

# KARACİĞER - FİZYOPATOLOJİ

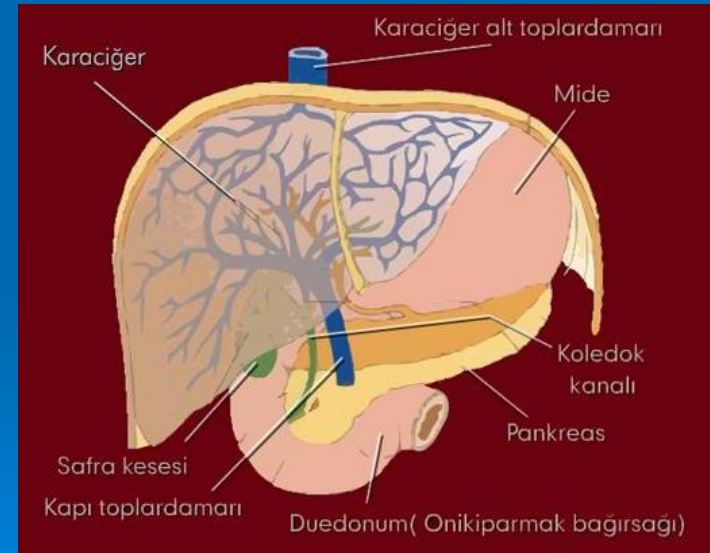
## KARACİĞER

### FONKSİYON TESTLERİ

*Prof Dr Arif ALTINTAŞ*

# Karaciğer

- Sağ hipokondriumda yer alan büyük bir organ olup sağ ve sol iki lobdan meydana gelir.
- Sağ lob daha büyüktür.
- Metabolizmayı ayarlayıcı olarak görev alır (Metabolik şef)
- Sadece %10-20 fonksiyon gören bir karaciğer yaşamın sürdürülmesine yeterlidir
- Karaciğerin tam alınması 24 saat içinde ölüme sonuçlanır.





# Karaciğerin yapısı

## ➤ Karaciğerin;

- % 76 su
- %16 protein
- % 5-10 glikojen
- % 2,2 lipidler

İnsan karaciğerinde  
170 000 hepatosit/mg doku  
30 000 endotel/mgdoku  
(kupffer+İto)

## • Kan akışı

- \* *portal vena*
- \* *hepatik arter*
- \* *kapillar fenestrations*

## Normal Karaciğer fonksiyonu

- \* Yeterli sayıda Hepatosit
- \* *karaciğerden geçen yaklaşık kan akışı*  
- *hücrelerin kanla yeterli irtibatı*

## \* **Fonksiyonel karaciğer rezervi**

(normal fonksiyondaki karaciğer dokusunun yaklaşık % 10-20 si yaşam için yeterlidir)

## \* **Rejenerasyon kapasitesi**



# Karaciğerin temel fonksiyonları

1. **Sindirim**
2. **Ekskresyon**
  - Safra yapımı ve salgılanması
3. **Sentez**  
(amino asit ve plazma protein sentezi, üre sentezi)
4. **Metabolizma ve Biyotransformasyon**
  - a. **Karbonhidrat metabolizması**  
(glükoneogenez, glikogenez, glikojenoliz)
  - b. **Yağ metabolizması**  
(yağ asidi sentezi, kolesterol sentezi ve atılması, lipoprotein sentezi, ketogenez, safra asitleri sentezi, Vit D metabolizması)
  - c. **Protein metabolizması**
  - d. **Hormon metabolizması**  
(steroid metabolizması, yıkımı, peptid ve protein hormon metabol.)
  - e. **İlaç ve yabancı madde metabolizması**
  - f. **Bilirubin metabolizması**  
(bilirubin konjugasyonu ve safra ile atılması)
5. **Çözünürlük, taşıma ve depolama**  
(glikojen, Vit D ve Vit B12, Fe depolama, safra taşıma)
6. **Koruma, klerens, detoksifikasyon, inaktivasyon**

# Karaciğer Fonksiyonları

1. Metabolik düzenleme
2. Hematolojik düzenleme
3. Safra üretimi

# Karaciğer Fonksiyonları Metabolik Regülasyon

## ➤ Karaciğer şunları düzenler:

1. Dolaşım kanının kompozisyonu
2. Besin maddeleri metabolizması
3. Artık ürünlerin etkisizleştirilmesi
4. Besin maddelerinin depolanması
5. İlaç inaktivasyonu

# Karaciğerin Metabolik Aktiviteleri

- Karbonhidrat metabolizması
- Lipid metabolizması
- Amino asit metabolizması
- Artık ürünler
- Vitamin depolanması
- Mineral depolanması
- İlaç inaktivasyonu

# Karaciğer ve Hematolojik Düzenleme (1/2)

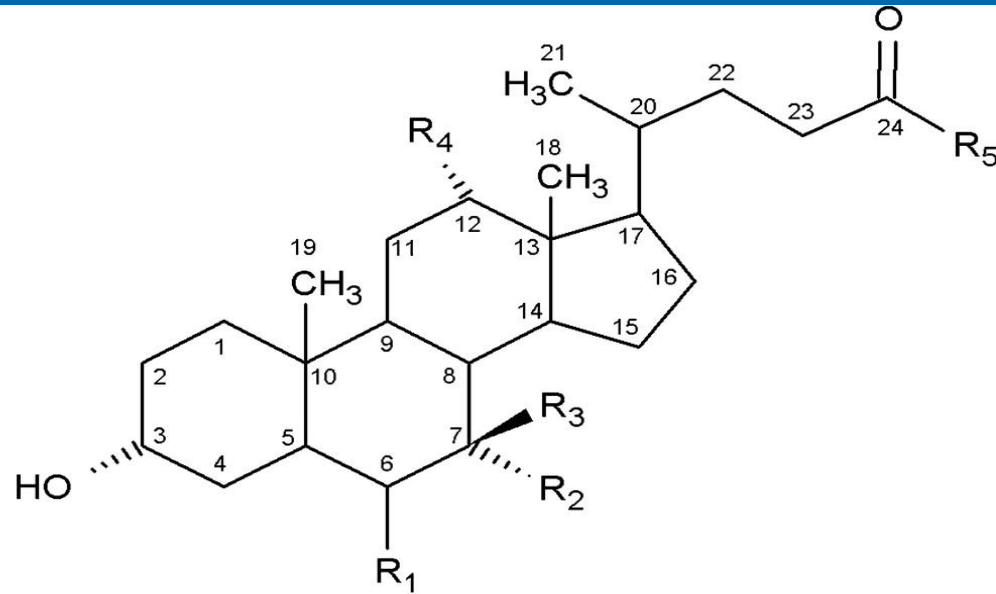
- Vücutta önemli miktarda kan deposu
- Kalp atışı ile hareket eden kanın %25 ini temsil eder
- Hematolojik olarak 6 fonksiyon gerçekleştirir



# Karaciğer ve Hematolojik Düzenleme (2/2)

1. Fagositozis ve antijen tanıtımı
2. Plazma proteinlerinin sentezi
3. Dolaşım hormonlarının etkisiz kılınması
4. Antikorların etkisizleştirilmesi
5. Toksinlerin biriktirilmesi veya etkisizleştirilmesi
6. Safranın yapılması ve salınımı

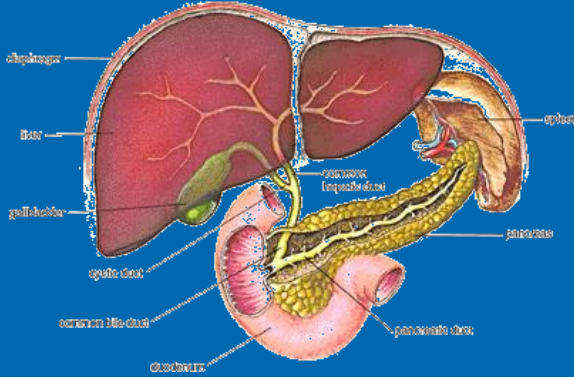
## Memelilerde büyük safra asitlerinin kimyasal yapısı



Bile Acid	R1	R2	R3	R4
<b>α-Muricholic acid</b>	β-OH	OH	H	H
<b>β-Muricholic acid</b>	β-OH	H	OH	H
<b>ω-Muricholic acid</b>	α-OH	H	OH	H
<b>Hyochoolic acid</b>	α-OH	OH	H	H
<b>Cholic acid</b>	H	OH	H	OH
<b>Chenodeoxycholic acid</b>	H	OH	H	H
<b>Deoxycholic acid</b>	H	H	H	OH
<b>Ursodeoxycholic acid</b>	H	H	OH	H
<b>Lithocholic acid</b>	H	H	H	H

Alnouti, Y. *Toxicol. Sci.* 2009 108:225-246; doi:10.1093/toxsci/kfn268

# Karaciğer Hastalıkları



## Hastalık;

- Akut mu ?
- Kronik mi?
- Hepatoselüler mi?
- Kolestatik mi?
- Veya karaciğerin damarsal bozukluklarımı?
- Metastatik mi?

