaltımıyla ilgili fizyolojik bir tanımlamadır.
- Kanalikülleri, portal alandaki ortak safra kanalına açılan hepatositleri aynı lobül içinde gruplar.

LOBÜL KAVRAMI

PORTAL ASİNÜS

- Asinüs kavramı, **kan akım yönüne bağlı** olarak ortaya çıkan karaciğer parankim hasarlarını daha net tanımlamaya yönelik patofizyolojik temelleri olan yapısal bir tanımdır.
- Uzun köşeleri sentral venden başlayan, kısa köşeleri portal triaddan geçen elmas şeklinde tasarlanmış bir alanı tanımlar

Zon 1: En yüksek oksijene sahip kanın beslediği, en yüksek oranda besin ve **toksinlerin** geldiği bölgedir. Büyük safra yollarının tıkanmasından (**staz**) ilk etkilenen bölgedir. Dolaşım bozulduğunda en son etkilenen, ilk rejenere olan bölgedir.

Zon 3: En az oksijene sahip **kanın** beslediği, en düşük oranda **besin** ve toksinlerin geldiği bölgedir. Büyük safra yollarının tıkanmasından (staz) en son etkilenen bölgedir. Perfüzyon bozukluğunda ilk hasar oluşan bölgedir.

KARACİĞER SİNÜZOİD YAPISI

HÜCRELER

- ❖ Hepatositler
- ❖ Kupffer hücreleri
- ❖ Ito hücreleri (hepatik stellat hc.)

KANALLAR

- ❖ Sinüzoidler
- ❖ Disse mesafesi
- ❖ Mall mesafesi
- ❖ Hering kanalları

SİNÜZOİD VE HÜCRELERLE İLİŞKİSİ

- Geniş pencereleli endotel tabakası nedeniyle sinüzoiddeki kan akımıyla hepatositler sürekli temas halindedir.
- Endotel hücreleri arasında bir makrofaj tipi olan Kupffer hücreleri yerleşmiştir.
- Sinüzoid duvarıyla (endotel ve Kupffer hc) hepatositler arasında kalan dar boşluk besin ve toksinlerin alındığı bölgedir. Bu alana Disse mesafesi denir.
- Perisinüzoidal boşluk da denen bu alana hepatositlerden mikrovillus yapıları uzanır
- Fetüste ve anemi durumunda erişkinde bu alanda kan yapan hücre adaları belirir.
- Bu alana özgü hücreler hepatik stellat hücreler = ITO hücreleridir.

KUPFFER HÜCRELERİ

- Mononükleer fagositotik sistem grubuna ait bir hücredir.
- Monositlerden köken alırlar
- Sinüzoidi döşeyen bir hücredir ancak endotel hücreleriyle bağlantı yapmaz
- Uzantıları sinüzoidi baştan başa geçer ve parçalanmış kan ürünlerini ve demir partiküllerini fagosite eder.
- Toksik, enfeksiyöz hasar mekanizmaları Kupffer hücrelerinin salgıladıkları sitokinlerle indüklenir

DISSÉ MESAFESİ

- Perisünizoidal aralık da denir
- Epitel+Kupffer hc ile hepatositlerin bazal (bazolateral) yüzeyleri arasındaki mesafedir
- Karaciğer fonksiyonlarının meydana gelmesi için kan ile gelen besinlerin, toksinlerin, hormonların işlendiği, hepatositler içine girip çıktığı bölgedir.
- Hepatositlerden uzanan mikrovilluslar yüzey alanını 6 kata kadar artırır.
- Sinüzoidlerin ve hepatositlerin bazal laminası olmadığı için bu iletim çok daha hızlıdır
- Safra dışındaki karaciğer salgıları (hormonlar, proteinler vs) buraya verilir
- İto hücreleri (hepatik stellat hücreler) burada yer alır

İTO HÜCRELERİ

- A vitamini depolama görevleri vardır
- Mezenkim kökenli hücrelerdir
- A vitamini retinil esterleri şeklinde lipid dropletler olarak depolarlar, retinol bağlayıcı proteine bağlı şekilde retinol olarak salgırlar ve bunlar retinadaki opsin ile birleşerek rodopsini oluşturur.
- İto hücreleri karaciğerdeki bir patoloji ya da inflamatuvar bir durumda A vitamini depolarını kaybeder ve miyofibroblast yapısında bir hücreye dönüşerek kollajen 1 ve 3 sentezi yapmaya başlar.
- Bu fibrotik durum tüm karaciğerde ilerlerse siroz denen duruma yol açabilir.
- Yine bu hücrelerin kasılmasıyla sinüzoidler daralacağından portal hipertansiyon meydana gelebilir.

