

## HEPATOTOKSİSİTE

### KARACİĞER

Dört lob'dan oluşmuştur, vücudun en büyük bezidir. Yetişkinlerde yaklaşık 1500 gr ağırlığındadır ve yetişkin vücut ağırlığının yaklaşık %2,5'lük kısmını kapsar. Abdominal boşluğun büyük oranda üst sağ ve kısmen üst sol kısmında yerleşmiştir, kaburgalar (kosta) ile korunmuştur.

Yaşam için **temel** organlardan biridir. Sindirim kanalından emilen besinlerin işlendiği ve diğer vücut kısımlarının yararlanması için bazılarının depolandığı bazılarının ise hemen dolaşıma verildiği bir organdır. Hem **ekzokrin** hemde **endokrin** çalışan bir bezdir ve yaklaşık 500'ün üzerinde farklı kimyasal reaksiyon gerçekleştirerek yaşamımızda önemli bir rol oynar.

### Karaciğerin Görevleri

- *Yağların sindirimi için önemli bir madde olan **safra** 'nın üretimine katkıda bulunur ve bir dış salgı olarak duodenum lumenine boşaltır,*
- *Endokrin faaliyet olarak; **lipid, karbonhidrat ve protein metabolizmasında** önemli bir rol oynar,*
- *Vücuttaki **metabolik artıkları** birleştirerek **üre**'ye dönüştürür ve böbreklerden atılmasını sağlar,*
- *Birçok toksik maddeyi ve ilaçları **inaktif ve metabolize** eder. Ksenobiyotiklerin **biyotransformasyona** uğradıkları organdır dolayısıyla ksenobiyotiklere ve onların toksik metabolitlerine karşı çok hassastır.*
- ***Demir** metabolizmasında,*
- *Kan plazma proteinlerinin (**albumin, lipoprotein, glikoprotein ve diğer taşıyıcı proteinler**) yapımında,*
- *Kan pıhtılaşması için gerekli faktörlerin (**protrombin, fibrinojen**) sentezinde görev alır,*
- ***Vitamin A, D, K** gibi birkaç vitamini kandan alıp depolar veya biyokimyasal modifikasyona uğratar,*
- *Barsak yoluyla alınan bakterileri ve vücuda yabancı partikülleri fagosite eder,*
- *Embryonal dönemde ve yetişkinlerin bazı hastalıklarında hematopoez yeridir.*

## **Karaciğerin Kanlanması**

Karaciğerin yukarıda anılan **görevleri ile kanlanması arasında yakın bir ilişki vardır.**

Karaciğere kan iki ayrı damarla gelir:

- **Vena porta (Portal ven)**
- **Arteria hepatica**

### **Vena porta (Portal ven)**

Karaciğerin fonksiyonel damarıdır, karaciğere gelen kanın %70-80'i bu yolla gelir. Sindirim sistemi, dalak, pankreas'taki kapiller yataklardan toplanan kanı karaciğere getirir. Bu kan besleyici maddelerden zengin, oksijen miktarı bakımından fakirdir. Pankreas'dan ve gastrointestinal sistemin enteroendokrin hücrelerinden salgılanan bazı **hormonları**, Dalaktan ise **alyuvar yıkım ürünlerini** ve diğer atıkları toplayan vena porta bunları işlenmek üzere karaciğere taşır.

### **Arteria hepatica**

Karaciğerin besleyici damarıdır. Gelen kanın %20-30'unu sağlar, bu kan oksijenle zengindir.

### **Vena porta ve Arteria hepatica**

İki damarda karaciğere **porta hepatis'den** (*karaciğer kapısı, hilum*) girer, böylece **arteria hepatica** ile aortadan gelen oksijenli kan ile **vena porta** ile **sindirim sistemi organlarından** gelen besinleri taşıyan kan birbirine karışarak, **hepatositlere** aktarılır ve onlar tarafından işlenir. Hepatositlerde işlenerek elde edilen son ürünler ; Ya dış salgı olarak (**safra**) safra kanalları aracılığıyla duodenum'a gönderilir, Ya da iç salgı olarak (**çeşitli proteinler, lipidler**) kan dolaşımıyla ilgili yerlere dağıtılırlar. Karaciğere giren bu iki damarın dönüşü tektir ve **vena hepatica** adını alır.