## Sınıflandırmalar:

- Seyirine göre
  - Akut veya kronik
- Patofizyolojisine göre
  - Hepatoselüler veya Kolestatik
- Etiyolojisine göre
  - Viral
  - Alkolik
  - Toksin
  - Otoimmün
- Safha/Şiddetine göre
  - ESLD ([End Stage Liver Disease](#))
  - Siroz

# I. Hepatoselüler Bozukluklar

# Hepatoselüler Bozukluk - Akut

- Bu klasik **hepatit** olgusudur.
- Karaciğerde akut bir yangı söz konusudur.
- Bulantı, kusma, ateş, sarılık ve karın ağrısı
- Tipik olarak, AST ve ALT'de belirgin artış ve ALP'de hafif artış.



# Hepatoselüler Bozukluk - Kronik

- Kronik hepatitis – Karaciğerde kronik bir yangı reaksiyonu düzelme olmaksızın en az 6 ay devam edebilir
- Asemptomatik bir safhada olan hastalar rutin incelemelerle belirlenir
  - Hastalarda yorgunluk gibi spesifik olmayan belirtiler mevcut olabilir.

# Hepatoselüler Bozukluklar

## a) Karaciğerin Metabolik hastalıkları

- \* Hemokromatozis
- \* Porfiria
- \* Wilson hastalığı
- \* Glikogenozis
- \* Thesaurosis (normal ya da yabancı maddelerin vücutta anormal veya aşırı depolanması)

# Hemokromatozis

## ➤ Demir depolama bozukluğu

- Daha çok kalıtsal bir hastalık
  - İntestinal demir emiliminde önemli artış
- Doku yıkımı ile birlikte paranşim hücrelerinde aşırı demir birikimi

\* Sekonder olarak demir aşırı yüklemesi

# Hemokromatoz'un Fizyopatolojisi

- Yenidoğanda demir metabolizmasında hata
- Diyet demir emiliminde artış
- Demir aşırı yüklemesi
- Fibroz ve organ yetmezliği
  - Siroz
  - Kardiomyopati
  - Diabetes mellitus
  - Hipogonadizm

# Porfiria

- Porfirinlerin ya da onların ön maddelerinin birikimiyle karakterize bir hastalık
- **Hem** biyosentezinde spesifik enzimlerin kalıtsal ya da edinsel bozukluğudur
- **Örnek** : *porphyria cutanea tarda*
  - yüksek siroz ve hepatoselüler karsinoma riski taşır



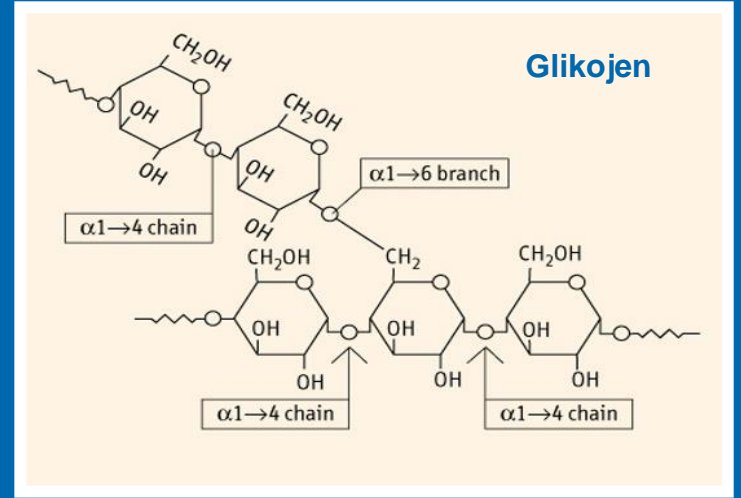
# Wilson Hastalığı

## (hepatolenticular dejenerasyon)

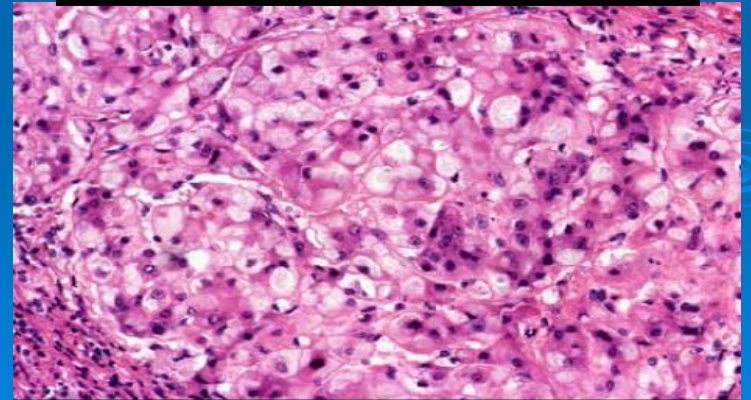
- **Bakır metabolizmasının kalıtsal bozukluğu**
  - **Görülme sıklığı : 1:30 000**
- **Karaciğer bakırının normal ekskresyonunun bozulması**
- **Karaciğer, beyin ve diğer organlarda Cu birikimi**
- **Düşük serum seruloplazmin düzeyi**

# Glikojenozis

- Karaciğerin glikojen depolama hastalığıdır
- Kalıtsal bir hastalıktır
  - Asit Maltaz yetersizliği
  - Dallandırıcı enzim yetersizliği
  - Fosfofrüktokinaz yetersizliği
  - Fosforilaz b kinaz yetersizliği



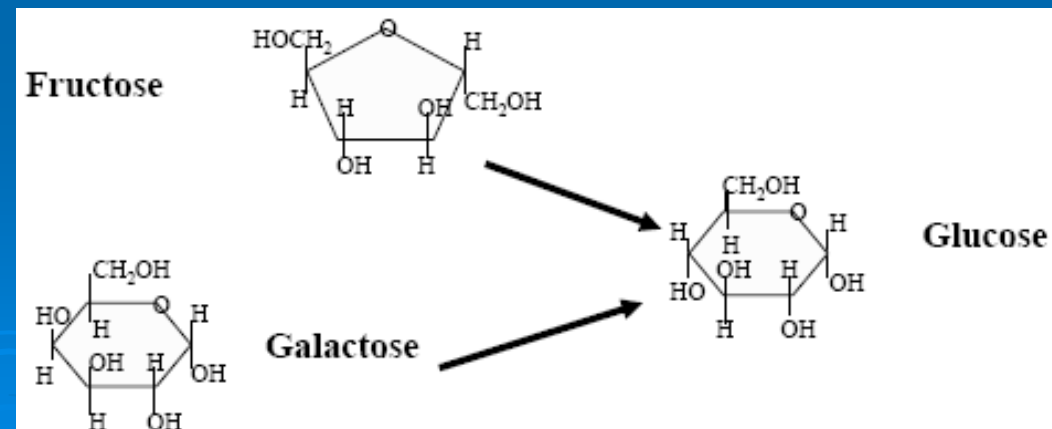
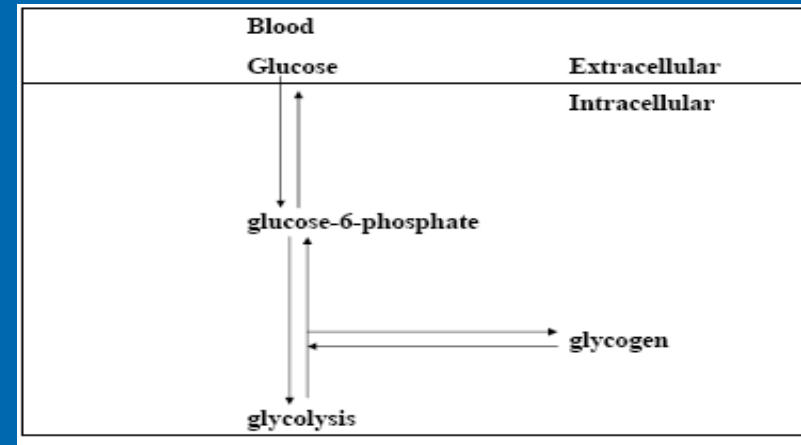
**Glikojen depolama hastalığı-Tip IV**



# Glikogenozis

- Glikoz früktoz ve galaktoz hepatik portal vena yoluyla bağırsaklardan karaciğere ulaşır.
- Karaciğer kan glikozunu yaklaşık 90 mg/dl düzeyinde stabilize eder.