HEPATOSİTLER

- 20-30 μm çapında, buyk, poligonal hücreler olup, karaciğerin %80'ini yaparlar.
- Buyk yuvarlak çekirdeklidir ve pek çok hücrede birden fazla çekirdek bulunur
- 5 ay kadar, uzun sayılabilecek ömürleri vardır ve hücre kaybı rejenere edilebilir
- Çok sayıda mitokondriyon (800-1000 arası)
- Bol, kk Golgi kompleksi içerir
- Bol sayıda **peroksizom**
- Bol miktarda depolanmıř **glikojen**
- Lipid damlacıkları
- Lipofuskin pigmenti

HEPATOSİTLER

- Hepatositlerin perisinüzoidal alana bakan yüzleri bazolateral (bazal) yüzleridir. Mikrovillus içerir. Burada endotel ve Kupffer hücreleriyle karşı karşıyadır.

Apikal (lateral) yüzleri hemen civardaki diğer hepatositlerle sıkı komşuluk yapar ve **safr**a kanalikülleri bu yüzde, hüceler arasında bulunur

HEPATOSİT ORGANELLERİ

- **Peroksizomlar** hücre başına 200-300 adet bulunur
- Oksijen kullanarak içlerindeki oksidazlarla toksik bir madde olan **hidrojen peroksidaz'ı (H_2O_2)** oluşturur.
- Katalaz enzimi bu maddeyi su ve oksijene dönüştürerek elimine eder
- Alkolün elimine edilmesi, D-amino asit oksidaz, alkol dehidrogenaz, katalaz peroksizomlarda bulunur.
- Ayrıca yağ asitlerinin β -oksidasyonunda da görev alır.
- **Düz endoplasmik retikulum** karaciğerdeki detoksifikasyon işlemlerinde önemli yer alır. Alkol etkisiyle hücre içinde kapladığı alan artar.
- **Golgi kompleksi** de küçük birimler şeklinde fazla miktarda yer kaplar
- **Lizozomlar** safra salgısı yapan yüzey bölgesinde bol miktarda bulunur.

SAFRA ÜRETİMİ VE SALINIMI

- Safra, organik ve inorganik maddeleri içeren ve hepatositlerce yapılan sıvıdır ve günde yaklaşık 1 L üretilir.
- Yan yana dizili hepatositler arasında uzanan ekstraselüler bir kanal olan safra kanalikülüne salgılanır.
- Hepatositlerin apikal yüzünden geçer.
- Hepatositler arasındaki sıkı bağlantı kompleksleri safra kanalını adeta mühürler.
- İçeriğinde başlıca konjuge yağ asitleri (safra tuzları), glisin, taurin, kolesterolden türeyen safra asitleri bulunur.

SAFRANIN 5 GÖREVİ

1. Kolesterol, fosfolipid, safra tuzları, bağılı bilirubin ve elektrolitlerin atılımı
2. bağırsak lümeninden yağ emilimine katkı
3. IgA'nın bağırsak mukozasına taşınımı (enterohepatik dolaşım)
4. Hepatositte işlenen ağır metal ve ilaç artıklarının atılımı
5. Konjuge yağ asitlerinin ince bağırsaktaki bakteri kolonizasyonunu engellemesi

SAFRA YOLLARI

- Hepatositlerden safra kesesine, oradan ince bağırsağa doğru akış gösteren, çapları gittikçe artan üç boyutlu kanal sistemidir
- Karaciğerden çıktıktan sonra kolanjiyositler lümeni döşer
 - Tam bazal lamina
 - Sıkı bağlantılar
 - Çok az miktarda organel
 - Mikrovillus ve primer silyum
 - Küçük kanallarda kübik, geniş kanallarda prizmatik



- **Safra kanaliküleri** birleşerek içeriğini lobulun dışına doğru, portal kanala doğru iletir.
- En dış bölgede hepatositler ve kolanjiyositlerin birlikte döşedikleri, kısa **Hering kanalı** bulunur (kolanjiyol).
- Bu kanal kontraktil aktivite ile safranın tek yöne akışına yardım eder.
- Hering kanalının olduğu bölgede karaciğerin rezerv progenitör (kök) hücreleri yer alır.
- Bu hücreler migrasyon ve farklılaşma ile hepatositlere ve kolanjiyositlere dönüşür.
- Hering kanalından sonra **intrahepatik safra kanalları** gelir ve tamamen kolanjiyositlerce döşenmiştir.
- İntrahepatik safra kanalları, **interlobüler safra kanallarına** açılır, onlar da birleşerek **sağ ve sol hepatik duktusu** oluştururlar, bunlar da birleşerek **ortak safra kanalını** yapar.

