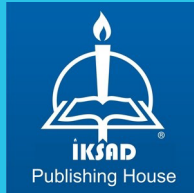


KARACİĞER

Yazar
Şenay DEVECİ

Editör
İlhan ÖZDEMİR



KARACIĞER

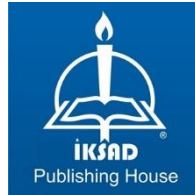
Yazar

Şenay DEVECİ¹

Editör

İlhan ÖZDEMİR²

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10420708>



¹ Atatürk Vocational School of Health Services, Diyarbakır, Türkiye, senaydeveci64@gmail.com

² Private Buhara Hospital, Gynecology and Obstetrics Clinic IVF Center, Erzurum, Türkiye, 0000-0001-9957-02, ilhanozdemir25@yandex.com

Copyright © 2023 by iksad publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced,
distributed or transmitted in any form or by
any means, including photocopying, recording or other electronic or
mechanical methods, without the prior written permission of the publisher,
except in the case of
brief quotations embodied in critical reviews and certain other
noncommercial uses permitted by copyright law. Institution of Economic
Development and Social
Researches Publications®
(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)
TÜRKİYE TR: +90 342 606 06 75
USA: +1 631 685 0 853
E mail: iksadyayinevi@gmail.com
www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

Iksad Publications – 2023©

ISBN: 978-625-367-464-9

Cover Design: İbrahim KAYA

December / 2023

Ankara / Türkiye

Size= 14,8x21cm

PREFACE

Embryologically, the liver develops from the foregut and mesenchyme, which develop from the endoderm, one of the germ layers. In the human embryo, the hepatic diverticulum is an enlarged endodermal tube of the foregut into the mesenchyme, which branches and forms the basis of the liver. The liver plays an important role in metabolism. It has functions in many other areas in the body, including glycogen storage, production of red blood cells, plasma and protein synthesis, hormone production and detoxification. The liver also produces bile and bile acids, an alkaline fluid that helps digest fat, and sends this secretion to the gallbladder and duodenum through the hepatic ducts. Therefore, this organ is considered a part of the biliary system. The organ also contains hepatocytes that regulate high-volume biochemical reactions, including small and complex molecules necessary for tissue synthesis and normal vital functions. Although the number varies in different sources, it is thought that the liver has approximately 500 functions. Understanding the embryology of the liver and understanding it in detail is considered a precursor to future studies. I would like to thank our friends who contributed to the study.

İÇİNDEKİLER

PREFACE	i
İÇİNDEKİLER	iii
KARACIĞER EMBRİYOLOJİSİ	5
KARACIĞER ANATOMİSİ	10
KARACIĞER HİSTOLOJİSİ	21
KARACIĞER FİZYOLOJİSİ	26
KARACIĞERİN ELEKTRON MİKROSKOBİK YAPISI	40
KARACIĞER HASTALIKLARI:	46
KARACIĞER KANSERLERİ:	47
STEATOZ	48
KARACIĞER SİROZU	54
KARACIĞER KANSERLERİ	61
KAYNAKLAR	72

KARACIĞER EMBRİYOLOJİSİ

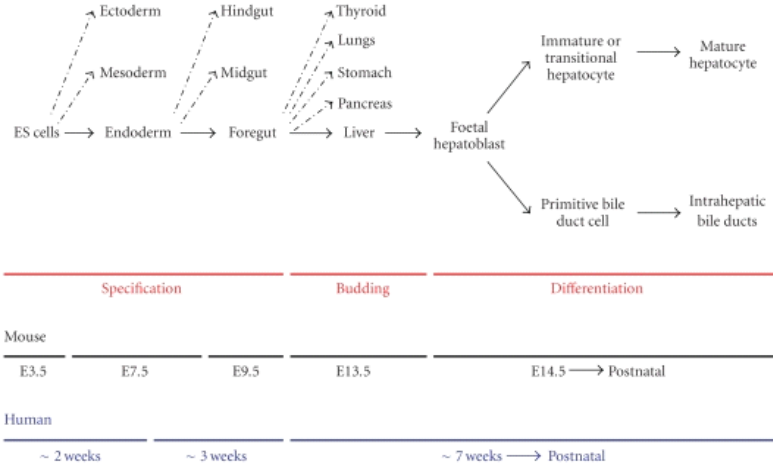
Embriyonik gelişim sırasında, blastokist iç hücre kütesinin totipotent kök hücreleri, multipotent dokuya özgü progenitör hücrelere farklılaşır. Bazı yapılmış araştırmalar, karaciğerin ventral ön bağırsaktaki endodermin yan alanlarından ve ventral orta hattı takip eden küçük bir hücre grubundan oluştuğunu göstermiştir (1). Ön bağırsak kapanması sırasında, medial ve lateral alanlar birbirine kaynaşır ve endoderm hücreleri, omurgalılar arasında yüksek oranda korunan endüktif sinyallerin ve genetik düzenleyici faktörlerin etkisi altında hepatik oluşuma dönüşür. Cıvcıv, kurbağa, fare ve zebra balığı modellerinde yapılan çalışmalar, kardiyak mezodermden fibroblast büyüme faktörlerinin (FGF) ve septum transversum mezenkiminden kemik morfojenetik proteinlerinin (BMP) koordineli sinyalinin hepatik indüksiyonda kritik olduğunu göstermektedir (2).

Ön bağırsak endoderminin hepatik spesifikasyonunu takiben, endüktif sinyallere verilen hücresel tepkiler, hücre farklılaşması için gerekli olan yeni gen ekspresyon programlarını ortaya çıkarır. Ön bağırsak kimliğini korumak ve hepatik indüksiyona izin vermek için başlangıçta Wnt inhibitörleri tarafından baskılanan Wnt sinyali, karaciğer tomurcuğunun ortaya çıkmasını ve farklılaşmasını desteklemek için gerekli hale gelir. Bu