## Glikoz depolanması ve kullanımı



# Metabolik bozukluklar

## 1. Karbonhidrat metabolizması

- Karaciğer kan glikoz düzeyinin düzenlenmesinde önemlidir (glikojen depolama, glikoneogenesis, hormonların hedef organlar üzerindeki etkisi ve inaktivasyonu)
- Kronik hastalık – siroz: sonuç insulin direnci yada diyabettir
- terminal faz ya da akut şiddetli hastalık– hipoglisemi

## 2. Lipid metabolizması

- sentez/metabolizma (kolesterol, trigliserid, lipoprotein, keto asitler üretiminde)
- LDL, CM remnantlar, HDL reseptörler
- Yağlı karaciğer
- Kolestazis ve/veya uzun süreli karaciğer hastalığı

### 3. Protein metabolizması

- Albumin, pıhtılaşma faktörleri, taşıyıcı proteinlerin sentezinde düşüş
- Amino asitlerin oksidatif deaminasyonu ve transaminasyonu

### 4. Üre döngüsü

- Amonyaktak üre sentezi (periportal hepatositlerde); enerji gerektirir (ATP); anahtar enzim – karbamilfosfat sentetaz
- Üre sentezi asit-baz dengesi ile ilişkilidir, böbrekte baz (bikarbonat) tasarrufuna neden olur



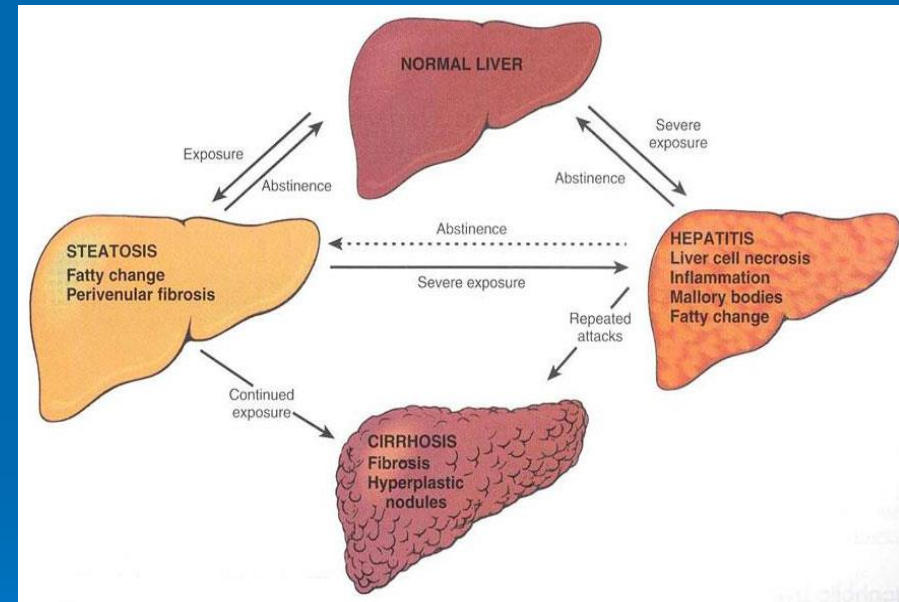
# Hormonal bozukluklar

- **Karaciğerde bozulmuş hormon klerensi** – serbest steroid hormonların kandan alınması ve inaktivasyonu düşer, insulin/glukagon'un inaktivasyonu düşer
- **Steroid hormon klerensinin düşmesi** – androjenlerin östrojenlere periferar aromatisasyonu artar: erkekte jinekomasti, testiküler atrofi, seksüel bozukluklar... görülür

# Hepatoselüler Bozukluklar

## ➤ Hepatitis – Fibrosis – Sirosis

- Akut hepatitis
- Fulminant hepatitis
- Kronik aktif hepatitis
  - Sirosis
  - Fibrosis
  - Hepatoselüler karsinoma



# Hepatitis

- Çoğu zaman viral enfeksiyonun neden olduğu karaciğerin ortak bir yangısıdır.
- Viral etkenler 5 adettir (A, B, C, D ve E). Yangılar buna göre adlandırılır.
- Hepatit A ve E tipik olarak bulaşık gıda ve suların sindiriminden kaynaklanır.

## Etiyoloji

- \* **Viruslar – klasik olarak (A,B,C,D,E...)**
- \* **Diğer viruslar ve bakteriler (leptospira...)**
- \* **Alkolik hepatitis**

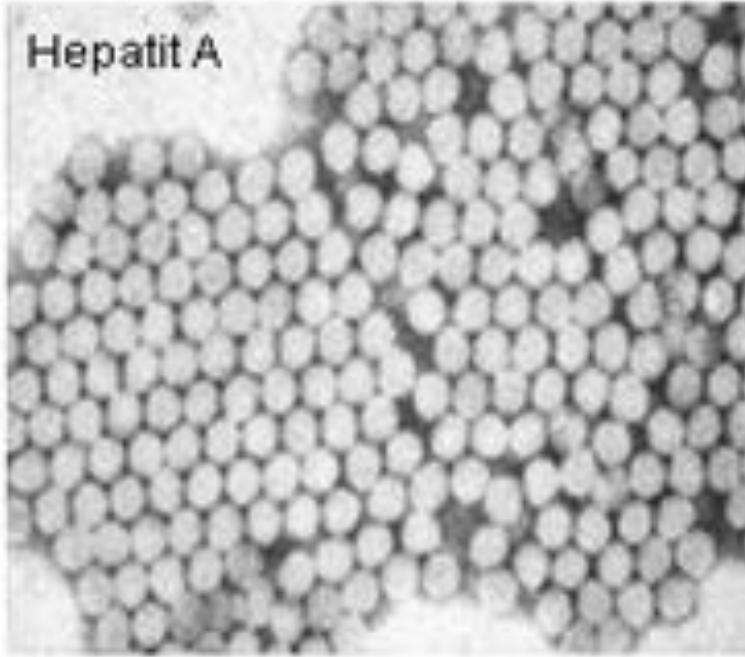
## Klinik formları

- \* **Akut** (örn. fulminant)
- \* **Kronik** (B, başlıca C)
  - persistan (inatçı)
  - aktif – ilerleyici



# Hepatitis A

- Dışkı-Ağız yolu ile bulaşır



# Hepatitis Tipleri

- İlaç nedenli
- Toksik
- Alkolik
- Viral





# Akut hepatitis - Etiyoloji

- **Viral** – Hep A, B, D, E, C (daha az), Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV).
- **Toksinler** – Alkol (genellikle AST artışı ALT artışından daha büyük;  $AST > ALT$ ), asetaminofen, mantarlar, diğer bazı ilaçlar.
- **Iskemi** – karaciğer hipoperfüzyonu ile birlikte görülür.

# Akut Hepatit

- Çoğu olgular kendiliğinden çözülür (uzun sürede)
  - **örneğin**; Hep A, B, alkol, iskemi.
- Bazı olgular karaciğer yetmezliğini azaltmada spesifik tedavi gerektirir
  - **örneğin**; asetaminofen aşırı dozu (**N-asetilsistein**)
- Bazı olgular kronik hepatit ile sonuçlanabilir
  - **örneğin** Hepatit C, B (yetişkinlerde daha az).

# Ateşli Hepatik Yetmezlik

- Ateşli hepatik yetmezlik akut hepatitis sonuçları daha şiddetli
- Karaciğer yetmezliği sarılığın 8. haftasında
- Ortak nedenler:
  - asetaminofen aşırı dozu, Hep A, Hep B, Hep D, Hep E, diğer ilaç reaksiyonları, Wilson Hast.
- Klinik görünüm
  - karaciğer fonksiyonunun hızla gelişmesidir (AST ve ALT fonksiyonu yansıtmaz).
- Daha duyarlı indikatör, **bilirubin – safra asitleri (açlık ve tokluk)**
- Hipoglisemi, albumin kaybı.
- Ascites, ansefalopati.



# Kronik Hepatit - Etiyoloji

- Viral – Hep B ve C.
- Metabolik – Non-alkolik steatohepatitis (NASH), Hemochromatosis (demir), Wilson (bakır), alfa-1-antitripsin yetersizliği (AAT-yetersizliği).
  - AAT yetersizliği en sık gözlenen kalıtsal hastalıklardan birisidir. Karaciğer hastalığı (yükselmiş karaciğer enzimleri, neonatal hepatit, kronik karaciğer hastalığı, siroz ve karaciğer kanseri), akciğer hastalığı (astım, kronik bronşit, amfizem, KOAH ve bronşiektazi) ve cilt hastalıkları (panniculitis) ile kendini gösterir.
  - AAT enzim: Bir proteaz inhibitörüdür. Plazmada yüksek derişimde bulunur ve dokuyu enflamasyona neden olan hücrelerden gelen enzimlerden korur. Yapısında herhangi bir mutasyon olduğunda, polimerizasyon olur ve karaciğerde toplanır. AAT'de genetik bir eksiklik, enflamasyon sırasında engellenemeyen doku yıkımına neden olur. Bu da akciğerde amfizem ve dolaylı olarak karaciğer sirozuna neden olur.
- Otoimmün – otoimmün hepatitis.
- Toksin – kronik alkol abuse, methotrexate, alfa-metildopa
- Kronik hepatik kongestion – constrictif perikarditis.
- Idiopatik.