Safra kanalikleri
Hering kanalı
İntrahepatik safra kanalları
İnterlobüler safra kanalları
Sağ ve sol hepatik duktus
Ortak hepatik kanal



Duktus sistikus



Safra kesesi



Duktus sistikus



Ortak safra kanalı
(koledok)

Ana pankreatik kanal
(Wirsung)



Hepatopankreatik
ampulla (Vateri) – Oddi
sfinkteri



Duodenum

Dietteki yađın
uyarımıyla
Kolesistokinin
Safra salınımını
artırır

Steroidler
KC'de yapımı
azaltır

PS uyarı
SK'nin kasılması,
Oddi sfinkterinin
açılmasıyla safra
akışı artar

SAFRA KESESİ

(GALLBLADDER, CHOLECYST, VESICA FELLEA)

Doç. Dr. Sinan ÖZKAVUKCU

Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Üremeye Yardımcı Tedavi ve Eğitim Merkezi
Laboratuvar Sorumlusu

SAFRA KARACİĞERDE YAPILIR, SAFRA KESESİNDE DEPOLANIR.

Yağ sindiriminde kullanılan safranın depo organıdır.

Hacmi 50 mL kadardır.

GÖREVİ

- Safrayı depolamak
- Yoğunlaştırmak (safradaki suyun %90'ı geri emilir)
- Yemeklerin ince bağırsağa ulaşmasıyla oradaki enteroendokrin hücrelerce salgılanan KOLESİSTOKİNİN uyarısıyla safrayı salgılamak

HİSTOLOJİSİ

- Derin mukozal katlantıları vardır
 - Bu derin divertiküllere **Rokitansky-Aschoff sinüsleri** denir
- **Basit prizmatik epitel** ile döşelidir
 - Mikrovillus
 - Bağlantı kompleksleri lümeni alt kompartmandan ayırır
 - Apikal ve bazal kompartmanda yoğun mitokondriyonlar
- **Lamina propria** tabakası pencereci kapillerden zengindir, lenf damarları yoktur
- Dışarda **muskularis eksterna** tabakası bulunur
- En dışta bağ dokusu kılıf KC'e yapıştığı kısımda **adventisya**, serbest kısımlarda **seroza** adını alır.

ÖN BAĞIRSAKTAN KÖKEN ALMASINA RAĞMEN SAFRA KESESİNDE MUSKULARİS MUKOZA VEYA SUBMUKOZA TABAKASI İZLENMEZ

PANKREAS

Doç. Dr. Sinan ÖZKAVUKCU

Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Üremeye Yardımcı Tedavi ve Eğitim Merkezi
Laboratuvar Sorumlusu

- Bař kısmı duodenuma bağ dokusuyla yapışıktır
- Retroperitoneal bir organdır
- Kuyruk kısmı dalağa kadar uzanır
- Maligniteleri çok agresiftir
- Pankreatitler çok ağrılı (kuşak tarzı) ve ağır seyirlidir

BAĞ DOKUSU KILIF

LOBÜLER ORGAN YAPISI

- Organı saran ince gevşek bağ dokusu kılıf organın içlerine doğru septumlar vererek organı lobüllere ayırır.
- Lobüller arasındaki bağ dokusu içinde řu yapılar vardır: büyük duktuslar, kan damarları, sinirler

HEM EKZOKRİN HEM DE ENDOKRİN BİR ORGANDIR

- **Ekzokrin** salgıları pankreasın duktusundan ince bağırsağa akar ve besinlerin sindiriminde görev alır
- **Endokrin** salgıları kana verilir.
- En önemlileri olan **insülin ve glukagon**, glukoz, lipid ve protein metabolizmasında temel roller oynar.