aşamada hepatoblastlar olarak adlandırılan yeni belirlenen hepatik hücreler, kolumnar bir şekle dönüşür ve karaciğer tomurcuğunu oluşturmak için septum transversum mezenkimini istila eder. Bu geçiş, koordineli interkinetik nükleer göç ve proliferasyonu, hücreler arası adezyon kaybını, hepatoblast göçünü ve dokuya özgü farklılaşmayı içerir (3). Mutant farelerde yapılan bir dizi çalışma, karaciğer tomurcuğu oluşumunun, hematopoetik olarak eksprese edilen homeobox faktörü (Hex) , GATA-6, hepatosit nükleer faktörü (HNF)-6, Onecut (OC)-2, T-box transkripsiyon faktörü 3 (Tbx3) ve prospero ile ilgili homeobox 1 (Prox-1). Hepatoblastlar lokal mezenkim tomurcuklandıklarında, septum transversumdaki mezenkimal hücreler tarafından salgılanan FGF, epidermal büyüme faktörü (EGF), hepatosit büyüme faktörü (HGF) gibi çeşitli sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin etkisi altında çoğalmaya devam ederler. Komşu endotel hücrelerinden hepatoblastlara yönelik uyarıcı sinyaller, kan kaynağından bağımsız olarak endotel hücrelerinin varlığı, gelişim boyunca normal karaciğer organogenezi için kritik olduğundan, özellikle önemlidir. Endotel hücrelerinden gelen spesifik moleküler sinyaller incelenmekte olup; Gelişmekte olan civcivlerde yakın zamanda yapılan bir çalışma, hepatik sinüzoidler tarafından salgılanan Wnt9a'nın yalnızca hepatoblast

proliferasyonunu uyarmakla kalmayıp aynı zamanda global karaciğer morfolojisini de kontrol ettiğini göstermiştir (4).

Karaciğer tomurcuğundaki hepatoblastlar, albümin (alb), transtiretin (ttr) ve a-fetoprotein (afp) gibi hepatositlere özgü serum protein genlerini ifade eder. Bu hücreler bipotansiyeldir ve mezenşim invazyonundan hemen sonra hepatositlere (α -fetoprotein+/albümin+) ve kolanjiyositlere (sitokeratin (CK)-19+) farklılaşır. Hepatoblastlardan gelen hepatosit ve kolanjiyosit sayısındaki uygun denge, entegre sinyalleşme ve transkripsiyon ağları ile sağlanır. Jagged-Notch yolu, hepatoblastların safra epitel fenotipine doğru farklılaşmasını kontrol ederken, HGF safra farklılaşmasını antagonize eder ve onkostatın M (OSM) ile birlikte hepatosit farklılaşmasını destekler. Soy ayrımını takiben, bipotent hücrelerin yüzdesi belirgin şekilde azalır ve çoğu hücre unipotenttir ve geri dönüşümsüz olarak ya hepatositik ya da kolanjiyositik soylara bağlıdır. Bağlı hücreler, morfoloji ve fizyolojik fonksiyonlarda progresif değişiklik sergiler ve bu olgunlaşma süreci, kemirgen karaciğer gelişiminde bir dizi gen dizisi analizinin gösterdiği gibi doğumdan birkaç hafta sonrasına kadar uzar (5). Embriyonik karaciğer gelişimine genel bir bakış Şekil 1'de sunulmaktadır.



Şekil 1. Gelişmekte olan karaciğerin *in vivo* soyu. Blastosist iç hücre kütleindeki pluripotent embriyonik kök (ES) hücreler, üç ana germ tabakasına yol açar: ektoderm, mezoderm ve endoderm. Endodermin ön bölgesi ön bağırsağı oluşturacaktır. Ön bağırsak endoderminin hepatik spesifikasyonunu takiben, hepatik hücreler (artık hepatoblastlar olarak adlandırılmaktadır) septum transversuma tomurcuklanacak ve çoğalmaya ve farklılaşmaya devam edecektir. Hepatositlere ve safra epitel hücrelerine olgunlaşma doğumdan birkaç hafta sonrasına kadar devam eder. Kırmızı çubuklar, karaciğer gelişiminin temel aşamalarını vurgulamaktadır. Ortadaki siyah çubuklar, farklı gelişim aşamalarındaki fare embriyolarıdır ve alttaki mavi çubuklar, insan gelişimindeki eşdeğer aşamaları gösterir (6).

İnsan Fetal Karaciğerindeki Kök/Progenitör Hücreler

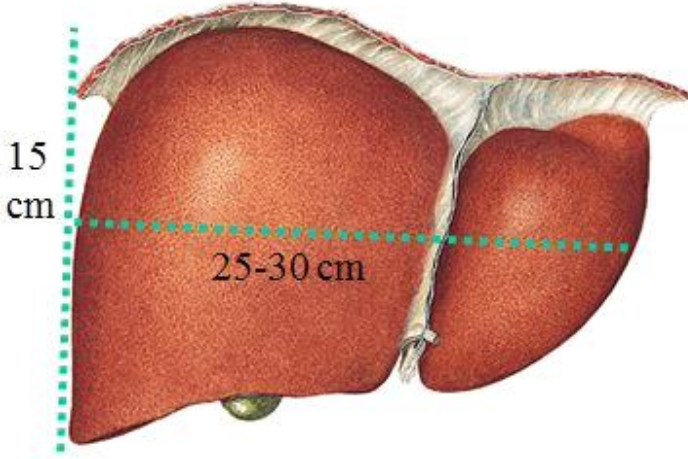
İnsan karaciğer gelişimi üzerine yapılan çalışmalar, büyük ölçüde ex vivo karaciğer örneklerine dayandıkları için sayıca nispeten azdır. Bu çalışmalar, yalnızca insan karaciğer organogenezinde yer alan düzenleyici faktörlerin doğrudan gözlemlerini ve bilgisini sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda klinik kullanıma uygun fetal karaciğer progenitör hücrelerinin başarılı izolasyonuna ve in vitro çoğalmasına da yol açabileceği için paha biçilmezdir. İnsan embriyonik kök hücreleri (ESC'ler) ve indüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPSC'ler), potansiyel olarak bol miktarda hepatosit kaynağı için büyük umut vaat ediyor; bununla birlikte, farklılaşmalarını spesifik, tamamen işlevsel yetişkin hücre soylarına yönlendirmek önemli bir zorluk olmaya devam etmektedir. Fetal insan karaciğer progenitör hücrelerinin kullanımı, cenin progenitörleri, hepatik oluşuma dönüşmek için yeterli morfolojik ve fizyolojik farklılaşmaya maruz kaldıklarından ve yine de iki potansiyelliliklerini, proliferatif kapasitelerini koruyarak 'köklerini' koruduklarından, zorunlu farklılaşma sorununu ortadan kaldırır (6).