# Siroz

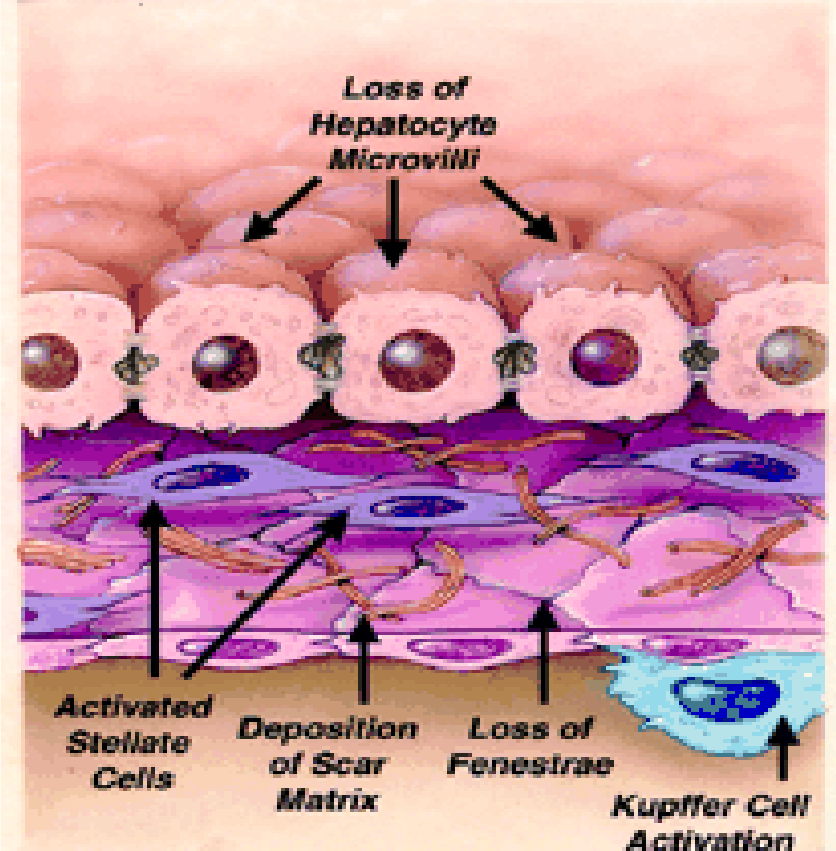
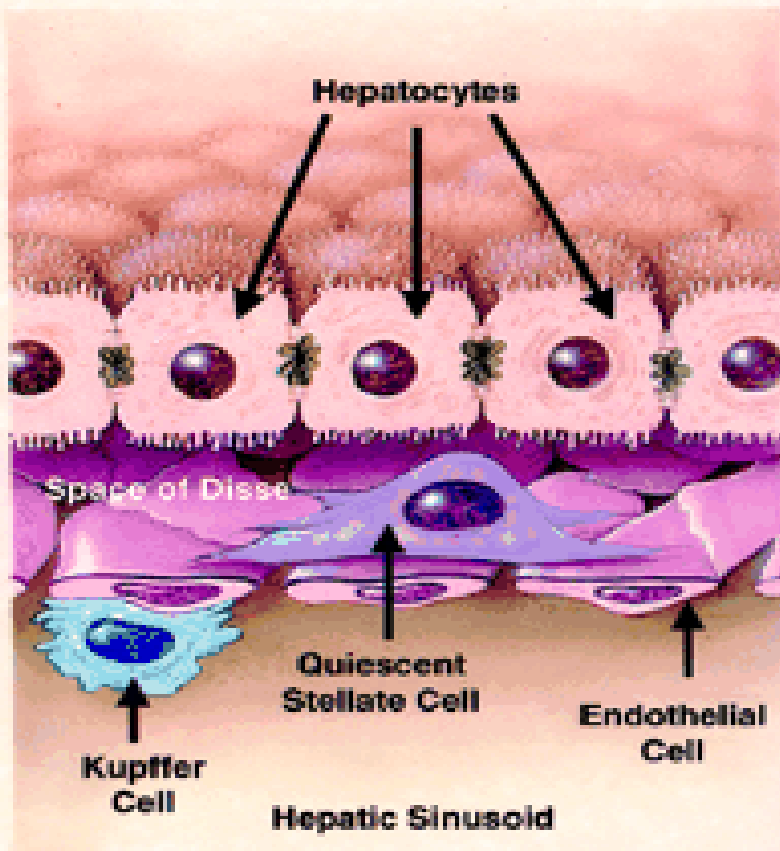
- Kronik hepatit herhangi bir nedenle ilerleyici fibroza ve son olarak da siroza dönüşebilir.
- Siroz anatomik olarak fibroz ve nodül oluşumu ile karakterize yaygın bir olay olarak tanımlanır.
- **Kompanze edilmiş Siroz**
  - Karaciğer tam sirotik olduğu halde, görüntüleme teknikleri ve/veya biyopsi ile belirlenirse, birey asemptomatiktir ve komplikasyonlar görülemez
- **Kompanze edilmemiş siroz**
  - Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve/veya portal hipertansiyonun komplikasyonları:
    - Sarılık
    - Hepatik ansefalopati
    - Ascites ve periferel ödem
    - Varisel kanama

# Fibrozis

Normal Karaciğer



Hasarlı Karaciğer



J. Biol. Chem. 275 (4), 2000

# Ascites

Karın boşluğunda sıvı toplanması ascites olarak tanımlanır

## Oluş mekanizmaları:

1. portal hipertansiyon
  2. hipoalbuminemi
  3. Dolaşımda değişiklikler (vazodilatasyon, hiperkinetik sirkülasyon)
  4. Su - sodyum retansiyonu – ascites oluşumunda böbreğin anahtar rolü
- Bu mekanizmalar ödem oluşumundan da sorumludurlar (portal hipertansiyon hariç).

# II. Kolestatik Bozukluklar

# Kolestazis

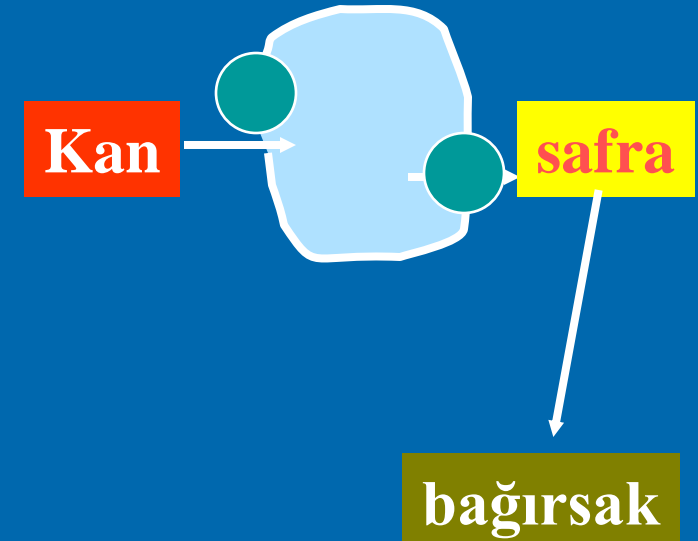
## Safra üretimi ve salgılanması

### Karaciğer

- \* Hepatositlerde taşıyıcı mekanizmalar
- \* Hepatositin yapısal bütünlüğü
- \* Enerji

### Safra akışı

- \* Karaciğer içi safra kanalları
- \* Karaciğer dışı safra kanalları



### Temel safra kurucuları

- \* su
- \* safra tuzları
- \* fosfolipidler
- \* kolesterol ve diğer steroidler
- \* mineraller
- \* endojen maddeler
- \* ilaçlar, toksinler vb. içine alan ekzojen maddeler,

**Önemli olan – akışkanlık**

## Kolestazis nedenleri

- \* Hepatoselüler
- \* Kanaliküler  
(taşıyıcılar)
- \* Duktuler
- \* Ekstrahepatik

## Hepatosit ve taşıyıcılar

- \* Hepatosit hasarı (enerji metabolizması)
- \* Taşıyıcıların doğuştan defektleri
- \* Taşıma sırasında çeşitli maddeler arasında yarış
- \* Taşıyıcıların gen basımında değişiklik

### Kalıtsal bozukluklar (insan)

- \* *Progressive familial intrahepatic cholestasis*
- \* *Dubin-Johnson sendromu*

# Akut Kolestazis

- Gerçek bir Karaciğer hastalığı değildir
- Safra kanallarının hastalığıdır
  - Genellikle safra kanalında **taş oluşumu** ya da **kanser** ile sonuçlanır.