### **Hepatosit**

Karaciğerin temel işlevsel epitel hücreleridir. Merkezden periferine doğru yetişkinlerde tek sıralı ( 6 yaşına kadar çift sıralı ) olarak yer alırlar. 20-30 mikron çapındadır. Karaciğerde bulunan tüm hücrelerin yaklaşık %80'ini hepatositler oluşturur. Büyük, yuvarlak ve merkezi nukleuslara sahiptir. Bazen çift çekirdekli olabilir. Normalde düşük mitotik aktivitedir. Beş aylık yaşam süreleri vardır, önemli ölçüde rejenerasyon yeteneklerinin olduğu bilinmektedir.

### **Hepatotoksosite**

Karaciğer kimyasal maddelerin biyotransformasyona uğradığı başlıca yer olduğu için bu maddelere çok duyarlıdır. Özellikle biyotransformasyon enzimlerinden CYP-450 monooksijenaz sistemi konsantrasyonu yüksektir. Bu nedenle ksenobiyotiklerin aktivasyonu ile oluşan birçok aktif ara metabolitler hepatotoksik etki gösterirler.

#### **Hepatotoksik etki:**

##### **1) Non-karsinojenik hepatoksosite**

- Karaciğer yağlanması
- Nekroz
- İntrahepatik kolestaz
- Siroz
- Viral benzeri hepatitis

##### **2) Karsinojenik hepatoksosite**

- Hepatik kanser

### **Karaciğer Yağlanması**

Biyokimyasal olarak, lipid miktarı ağırlıkça %5ten fazla ve histokimyasal olarak boyanabilen yağ içeren karaciğere “yağlı karaciğer” denir. Trigliserit yapısındaki yağlar parenkimal hücrelerde toplanır. Lipid metabolizmasını bozan kimyasallar karaciğer yağlanması da oluştururlar.

### **Karaciğer Yağlanmasına Neden olan Kimyasallar**

Aflatoksin  
Amanitin  
Kloroform  
Karbon tetraklorür  
Siklohegzimid  
Metotreksat  
Tetrasiklin  
Etanol

### **Karaciğer Nekrozu**

Karaciğer hücrelerinin ölmesi ve harabiyeti sonucu “nekroz” oluşur. Akut bir hasardır. Fokal (merkezi veya periferel) veya yaygın olabilir.

#### **Nekroz mekanizmaları:**

- Lipid peroksidasyonu indüksiyonu
- Hüresel kalsiyum iyonu homeostazı tahribi
- Metabolik yolların interferansı
- Sodyum ve potasyum iyonları dengesinde kayma
- Protein sentezi inhibisyonu

### **Karaciğer Nekrozuna neden olan kimyasallar**

Asetaminofen  
Aflatoksin  
Amanitin  
Kloroform  
Karbon tetraklorür  
Furosemid  
Üretan (antineoplastik)  
Pirrolizidin alkaloidleri

### **İntrahepatik kolestaz**

Safra akımının intrahepatik veya ekstrahepatik nedenle baskılanması veya durdurulmasıdır. Safra yolunun iltihabı sonucu safra asitleri ve bilirubin birikir Sarılık ortaya çıkar.

#### **İntrahepatik kolestaza neden olan kimyasallar**

Amitriptilin  
Azatiyopurin  
Karbamazepin  
Klorpropamid  
Diazepam  
İmipramin  
Nitrofurantoin  
Propoksifen  
Tiyourasil  
Tolazamid

## **Siroz**

Patolojik olarak kollajenin karaciğer boyunca yayılması ile karakterizedir. Karaciğer fonksiyonları bozukluğuyla ilgili olup sarılıkla sonuçlanır. İnsanlarda siroz oluşumunda en büyük etken kronik **etil alkol** (alkolizm) kullanımımıdır.

## **Viral benzeri Hepatitis**

Hepatitis, karaciğer iltihabıdır. Sıklıkla viral kaynaklıdır Ancak bazı kimyasallar viral enfeksiyon benzeri hepatitis oluştururlar.

### **Viral benzeri Hepatitise neden olan kimyasallar**

Karbamazepin  
Kolşisin  
Halotan  
İndometazin  
İzoniazid  
6-merkaptopurin  
Metildopa  
Papeverin  
Fenilbutazon  
Sulfametaksazol  
Sulfisoksazol

## **Hepatik kanser**

En sık rastlanan karaciğer tümörleri:

- Hepatoselüler karsinoma (en sık)
- Angiosarkomlar
- Cholangiosarkom
- Glandular sarkom

### **Hepatik kansere neden olan kimyasallar**

Aflatoksin B1  
Safrol  
Dialkilnitrozamin  
PCB  
Karbon tetraklorür  
Kloroform  
Vinil klorür  
Üretan