Fetal insan karaciğer progenitör hücrelerinin fenotipi tartışmalıdır. Liv2, E-cadherin ve delta benzeri kinaz-1 (Dlk-1) gibi kemirgen çalışmalarına dayanan bir dizi hücre belirteci,

yalnızca insan karaciğerlerinde immün tespit yoluyla karakterize edilmiştir. Bugüne kadar, karaciğer progenitörlerinin insan cenin karaciğerlerinden izole edilebileceğini gösteren tek ikna edici kanıt, epitelyal hücre adezyon molekülü (EpCAM)-pozitif hücreler için immün seçimden gelmektedir . Yerinde yapılan çalışmalar, EpCAM+ fetal karaciğer progenitörlerinin duktal plakta bulunduğunu ortaya koymaktadır. İzole edildikten sonra bu hücreler, tanımlanmış kültür koşullarında hem hepatositik hem de biliyer soylara farklılaşmanın yanı sıra kendi kendini yenileme ve klonojenik genişleme yeteneğine sahiptir. Ayrıca, saflaştırılmış EpCAM+ fetal karaciğer progenitörleri, nakledildiklerinde, olgun insan karaciğer dokusu verecek şekilde bağışıklığı yetersiz yetişkin farelerin karaciğerlerini aşılatabilirler (7).

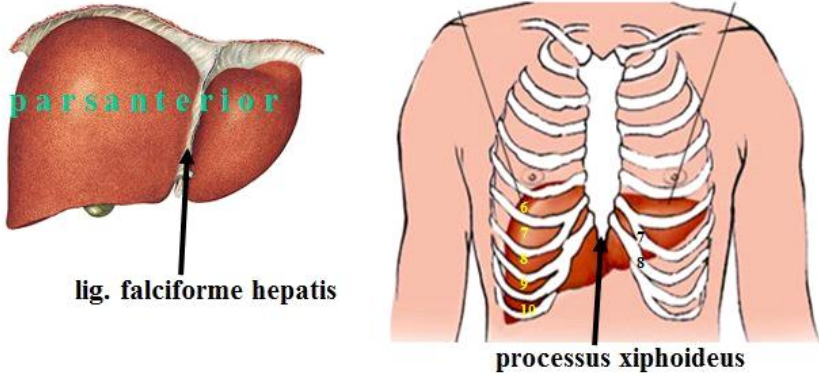
KARACİĞER ANATOMİSİ

Vücudun abdominal boşluğunun sağ üst yönünde salgı yapan bezi olan karaciğer ve diyafragmanın alt bölgesinde yer bulunur. Karaciğerin ortalama ağırlığı 1000-2500 gr arasında değişebilir; kadınlarda ise; 1250-1390 gram, erkeklerde ise 1450-1790 gramdır. Ayrıca 1 kg kadar da kan içerir. Yetişkinde abdominal boşluğun 1/8'ini, yenidoğanda ise; 2/3' ünü doldurur. Glisson kapsülü denilen ince bir kapsülle sarıdır.



Şekil 2. Karaciğer (8).

Şekli: İki kenarı vardır. Margo posterior künt, margo inferior ise keskindir. Sağ lobun margo inferior'u üzerinde vesica fella'nın fundusu gözüktür. Karaciğer facies diaphragmatica ve facies visceralis olmak üzere iki yüze sahiptir.



Şekil 3. Karaciğer anatomik yerleşimi (8)

Yeri: Regio hypochondria dextra, kısmen sinistra ve epigastrica'da yer alır. İzdüşüm olarak; üstte art. xiphosternalis'in 1 cm kadar üstünden çizilen yatay bir çizgi ile, altta ise; sağda 9-10., solda 7-8. kıkırdak costalar hizasından çizilen çizgilerin arasında yer alır (8).

Karaciğer facies diaphragmatica ve facies visceralis olmak üzere iki yüze sahiptir:

Diyafragmayla komşuluk yapan yüz **facies diaphragmatica** oldukça geniş ve pürüzsüzdür. Bu yüzün yaygın olarak peritonlakaplıdır. Facies diaphragmatica dört alt bölüme ayrılır:

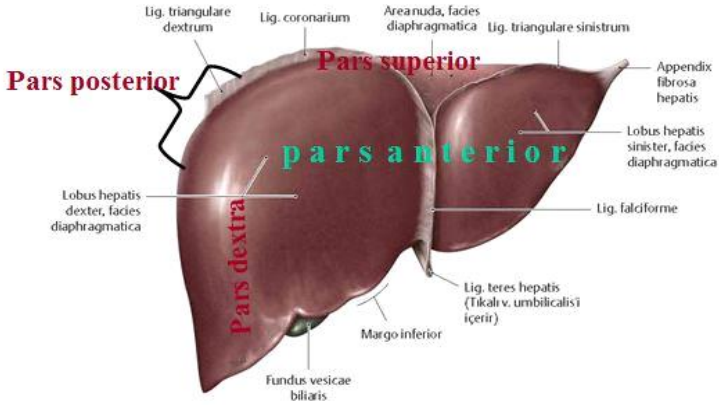
Pars superior: Bu yüz diaphragma aracılığı ile kalp ve pericardiumla komşuluk yapar. Kalbe ait impressio cardiaca isimli bir iz bulunur.

Pars dextra: Bu yüz yine diaphragma aracılığı ile 7-11. costalarla komşudur.

Pars anterior: Diaphragma vasıtasıyla karın ön duvarına komşuluk yapar.

Pars posterior: Bu kısım lig. coronarium'un iki yaprağı arasında kalır, peritonsuzdur ve area nuda (area bare = pars affixa) olarak isimlendirilir.

1. Facies diaphragmatica



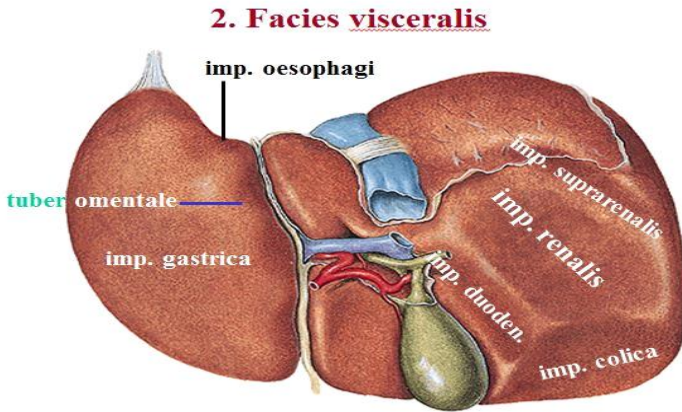
Şekil 4. Karaciğer facies diaphragmatica (9).