EKZOKRİN PANKREAS

- **Seröz** yapıda bezlerden oluşur ve bütün organ yapısını oluşturur (parotis beziyle karışabilir)
- Salgı birimi **asiner ve tübüloasiner** yapıdadır, salgı yapan hücreler basit prizmatik epitel hücresi şeklindedir.
- Özel bir duktus sistemi vardır, asiner bölgenin içine doğru yerleşen bir yapıdadır, buna **interkale duktus** yapısı denir.
- Duktus hücreleri asinüz yapısının içinde ortada bulunabilir, bu hücrelere **sentroasiner hücreler** denir
- Salgı üreten asiner hücrelerin apikal yüzünde **zimojen granüller** bulunur
- Bu granüller sindirimde rol alan litik enzimlerin inaktif formlarını içerir

PANKREAS PROENZİMLERİ

- Proteolitik endopeptidazları
 - Tripsinojen, şimotripsinojen
- Proteolitik ekzopeptidazları
 - Karboksipeptidaz
- Amilolitik enzimler
 - Amilaz → karbohidratları parçalar
- Lipazlar → lipitlerden serbest yağ asidine dönüşüm
- Nükleolitik enzimler

Aktivasyonları ince bağırsak lümeninde

DUKTUS SİSTEMİ

- İnterkale duktuslar



- İntralobüler duktuslar



- İnterlobüler duktuslar: alçak prizmatik epitel



- Ana pankreas kanalı: duktus pankreatikus (Wirsung)

EKZOKRİN SALGI HÜCRELERİ

Asiner hücreler

- sindirim enzimleri salgılar
- kolesistokinin ile uyarılır

Sentroasiner hücreler

- bikarbonat salgılar
- sekretin ile uyarılır

Her iki salgıyı da mideden ince bağırsağa geçen asidik içerik uyarır

PAUL LANGERHANS, 1847-1888



- Alman patolog, fizyolog, biyolog
- 1868 (21 yaş) "On the nerves of the human skin" çalışmasında derinin **Langerhans hücrelerini ve str. granülozum'u tanımladı.**
- 1869'da (22 yaş) "Contributions to the microscopic anatomy of the pancreas" teziyle **Langerhans adacıklarını tanımladı.**
- 1871'de Freiburg üniversitesinde **patoloji profesörü oldu.**
- 1875'de Madeira adasına gidip doktorluğun yanında **deniz kurtçuklarında çalıştı ve bunları bilim dünyasına tanıttı.**
- Çalıştığı ada için bir **meteoroloji kitabı** yazdı.
- 41 yaşına basamadan progresif böbrek yetmezliğine bağlı üremiden öldü.

ADALARIN HÜCRELERİ

- A (alfa)
 - %15-20'lik bir hücre grubudur
 - Adacıkların periferinde yer alır
 - **GLUKAGON** salgılar
- B (beta)
 - Adacıkların merkezinde
 - Adacık hücrelerinin %70'i
 - **İNSÜLİN** salgılar
- D (delta)
 - %5-10 civarında bulunur
 - Periferik yerleşimlidir
 - **SOMATOSTATİN** salgılar

MİNÖR SALGI HÜCRELERİ

| Cell Type | Secretion | Location (In Addition to Islet) | Actions |
|-------------------------------|-------------------------------------|--|--|
| PP cell (F cell) ^a | Pancreatic polypeptide | | Stimulates gastric chief cells, inhibits bile secretion and intestinal motility, inhibits pancreatic enzymes and HCO_3^- secretion |
| D 1 cell | Vasoactive intestinal peptide (VIP) | Also in exocrine acini and duct epithelium ^b | Similar to those of glucagon (hyperglycemic and glycogenolytic); also affects secretory activity and motility in gut; stimulates pancreatic exocrine secretion |
| EC cell ^a | Secretin, motilin, substance P | Also in exocrine acini and duct epithelium ^b | Secretin: acts locally to stimulate HCO_3^- secretion in pancreatic juice and pancreatic enzyme secretion Motilin: increases gastric and intestinal motility Substance P: has neurotransmitter properties |
| Epsilon cell | Ghrelin | Epithelium lining the fundus of the stomach ^c | Stimulate appetite |

UNUTMAMALI !!!

Karaciğerin

- Görevleri
- Lobül kavramları
- Parankima/stroma yapısı
- Kan ve safra akımı
- Bulunan hücreler ve görevleri

UNUTMAMALI !!! (DEVAM)

Safra kesesinin

- Epitel türü
- Olmayan tabakalar
- Sinüsleri
- Görevi

UNUTMAMALI !!! (DEVAM)

Pankreasın

- Ekzokrin/endokrin ayrımı
- Ekzokrin salgıları
- Langerhans adacıkları ve hücreleri