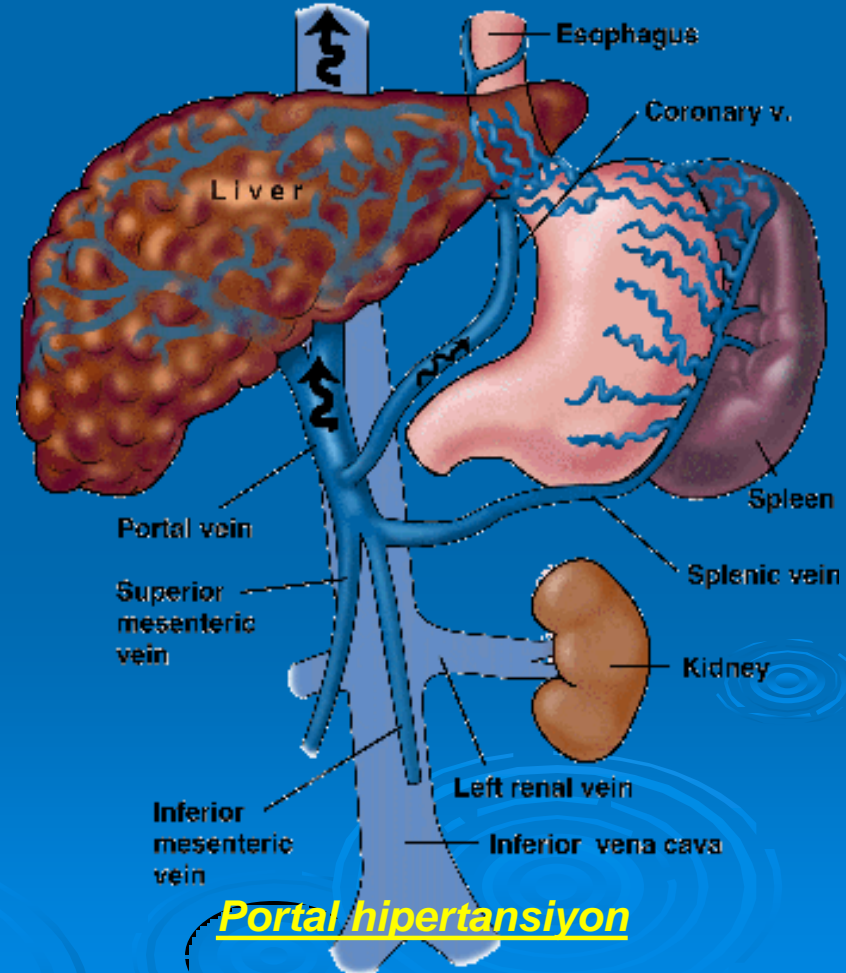


# Kronik Kolestazis – Klinik Belirtiler

- Hastalar yorgunluk vb spesifik olmayan belirtiler gösterirler.
- Bazılarında **pruritus** (deride ve anüs etrafında kaşıntı) vardır ve rutin kan testleri ile belirlenebilir.
- Hastalarda yağda çözünen vitaminler (A,D,E,K) ile yağ sindirim bozuklukları (**steatorrhea**) görülür.

# III. Karaciğerin Damarsal Hastalıkları

- Damarsal üç yol
  1. Hepatik arter
  2. Portal vena
  3. Hepatik vena
- Hepatik arter hasarları enderdir. Genellikle akut ağrı, sarılık, hipotansiyon, ölüm görülür.
- Portal vena trombozisi **portal hipertansiyona** yol açar. Ascites genellikle hafiftir. Karaciğer fonksiyonları genellikle korunur.



# IV. Karaciğerin Metastazik Hastalıkları

- Karaciğer tipik olarak lenfoma, amiloidozis, sarkoidozis ile infiltre olabilir.
- Karaciğer metastatik malignansi için ortak yerdir.
- İyi huylu bir çok kitlesel lezyonlar karaciğerde görülebilir.
- Şiddetli karaciğer hastalıkları gebelik sırasında da görülebilir.

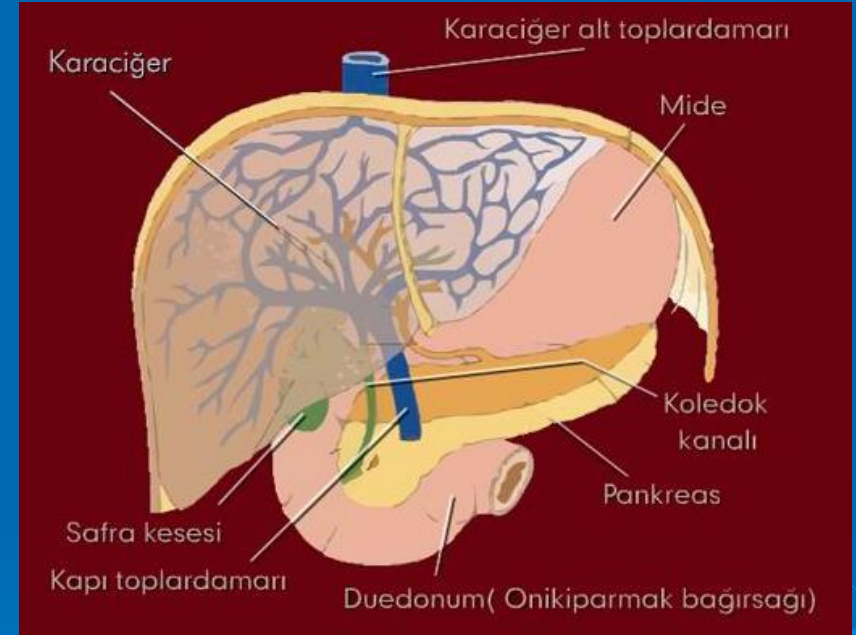
# Karaciğer hastalıklarının klinik akibeti

1) progressif hepatoselüler fonksiyon bozukluğu ve hepatositlerde kayıp

2) Karaciğerde kan dolaşımı bozuklukları  
- *portal hipertansiyon*

↑ ALT  
↑ ALP  
↓ Kolesterol  
↓ Üre

Prognoz kötü,  
ölüm kaçınılmaz



# *Diğer Belirtiler*

- \* **Hemostatik bozukluklar**  
(pıhtılaşma bozuklukları, trombositopeni)
- \* **Anemi**
- \* **Metabolik bozukluklar**
- \* **İmmun bozukluklar**
- \* **Deri belirtileri**
  - sarılık, kaşıntı, kepeklenme, ışığa duyarlılık
- \* **Endokrin bozukluklar**
  - Jinekomasti (gynekomasty)

# Karaciğer Yıkımı

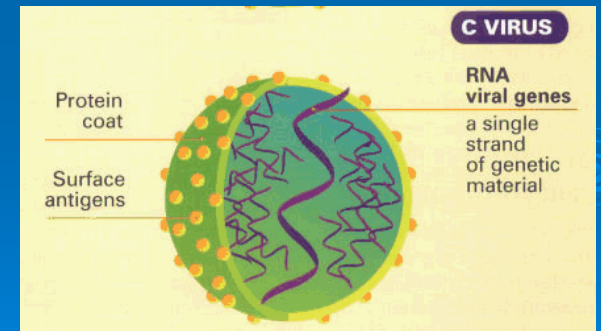
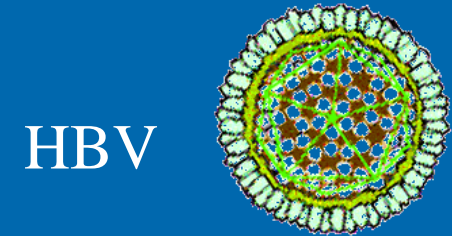
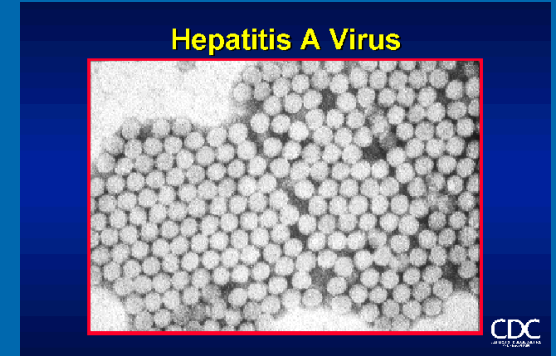
- hepatositlerde hasar
- hepatositlerin ölümü
- karaciğer paranzim kaybı
- diğer karaciğer hücrelerinin aktivasyonu
- karaciğer yapısının değişmesi
- karaciğer kan akış bozuklukları