Karaciğerin abdominal organlarla komşu olan alt bölgesi **facies visceralis** olarak adlandırılır. Bu taraf kalın barsak, sağ renal, sağ adrenal bez, mide ve ince barsağın ilk kısmıyla komşuluk gösterir. Bu yüzde H harfi şeklinde oluklar bulunur. Sulcus sagittalis dexter adını alan sağ taraftaki oluk daha büyüktür. Sol taraftaki fissura sagittalis sinister adını alan oluk bir yarık biçimindedir.

Sulcus sagittalis dexter'in ön bölümünün yarısında safra kesesi vardır. Arka bölümünün yarısında ise vena cava inferior bulunur. İki oluğu birleştiren enine yarığa porta hepatis denir. Porta

hepatisten area nuda da karaciğerin diaphragma ile direk teması söz konusudur.

Bu çıplak alanın sınırlarını diyafragmadan karaciğere uzanan ligamentum (lig) coronarium oluşturur. Facies visceralis ise porta hepatis ve fossa vesica biliaris dışında peritonla örtülüdür. Porta hepatis karaciğere giren ve çıkan damar ve duktusların bulunduğu yerdir. Karaciğer kapısı olarak da adlandırılan bu bölgeden mideye uzanan periton yaprakları omentum minusu oluşturur. Organlarla komşu olan bu yüzde flexura coli dextra, sağ glandula suprarenalis, sağ böbrek, duodenum, özafagus ve midenin bıraktığı izler mevcuttur. V.porta ve A.hepatica proprianın dalları girer, safra kanalları çıkar (9).



Şekil 5. Karaciğerin visceral yüzü (10).

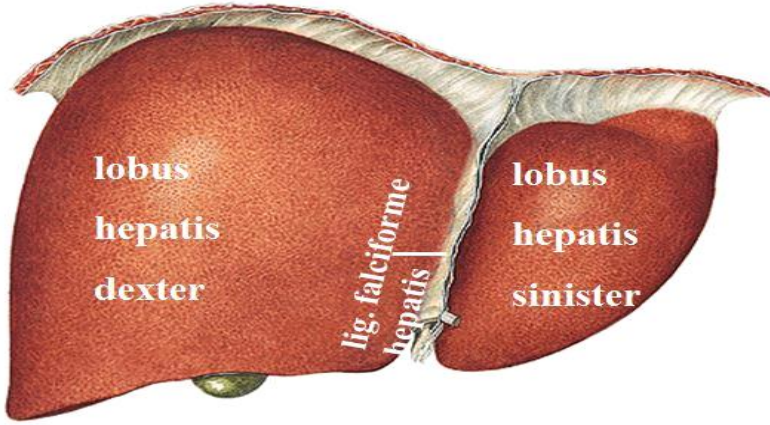
Karaciğerin lobları: Dört loba ayrılmıştır. Bunlardan ikisi (lobus hepatis dexter, sinister) diyafragmatik yüzde görünürken, tamamı visceral yüzde ayırt edilebilir. Visceral yüzde komşu oldukları organların izlerini taşır.

1- Lobus hepatis dexter: En büyükleridir. Visceral yüzde komşu olduğu organlara ait impressio renalis, impressio colica, impressio duodenalis ve impressio suprarenalis isimli izleri vardır.

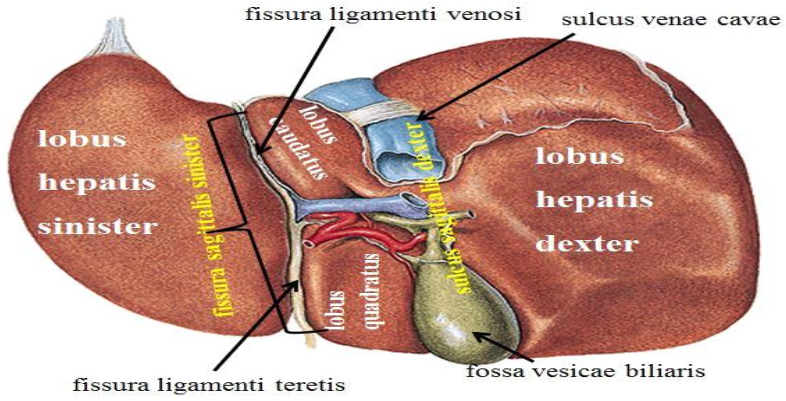
2-Lobus hepatis sinister: Büyüklük bakımından ikincidir. Sol ucu appendix fibrosa hepatis denilen fibröz bir uzantı ile diafragma'ya bağlanır. Visceral yüzde mideye ait impressio gastrica ve bunun arkasında impressio oesophageale yer alır.

3-Lobus caudatus: Porta hepatis'in arkasında yer alır. Lobus quadratus'a doğru yapmış olduğu çıkıntıya proc. papillaris, lobus hepatis dexter'e doğru yapmış olduğu çıkıntıya ise proc. caudatus denir.

4- Lobus quadratus: Porta hepatis'in önünde yer alır (10).



Şekil 6. Karaciğer lobları önden görünümü (11).



Şekil 7. Karaciğer lobları alttan görünümü (11).

Karaciğerin ligamentleri:

Karaciğerin abdominal bölgede asıcı bağları olarak adlandırılan ligamentler yerinin korunmasını sağlar. Dört ligamenti mevcuttur.

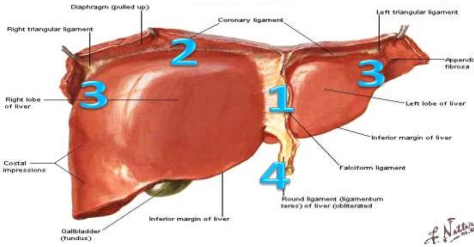
Lig. falciforme hepatis: Karaciğerin diyafragmatik yüzünü örten periton yaprakları orta hattın biraz sağ tarafında bir araya gelerek karın ön duvarı ve diyafragmanın alt yüzüne uzanarak lig. falciforme hepatisi meydana getirir.

Lig. coronarium hepatis: Karaciğerin diyafragmatik yüzü ile diyafragma arasında frontal düzlemde oluşan ligamente lig. coronarium hepatis denir.

Lig. triangulare dextrum ve sinistrum: Lig. coronarium'un ön ve arka yaprakları area nuda'nın sağ ve sol ucunda birleşerek lig. Triangulare dextrumu ve sinistrumu oluşturur.

Lig. teres hepatis: Doğumdan önce anneden bebeğe temiz kan taşıyan v.umblicalisin doğumdan sonra oblitere olması ile meydana gelen bir bağıdır. Omentum minus: Porta hepatis ile midenin curvatura ventriculi minorü arasında uzanan periton kısmına denir (11).

Karaciğerin ligamentleri



1. Lig. Falciforme hepatis
2. Lig. Coronarium hepatis
3. Lig. Triangulare dextrum ve sinistrum hepatis
4. Lig. Teres hepatis

Şekil 8. Karaciğer ligamentleri (12).

Karaciğerin periton durumu: Karaciğer bazı kısımları haricinde peritonla örtülüdür. Lig. coronarium diyafragmanın üzerinden atlar ve karaciğerin üst kısmına gelir. Burada iki yaprağa ayrılır. Yapraklar arasında area nuda yer alır. Her iki yapı lobus hepatis dexter ve sinister üzerinde tekrar birleşerek lig. triangulare dextrum ve sinistrum'u meydana getirir. Peritonlu olan bir başka kısım ise yine diyafragmatik yüzde lobus hepatis dexter ve sinister arasında bulunan lig. falciforme'dir. Bunun yaprakları arasında lig. teres hepatis seyredir. Lig falciforme karaciğeri karın ön duvarına tutundurur. Bununla birlikte karaciğerin yerinde durmasını sağlayan diğer faktörler v. portae hepatis ile v. cava inferior arasındaki açı ve pozitif intraabdominal basınçta gösterilebilir. Kısaca bu son iki faktörle

birlikte periton ligamentleri (lig coronarium, lig falciforme) ile altta bulunan karın içi organlarının apozisyon durumu ve area nuda bağ dokusu karaciğeri yerinde tutan oluşumlardır.

Peritonsuz kısımları: Karaciğer üzerinde bulunan bazı parçalar peritonla kaplı değildir. Bunlar; area nuda, fossa vesica biliaris, sulcus venae cavae, fissura ligamenti venosi ve porta hepatis'tir (12).

Damar ve sinirleri:

Arterleri: A. hepatica propria'dir. Bu damar porta hepatis'ten sonra ramus dexter (a. hepatica dextra) ve ramus sinister'e (a. hepatica sinistra) ayrılarak loblarda dağılır ve karaciğere kanın % 30'unu getirir. Karaciğere toplam kanın % 70'ini taşıyan diğer önemli damar ise v. portae hepatis'dir.

Venleri: Vv. hepaticae yoluyla v. cava inferior'a açılır.

Lenf damarları: Nodi coeliac'i'ye drene olurlar.

Sinirler: Sempatikleri; n. splanchnicus, parasempatikleri ise n. vagus'tan gelir. Ganglion coeliacum'da sinaps yaparak, porta hepatis'te plexus hepaticus'u oluştururlar. Ağrı lifleri sağ n. phrenicus'la taşınırlar. Bu bakımdan ağrılar bazan sağ omuza vurur (13, 14).

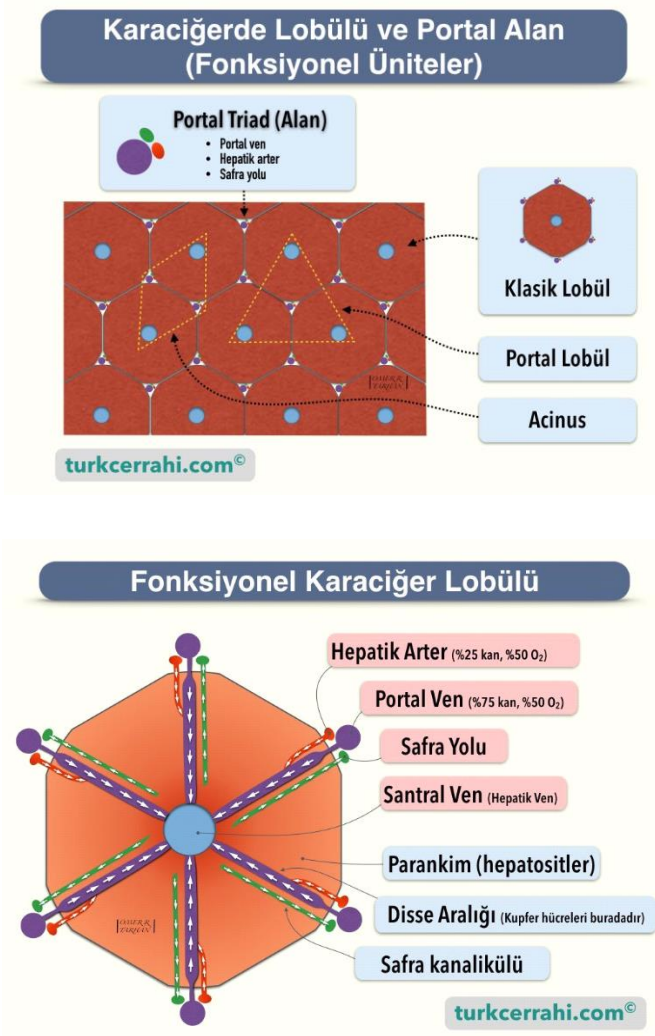
KARACİĞER HİSTOLOJİSİ

Karaciğer, vücudumuzda deriden sonraki en büyük organı ve en büyük bezidir. Yaklaşık ağırlığı 1500 gr civarında ve diyafragmanın altında abdominal boşlukta yerleşmiştir (15-17).

Ürettiği maddeleri kana direk verdiğiinden endokrin bir bez ve salgısını safra kanalları yoluyla duedonuma ulaştırdığından ekzokrin bez olarak kabul edilir (18).