## Karaciğer yıkımının başlıca nedenleri

- \* viruslar (A, B, C, D, E...)
- \* alkol
- \* dolaşım bozuklukları
- \* metabolik hastalıklar
- \* hepatotoksik maddeler (ilaçlar)
- \* tümörler
- \* sistemik hastalıklar

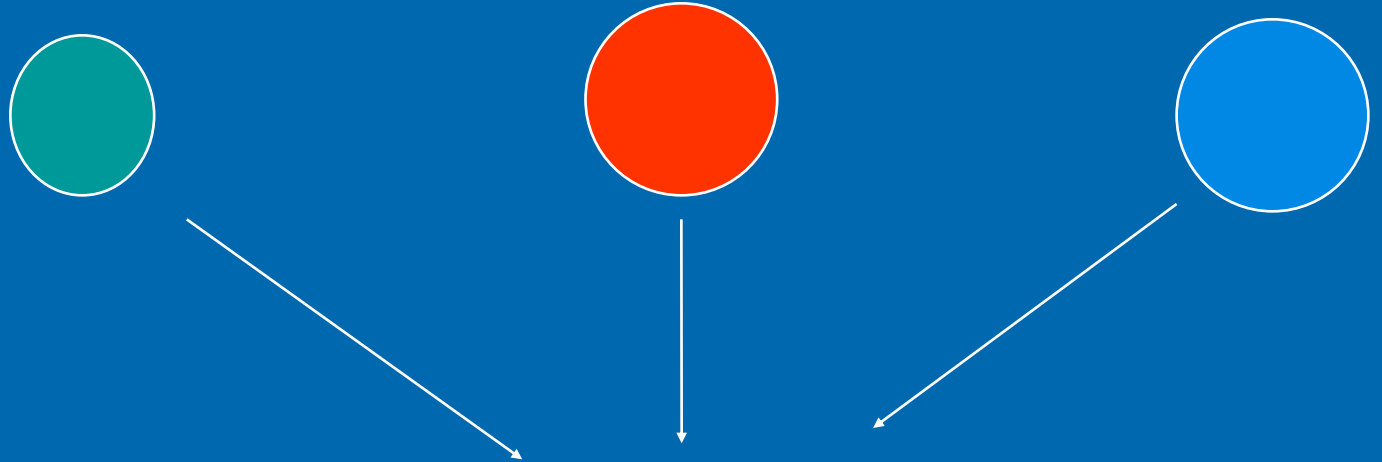
### Viral karaciğer yıkımının mekanizması

- \* direkt - hücre nekrozu (HAV)
- \* indirekt, immun mekanizmalar aracılığıyla, apoptozis, fas sistem



# Karaciğer yıkım reaksiyonu

Yıkımlayıcı faktörler



Karaciğer reaksiyonu

Karaciğer hastalığı



# Karaciğer yıkımının mekanizması

\* *Hücre yıkımı*

\* *Hücre ölümü*

- Nekroz
- Apoptozis

Hücre ölümünün yolu karaciğer hücrelerinin durumu ve uyarının şiddetine bağlıdır (ATP, antioksidatif mekanizmalar vb.)

## *Kışkırtıcı mekanizmalar*

\* **Oksidatif stres**

-*Intraselüler* hepatositte:

%2-5 oksijen

mitokondride oksidatif mekanizma detoksifikasyon reaksiyonları (sitokrom P450) TNF $\alpha$ , iskemi/reperfüzyon ile ilgili olarak artar

- *İnterselüler* – aktive olmuş fagositler, lökositler, nitrik oksit

\* **Viruslar**

\* **Toksinler**



Sarılık (icterus)

hem  
hemoglobin → *hemoliz*

bilirubin ←

taşıma  
(albumin)

Hepatosite giriş

..... *Karaciğer parankiminde  
miktar azalması*

*Gilbert sendromu*

**KONJUGASYON**

..... *Yenidoğan sarılığı  
Crigler-Najjar sendrom*

Hepatositten ekskresyon

..... *Rotor sendrom  
Dubin-Johnson sendrom  
Ailesel kolestazis*

Safra taşıma

..... *kolestazis*

*hepatositlerde  
hasar/ölüm*

*siroz  
hepatitis*

# *Karaciğer yağlanması, karaciğer steatozisi, (steatohepatitis)*

## **Etiyopatogenez**

- *Alkolik*

- \* enerji
- \* metabolik değişiklikler
- \* sitokrom indüksiyonu
- \* TNF $\alpha$  üretiminde artış

- *Alkolik steatohepatitis*

- \* insulin rezistansı, obezite, DM 2, hiperlipoproteinemi
- \* Fena beslenme, büyük ağırlık kaybı
- \* toksik maddeler, ilaçlar

# *Karaciğer sirozu*

- \* **hepatik hasar**
- \* **fibrozis**
- \* **nodular rejenerasyon**
- \* **normal karaciğer mühendisliği geridönüşümsüz distorsiyonu**
- \* **kan akımı bozuklukları**
- \* **parankim kaybı**

# *Hepatoselüler karsinoma*

- \* **başlıca sirozda görülür**
- \* **etiyoloji büyük çapta siroz ile benzerlik içindedir**
  - **viruslar (HBV ve HCV!)**
  - **alkol toksinler (örn. aflatoksinler, mikotoksinler)**
  - **hemokromatozis, porfiria**
  - **kombinasyon**
- \* **Moleküler düzeyde çalışmalar**

## **Sitokin etki**

Rejenerasyon × apoptosis etkisi

Fibroprodüksiyon

*Kaynak:* yangı, endotoksin

*Kaynak:* parankimatöz ve parankimatöz olmayan hücre

Otokrin ve parakrin salgılama

## **Bağırsaklarla ilgili geçirgenlik ve endotoksin etkisi**

Uzun süreli alkol etkisi

Portal hipertansiyon

Endotoksin portal kana penetre olur ve sitokinleri, NO, oksijen radikalleri üretmek üzere makrofajları uyarır.

# Karaciğer Hastalıkları- Biyokimyasal Testler

# Karaciğer fonksiyon testleri ne zaman istenir ?

## ➤ Tanı

- Hasta karaciğer hastası mıdır ?

## ➤ Prognoz

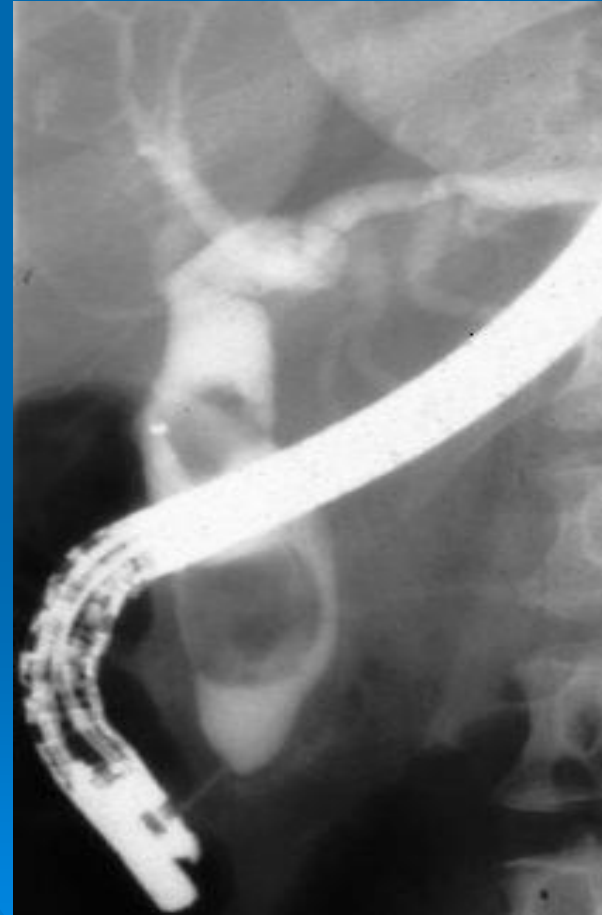
- Hastalık akut mu ? kronik mi?