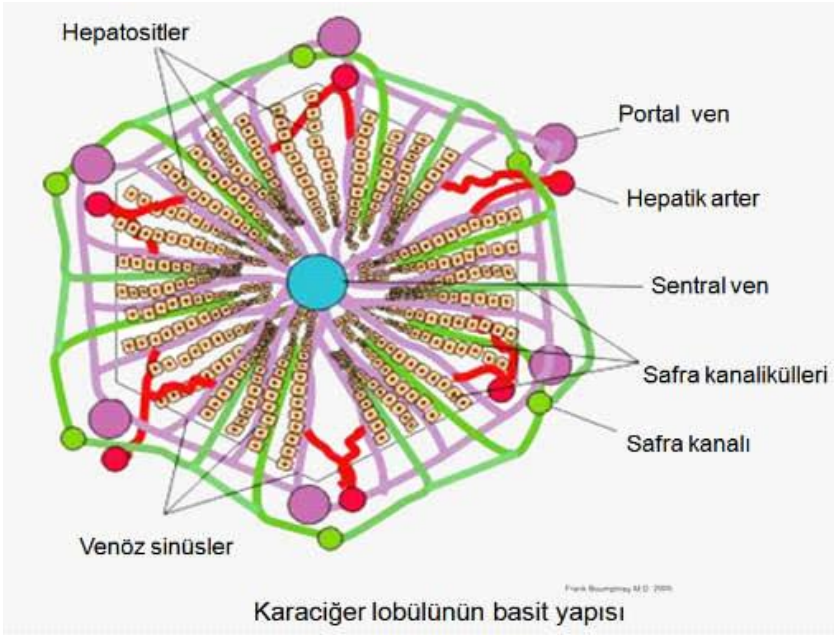
Karaciğer Glisson kapsülü denilen dışta visseral periton ve bunun altında sıkı bağ dokusundan oluşmuş fibröz bir kapsülle kaplıdır. Bu kapsülden ayrılan ince bağ dokusu uzantıları karaciğerin hilusundan karaciğer içine girerek içerdiği sinir ve damarlarla beraber ilerler ve karaciğer içinde loblar ve lobüller oluşturur (19). Karaciğer lobülleri karaciğerin yapısal ve fonksiyonel birimleridir. Lobüller çapı 2,0 x 0,7 mm ölçülerindedir (20). Karaciğer lobülü içerisinde heptositler plakları oluşturup serbestçe anastomozlaşırlar. Bu plaklar arasındaki boşlukta endotel hücrelerinin oluşturduğu düzensiz lümenli kapillerler bulunur ve bunlara karaciğer sinüzodalleri denir. Bu kapillerler kesintili ve kümeler halinde gruplaşmış pencerelerden oluşurlar (21). Karaciğer içinde poligonal şekilli lobüllerin arasında üçgen şeklinde aralıklar vardır. Bu aralıklara portal mesafe, Kiernan

aralığı veya Glisson üçgeni adı verilir. Bura aralıkta hepatik arter, portal ven, safra kanalı, lenf damarları ile sinir yapıları bulunur ve buna portal triad denir (22). Karaciğerde hücreler ile sinüzoid kan damarları arasında bulunan retiküler fibriller karaciğer parenkimasını taşımaktadır (18). Santral ven lobüllerin ortasında sinüzoidlerden boşalan kanı toplar. poligonal şeklindeki lobüllerin etrafındaki her köşede portal triadlar vardır. Portal triadlardaki arter ve ven damarlarından gelen kan sinüzoidlere boşalır. Portal triadlardaki dallar lobulus üzerinde anastomoz yaparak sinüzoidlere girerler ve en son vena santralis'e dökülürler. Retikuloendotelial sistemin ana hücreleri olan endotel ve kupfer hücreleri sinüzoidlerin duvarlarında yer alır (23, 24). Yağ depolayıcı ito hücreleri endotel hücreleri ile hepatositler arasında bulunan Disse aralığında bulunmaktadır. Perisinüzoidal mesafe olarak da adlandırılan bu alanda plazma rahat hareket edip kan ile hepatositler arasında yoğun madde geçişi olur. Burada hücre yüzeylerinde bulunan mikrovillus yapıları ise membran yüzeyini artırır. Hepatositlerin birbirine komşu yüzeylerinde yer alan intersellüler mesafe safra kanaliküllerini oluşturur. Karaciğerin temel yapı elemanı karaciğer hücresi olan hepatositlerdir ve birbirleriyle plaklar halinde gruplaşmışlardır.



Şekil 9. Karaciğerin lobüler yapısı (25).

Karaciğer hücreleri polihedraldır ve iki hepatositin arasındasafa kanal siteminin başlangıcı olan safra kanalikülü bulunur. Safra küp şeklindeki hücrelerden oluşmuş safra kanalcıklarına girer ve portal alanlardaki safra kanallarına doğru yönelir (16).



Şekil 10. Kalasik karaciğer lobülü (26).

Hepatositlerde bir yada iki yuvarlak çekirdek bulunur. Hepatositlerde hem granüllü hem granülsüz bol miktarda endoplazmik retikulum içerir. Granüllü endoplazmik retikulumda birkaç protein çeşidi ve albümin sentezlenir. Granülsüz

endoplazmik retikulumda ise konjugasyon, oksidasyon ve metilasyon işlemleri gerçekleşir. Hepatositte bol miktarda mitokondri ve lipit damlacıkları görülür . Lizozom ve peroksizomlarda hücre içi yıkım olur. Golgi komplekslerinin plazma proteinlerinin ve lizozomların üretimi gibi görevleri vardır (16).

Portal ven ve hepatic arter olmak üzere iki damardan karaciğere besinler taşınır. Portal ven besinden zengin oksijenden fakir kan taşır. Portal ven defalarca dallanarak portal venülleri oluşturup dağıtıcı venlere ayrılır. Dağıtıcı venlerden de sinuzoidal kapilerlere açılan giriş venülleri çıkar. Sinuzoidaller de lobulün merkezinde birleşerek santral veni oluşturur. Kan akımı periferden merkeze doğrudur. Lobçuk altı venle karaciğeri terkeden venöz kan hepatic vene sonrasında ise vena cava inferior'a açılır. Hepatic arter defalarca dallanarak lobüller arası arterleri oluşturur. Bu arterler sinuzoidlerde sonlanan giriş arteriollerini oluşturarak venöz ve arteriel kanın karışmasını sağlarlar (16).

Portal mesafede(kiernan aralığı) bulunan v.interlobularis oluşturduğu venler hücre kordonları arasındaki mesafeyi doldurduğu gibi lobulus içerisinde birbirleriyle anastomozlaşarak v.sentraliste toplanırlar. Hücre kolonlarıda, duvarları hücrelerin

birbirine bakan yüzlerinden oluşan ince kanalcıklar vardır. Bu kanalcıklar birleşerek duktuli biliferiyi oluştururlar. Duktus biliferininde birkaç tanesi birleşerek duktus interlobularis olarak glison üçgeninde bulunurlar (27, 28).

KARACİĞER FİZYOLOJİSİ

Karaciğerin multisistemik birçok fonksiyonu vardır ve bu fonksiyonları arasındaki iletişimi de aynı zamanda karaciğer sağlar. Bu özellikle karaciğerde metabolik veya yapısal bir anormallik olduğu zaman diğer fonksiyonlarda da kayıp olmasıyla açıklanır.

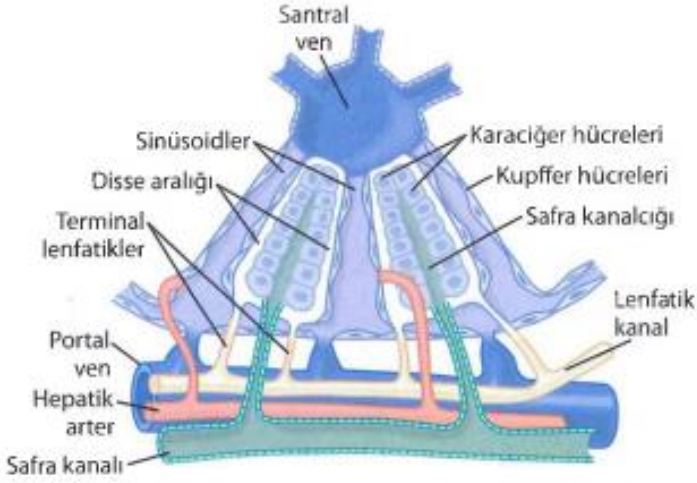
Karaciğerin Fizyolojik Anatomisi

Normal bir erişkinde karaciğer yaklaşık 1500g olup vücudun en büyük solid organıdır. Karaciğerin fonksiyonel olarak iş yapan temel birimi hepatik lobüldür.

Şekil - 11'de görünen hepatik lobül, hepatik ven, vena kavaya açılan bir santral ven ve etrafındaki hücre toplulukları olarak bulunur. Komşu hücreler arasına dağılan küçük safra kanalcıkları, yan yana bulunun karaciğer lobüllerine ayıran fibröz septalara denk gelen safra kanallarına açılır. Septalar içerisinde küçük portal venüller, portal ven sistemi ile gastrointestinal kanaldan

dallanan venlerden kanlanır. Venüllerden gelen kanın akışı önce karaciğer sinusoidlerine, sonrasında da santral vene doğru akar. Yani hepatositler devamlı portal venöz kanı alırlar. Interlobüler septalar üzerinde hepatic arteriyoller bulunur. Bunlar lobüller arasındaki septal dokuların arteriyel kanlanmasını sağlarlar.

Venöz sinüsoidler iki tip hücre içerir; **endotel hücreleri** ve **Kupffer hücreleri**. Monosit kökenli olan Kupffer hücreleri hepatic sinüslerdeki mikroorganizma ve yabancı cisimleri fagosite eder. Sinüsoidleri yapısını yüzeyelen çevreleyen endotel hücrelerinde geniş porlar bulunur. Endotel hücreleri ile hepatositler kısa bir mesafe vardır ve bu mesafeye **perisinüsoidal aralık-Disse –mesafesi**(aralığı) denir. İnterlobuler septalarda, fazla sayıda Disse mesafesi lenfatiklere açılır. Böylece disse mesafesindeki içeriğin fazla olması durumunda lenfatik kanal sistemi aracılığıyla elimine edilir. Endoteldeki geniş porlardan dolayı kan plazmasındaki proteinler Disse mesafesine diffüze olabilir. Kan plazmasındaki maddelerin çoğu buraya serbestleşebilir (29).



Şekil -11: Karaciğer Lobülü. Safra-toplayıcı sistem, Damarlar, Disse mesafesi, interlobüler lenfatik sistem (30).

Kan karaciğere hepatik arter veya portal ven ile gelir.

Karaciğerin kan akımı yüksek, vasküler resistansı ise düşüktür. Dakikada ortalama 1000ml kan portal venden gelir ve sinusoidlere doğru akar. 300 ml kan ise hepatik arter ile gelir ve totalde 1300 ml/dk'ya ulaşır. Yani total kalp debisinin yaklaşık yüzde 25-30'una denk gelir.

Portal venin ortalama basıncı 9 mmHg, karaciğerden çıkıp vena kavaya dökülen hepatik vendedeki basınç ise neredeyse yok gibidir ve 0 mmHg'dır. Bu fark çok düşük olmasından dolayı kanın

akışına karşı direnç sinusoidlerde çok azdır. Karaciğerin çok fazla kanlandığını da düşünürsek bu direncin düşük olması çok önemlidir. Kronik Karaciğer Yetmezliği (Siroz), kan akımına karşı direnci çok fazla artırır. Karaciğerin parankim hücrelerinde bir hasar olduğunda, yerini fibröz doku alır. Fibröz doku kan damarlarını bası etkisi ile daraltır ve portal vende kanın akışını azaltır. Yaygın fibrozis sonucu kronik karaciğer yetmezliğine bağlı siroz gelişir. Genelde kronik alkol kullanımından kaynaklanmaktadır veya aşırı yağ birikimi olması ve buna bağlı karaciğerde inflamatuvar birtakım reaksiyonlar oluşması, nonalkolik steatohepatit ve en son siroz olur. İnflamasyonun ve yağ depolanmasının daha minimal bir formu nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) çoğu ülkede, kronik karaciğer hastalıklarının en sık sebebidir ve çoğunlukla Tip2 DM-obezite-metabolik sendrom ile ilişkilidir (31).