## ➤ Tarama

- *Anormal bireylerin gruplanması*
  - Hastalıklı bireyler
    - İlerleyici hastalıklı
    - Tedaviye cevap veren
    - Cerrahi müdahaleleri gerektiren

# Karaciğer fonksiyon testleri ne zaman istenir ?

- **Karaciğer hastalıklarının ayırımı**
  - Kolestatik, obstruktif sarılık
  - Hepatik - infektif, otoimmün, alkol
- **İncelemede rehber**
  - Viral seroloji
  - Otoantibadi'ler
  - Görüntüleme teknikleri
  - ERCP (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography)



# Karaciğer Hastalıklarında Biyokimyasal Testler

- Serum **Aminotransferazlar** (AST, ALT)
  - parenşimal yıkım için
- Serum **Bilirubin**
  - Kolestazis için
- Serum **Alkalın fosfataz,  $\gamma$ -glutamiltranspeptidaz**
  - biliyar epitel yıkımı ve biliyar tıkanma (alkol) için
- Serum **albumin**
  - sentez fonksiyonu için
- **Prothrombin zamanı (INR)**
  - Pıhtılaşma (dinamik indikatör) için



# AST/ALT artışının nedenleri

- Karaciğer yada karaciğer dışı kaynaklı
  - CK, cTnl, amilaz vb. ölçülür
- Karaciğer kaynaklı AST artışları hepatosit yıkımını gösterir:
  - Hepatitis – viral, otoimmün, alkolik, ilaç ilişkili
- Karaciğer dışı kaynaklı olduğunda muhtemelen kas yıkımı ile ilişkilidir:
  - Miyozitis, hipotiroidizm, yanlış ilaç kullanımı.

## Kedi – Köpek

ALT artışı >>> AST ==> Karaciğer bozuklukları

AST artışı >>> ALT ==> İskelet kas bozukluğu (CK artışı ile)

## At – ruminant

Yüksek AST ve normal CK =====> Karaciğer bozuklukları

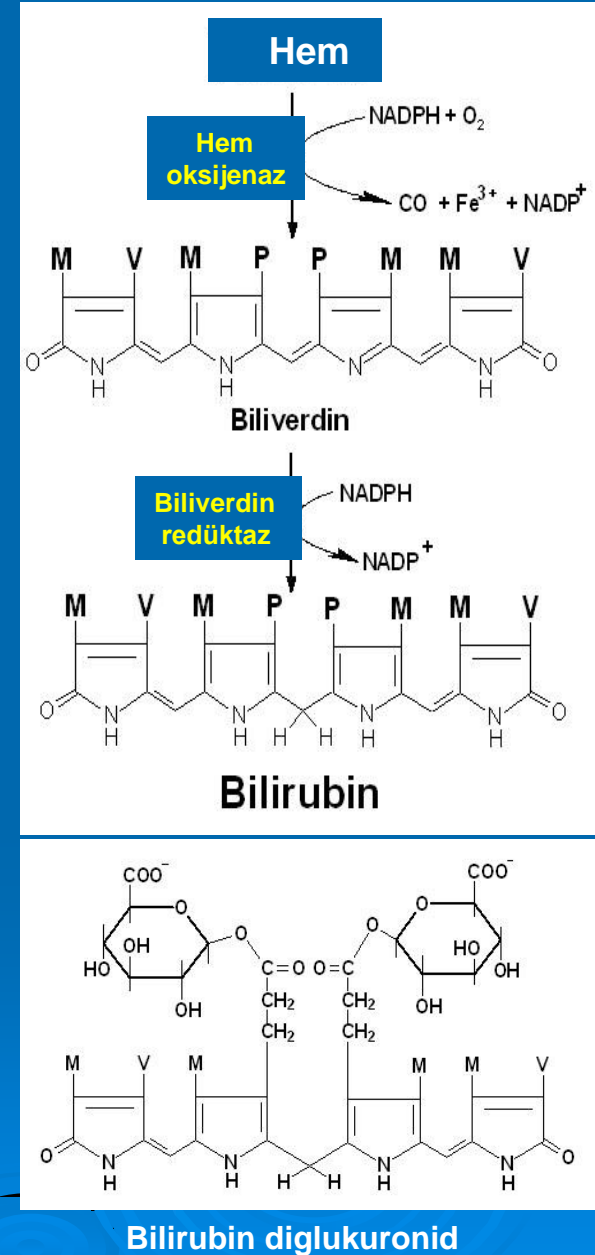
Yüksek AST ve CK =====> İskelet kas bozukluğu ya da  
karaciğer ve iskelet kas bozuklukları

# Karaciğer kaynaklı AST/ALT artışı

- Diğer testlerde hafif artışlarla birlikte transaminazlarda artış hepatik karaciğer hastalığını gösterir :
  - Infektif – Hepatitis A/B/C, CMV, EBV ve diğerleri
    - ALT kronik hepatit B/C izlemede AST'den daha iyidir
  - Otoimmün – otoantibadiler kullanarak doğrulanır
  - Toksinler
    - Alkolik hepatitis
    - İlaçlar – parasetamol ve diğerleri
    - Metaller – bakır (Wilson hastalığı), demir (hemokromatoz)
    - Zehirler – mantarimsı vb..
  - Post-transplant reddetme

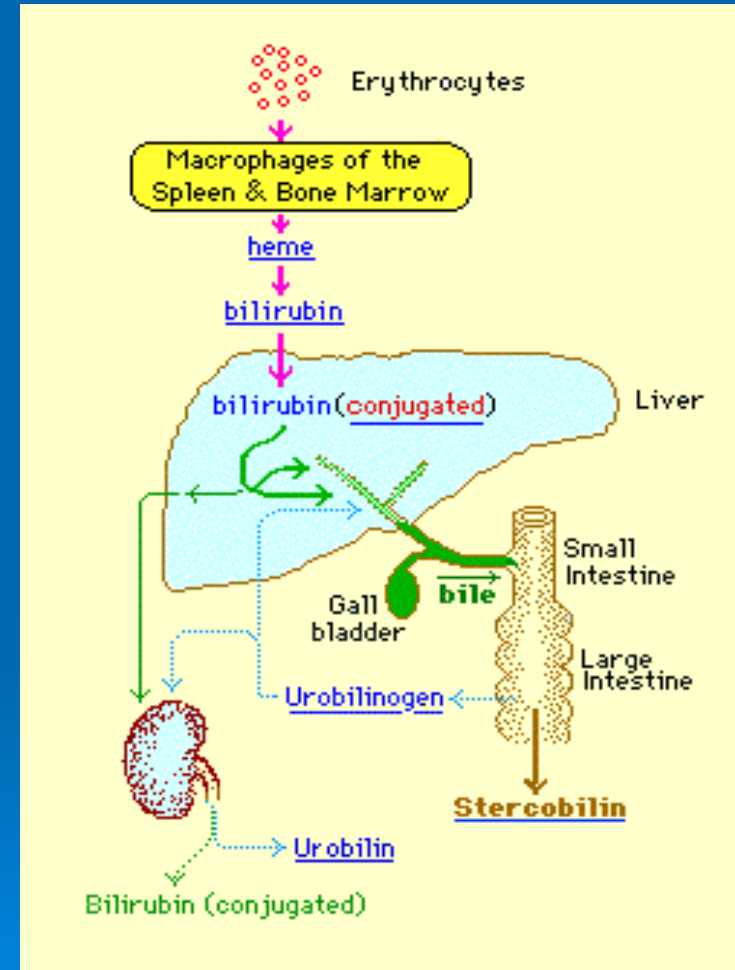
# Bilirubin

- Doğru bir 'karaciğer fonksiyon' testidir.
- Karaciğerde konjuge edilir ve safraya atılır
- Konjuge olmuş hiperbilirubinemi'nin konjuge olmamış olandan ayırt edilmesi kullanışlı bir dayanaktır:
  - Obstruktif karaciğer hastalıklarında konjuge bilirubinin safraya ekskresyonu yetersizdir. Konjuge hiperbilirubinemia görülür.
  - Karaciğer yetmezliğinde hepatosit kitlesinin konjugasyon için yetersizdir.
  - Yeni doğanların hiperbilirubinemisi hepatosit hamlığı ile ilgili olarak konjuge olmamış bilirubindir.



# Bilirubin artışının karaciğer dışı nedenleri

- Bilirubin eritrosit yıkımından kaynaklanır, Bu nedenle aşırı hemoliz yada eritrosit yıkımı bilirubini yükseltir (genellikle konjuge olmamış)
  - Hemoglobinopatiler – orak hücre hastalığı (sickle cell disease), sferositozis vb.
  - Intravasküler hemoliz ile ilgili diğer sebepler:
    - Toksinler – Wilson hastalığında serbest bakır eritrosit yıkımına ve bilirubin artışıyla birlikte bir normositik anemiye neden olabilir
    - Enfeksiyonlar – malaria hiperbilirubinemi'ye neden olabilir
    - Diğerleri – AIH ve alkolik hepatitis.



# Plazma ALP artışları

- Safra kanal yada kanalcıklarında tıkanma ile ilgili karaciğer kaynaklı olanlar:
  - Mekaniksel – taşlar, malignansi (pankreatik/biliyar)
  - Yapısal – primer biliyar sirozis (PBC), primer skleroz kolangitis (PSC), cryptogenik sirozis, EHBA
  - Portal hipertansiyon, CCF
- Karaciğer dışı kaynaklı olanlar:
  - Paget, malignansi vb. hastalıklarda osteoblastlardan kemik izoformu
  - fizyolojik – gebelik, açlık olmadığında intestinal form
  - Germ hücre tümörleri
  - Geçici hiperfosfatazemi

# Plazma GGT artışı

## ➤ Steatozis

- Alkol ilişkili steatozis, şişmanlık, D.M., NASH (non-alcoholic steatohepatitis)

## ➤ Fibrozis/sirozis

- Alkolik sirozis, PBC, PSC, hemokromatozis, alfa-1-antitripsin yetetersizliği, Wilson hastalığı...

## ➤ Aralık ilişkili lezyonlar

- Malignansi (HCC yada sekonder)
- Granülomatöz hastalık (sarcoidosis, TB...)



# Plazma proteinleri

- İmmunoglobulinler hariç çoğu plazma proteinleri karaciğerde üretilir
- En önemlisi albumin olup kritik olarak ozmotik regülatördür
- Akut faz proteinler (anti-proteazlar vb) karaciğerde yapılır
- Metal ve vitamin taşıyıcı proteinler (transferrin, seruloplazmin ve Vit D bağlayıcı protein vb) karaciğerde yapılır ve depolanırlar.



# Plazma albumin

- Plazma albuminin normal düzeyde tutulması hepatosit kitlesinin sadece % 10'u ile başarılabilir
- Plazma albumin düzeyi 20 g/L ve altına düştüğünde ascites ve/veya ödem riski artar ve ilaç bağlama/taşıma kapasitesi düşer
- Plazma albumin düşüşü genellikle kronik karaciğer hastalıklarında, yetersiz protein alımında yada böbrek/mide-bağırsak kanalından kayıpla oluşabilir

# Plazma globulinleri

- Plazma globulinlerinde artışlar alkolik sirozisda (beta/gama köprüsü) immunoglobulin üretimi ile ilgilidir.
- Benzer artışlar otoimmün karaciğer hastalıklarında (AIH, PBC vb) görülebilir
- Transferrin demir yetersizliğinde artabilir

# Siroz – Tanısal Yaklaşım

- Alkali fosfataz (ALP) – **yükselmiş**
- Karaciğer fonksiyon testleri – **yükselmiş**
- Bilirubin - **yükselmiş**
- Albumin - **düşmüş**
- Protrombin zamanı – **uzamış**
- Amonyak – **yükselmiş**
- Anemi
- Lökopeni
- Trombositopeni
- Elektrolit dengesizliği
- Abdominal ya da karaciğer ultrasonu
- CT görüntüleme
- Karaciğer biyopsi

# Sirozun prognozu ve klinik skorlama

Parametre	Derecelendirme		
	1	2	3
Ascites	Yok	Hafif	Orta
Bilirubin (mg/dl)	$\leq 2$	2 - 3	$\geq 3$
Albumin (g/dl)	$> 3.5$	2.8 - 3.5	$< 2.8$
Protrombin zamanı	1-3	4-6	$> 6$
Kontrolden fazla saniye	$< 1.7$	1.8 - 2.3	$> 2.3$
INR			
Ensefalopati	Yok	Derece 1-2	Derece 3-4

# Diğer sekonder biyokimyasal karaciğer testleri

- AFP: primer hepatoselüler malignansiler için
  - Karaciğer rejenerasyonunda da artış gösterir
- CA19-9: PSC aktivitesi ve kolanjiokarsinoma için
  - kolorektal ve pankreatik tümörlerde de artar
- Ferritin: hemokromatozis için
  - Akut hepatik yetmezlikte de salınır
- Üre ve kolesterol
  - Karaciğer yetmezliğinde belirgin olarak düşer
- Diagnostik testler
  - bakır/seruloplazmin, alfa-1-antitripsin vb.

# Teşekkürler



# Hepatik ensefalopatide Ayırıcı Tanı

## Metabolik ensefalopatiler

Diyabet (hipoglisemi, ketoasidozis)

Hipoksia

CO<sub>2</sub> narkozu

## Toksik ensefalopatiler

Alkol (akut alkol intoksikasyonu,  
delirium tremens, Wernicke-  
Korsakoff sendromu)

İlaçlar

## Kafaîçi olaylar

Intraserebral kanama ya da  
infarction

Tümör

İnfeksiyonlar (abseler,  
meningitis)

Ensefalitis



YAĞ DOKU

INSULİN DİRENCİ  
HİPERİNSULİNEMİ

FFA

DIYET-TG

LIPOPROTEİNLER  
(VLDL)

FFA ↔ TG

★  
besinsel yetersizlik

insulin

mitokondrial fonksiyon bozukluğu  
karnitin yetersizliği

FA sentezi

↓ β oksidasyon

lipid  
peroksidasyon

oksijen  
radikalleri

glukolizis  
Krebs döngüsü

LPS  
sitokinler

*Hasar, yangı*



# Fibrogenезis

## Başlama

Bozulmuş hepatositler, endotel hücreler, kupffer hücrelerinden Ekstraselüler matriksde değişim  
Oksijen radikallerinin üretimi

## Sürdürme

HSC bölünmesinde çeşitli sitokinlerin ve enzimlerin üretimi, kontraktilite, kollagen üretimi, ekstraselüler matrikste değişiklik, HSC ve lökositlerin kemotaksisi, retinoidlerin kaybı

## Çözüm

İnaktivasyon olasılığı varmıdır ? – IL-10  
apoptozis

## Aktive olmuş yıldız hücresi

## ÇÖZÜM

sitokin reseptörleri  
sitokin üretimi  
retinoid kaybı  
Kas  $\alpha$ -aktin basımı  
kollagenaz üretimi

## Yıldız hücresi



PDGF, TGF $\beta$

otokrin sitokin  
salgılama

ekstraselüler matriks yıkımı  
kollagen üretimi  
proliferasyon  
artmış kontraktilite  
fibrojenesis  
lökosit kemotaksisi

TIMPs  
TGF $\beta$   
ET-1  
MMP-2  
PDGF  
MCP-1

Kupffer  
hücreleri

IL-6

Hepatositler

Yıkım

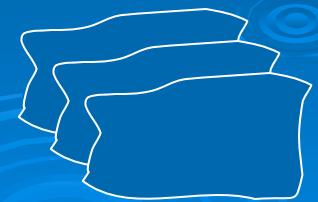
## BAŞLAMA

## SÜRDÜRME

## İLERLEME



Apoptozis



# Hepatik Ensefalopati

- Hepatik Ensefalopati; diğer patolojilerin varlığıyla tam olarak tanımlanamamış karaciğer hastalıklarında tüm nörolojik ve psikolojik bulguları sergiler
  - **Beyin ve sinir sistemi hasarı** sekonder olarak şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu (çoğunlukla kronik hastalık) ve karaciğer yetersizliği neticesinde ortaya çıkar,
  - Çok faktörlü patogenez tam ve doğru olarak bilinmemektedir
  - Bulgular decerebration ile komaya göre değişir,
    - Çeşitli sinirsel belirtiler gösterir
    - Dimağ bozukluğu
    - Nöromusküler bozukluk
    - Bilinç değişikliği
    - Geridönüşebilir sendrom

# Hepatik Ensefalopatinin Sebepleri

## İlaçlar

- Benzodiazepinler
- Narkotikler
- Alkol

## Dehidrasyon

- Kusma
- İshal
- Kanama
- Diüretikler
- Büyük hacim paracentesis

## Primer Hepatoselüler Karsinoma

## Portosistemik Şant oluşumu

- Radyografik ya da cerrahi olarak yer alan şantlar
- Spontan oluşmuş şantlar
- Vasküler Occlusion
- Portal ya da Hepatik Vena Trombozu

## Artan Amonyak üretimi, Emilim ya da Beyine girişi

- Diyetle aşırı Protein alımı
- Mide bağırsak kanamaları
- Enfeksiyon
- Elektrolit bozuklukları (örnek hipokalemi)
- Kabızlık
- Metabolik alkalozis

# Hepatik Ensefalopati – Klinik Belirtiler

- Serebral ödem
- Beyin fıtıklaşması
- Progresif, irreverzibl koma
- Sürekli nörolojik kayıplar (Hareket, duyu veya zihinsel durum)
- Riski artıranlar:
  - Sepsis
  - Solunum güçlüğü
  - Kardiovasküler kollaps
  - Böbrek yetmezliği



Sabrınız için.....



Teşekkürler