Karaciğerin Kan Depo İşlevi

Volüm olarak genişleyebildiği için vasküler yapısı çok miktarda kanı depolayabilir. Hepatik ven ve sinüslerdeki kan ile karaciğerin total kan volümü 450 ml, ortalama toplam kan hacminin yüzde 10'udur. Sağ atriyumda basınç arttığı zaman geriye yansıyan basınçtan dolayı karaciğerin içindeki basınç da artar bu durumda karaciğer ekspanse olarak ve kan kapasitansı

artarak olağan durumdan daha fazla kan (çoğu sinüsoidlerde daha azı ise hepatik venlerde) depo edilir. Bundan dolayı hipovolemi durumunda kompanzasyon ile ekstra kan sağlama yeteneği olan ve hipervolemide ise kan deposu olarak işlev gören ekspanse olabilen venöz büyük bir organdır (29).

Karaciğerin Lenf Akımı

Karaciğer sinüsoidlerin porları çokça geçirgen de geniş olduğundan proteinler ve sıvı Disse aralıklarına rahat bir şekilde geçebilir. Karaciğer sinüsoid epitelinin aşırı permeabilitesi yüksek miktarda lenfatik içerik oluşturur, böylece dinlenim halinde oluşturulan lenfin neredeyse yarısı karaciğer kaynaklıdır. Hepatik damarlardaki yüksek basınçtan dolayı karaciğer ve portal kapillerlerden periton aralığına sıvı geçişi olursa **asit** oluşur. Hepatik venlerdeki damar trasesinde basınç arttığı zaman, lenfe doğru sıvı sızmaya başlar. Bu sıvı, çoğunluğu plazma proteini olan plazma ile neredeyse aynı olan bir sıvıdır. Bu sızan sıvı fazlaca artar ve artık karın boşluğunda majör birikim olur asitteki temel patofizyolojik mekanizma da budur. Portal vende kanın akışı karaciğer düzeyinde blokajı sindirim kanalındaki portal sistemin kapillerlerindeki basınçta artışa bağlı bağırsak duvarında ödem oluşturur. Böylece bağırsağın serozasından karın boşluğuna doğru transuda geçişi olur. Bu da asite neden olabilir (32,33).

Karaciğerin Rejenerasyonu

Karaciğerde harap olan kısmında viral enfeksiyon, toksik bir durum veya bir inflamasyon ile karşı karşıya kalmadığı durumlarda, parsiyel hepatektomi ya da akut bir hasardan sonra kayda değer bir hepatik doku kaybında hepatik doku oto-self yüksek düzeyde rejenerasyon kapasitesi vardır. Karaciğerin yarısı veya daha fazlası çıkarıldığı kısmi hepatektomide, kalan lobları büyüyüp rejenere olarak ilk boyutlarına gelmesine neden olur. Bu çok hızlı gerçekleşir. Bu rejenerasyon sürecinde, karaciğer neredeyse eski boyutlarına geldiğinde hepatositler önceki stabil durumlarına geri gelirler. Rejenerasyon hızlıdır ve bu rejenerasyon sürecinin kontrolü tam net değildir ama karaciğer hücrelerinin bölünmesi için **hepatosit büyüme faktörü (HBF)** önemli bir faktördür. HBF sentezi mezenkimal kökenli hücreler tarafından yapılır. Parsiyel hepatektomi sonrası HBF düzeyleri çok yükselir ama bu duruma yönelik mitotik cevap sadece karaciğerde vardır. **İnterlökin-6, tümör nekrozis faktör ve epidermal büyüme faktörü** gibi sitokinler de, hepatositlerin yenilenmesinde rol oynayabilir. Karaciğer normal boyutlarına ulaştığında mitoz sona erer (34-37).

Karaciğerin Makrofaj Sistemi

Bağırsak kapillerlerine dolan kan, bağırsaklardan çoğu bakteriyi götürür. Portal vendeki(prehepatik) kandan alınan örnekte kültür yapılırken kolon basilleri sıklıkla ürer. Normal şartlar altında ise kolonda basil üremesi seyrekdir. Hepatik ven sinüslerinde yer alan, Kupffer(karaciğerin fagositik hücresi) hücrelerinin sinüsler içinden geçen kanı efektif bir şekilde temizleyebildiklerini göstermiştir. Bakteriler Kupffer hücresine temas ettiği andan itibaren 0,01 saniyeden daha az sürede Kupffer hücrelerinin içine girerek sindirilinceye kadar orada tutulur (38).

Karaciğerin Metabolik İşlevleri

Karaciğerin parankimal hücreleri hiperaktif bir biyokimyasal zincir oluştururlar. Çeşitli enerji ve substrat paylaşımları yapılır. Farklı dokulara transportu yapılacak organik maddeler sentez edilir ve gönderilir.

- Glikoneojenez
- Karbonhidrat metabolizması metabolitlerinden önemli kimyasal maddelerin oluşturulması.
- Majör glikojen deposu
 - Galaktoz ve fruktozun glikoza dönüşümü

Kanda normogliseminin devamı bakımından çok önemlidir. Örneğin, karaciğer fazla olan glikozu alıp glikojen şeklinde depolar ve kan şekeri düştüğü andan itibaren de glikozu kana salar. Bu karaciğerin **glikoz tamponlama** görevidir. Glikoneojenez de aynı şekilde kan glikozunun normal aralıklarda kalmasını sağlar. Kan glukozu normalin altına doğru ilerlerken glikoneojenez yavaş yavaş başlar ve normalin altında önemli miktarda glikoneojenez gerçekleşir. Bu durumda çoğu aminoasitin ve trigliseritlerden kaynaklanan gliserolün glikoza dönüşümü de kan glikoz seviyelerinin normale dönmesine katkıda bulunur (39, 40).

Yağ Metabolizması

Yağ metabolizması tüm vücut hücrelerinde aktifken bazı dönüşümler karaciğerde yapılmaktadır.

1. Enerji oluşumu için yağ asitlerinin oksidasyonu
2. Protein ve karbonhidratlardan yağ oluşumu
3. Yüksek miktarlarda kolesterol, fosfolipit ve lipoprotein sentezi

Enerji üretmek için nötral yağlar ilk olarak gliserol ve yağ asitlerine ayrışır. Daha sonra serbest yağ asitleri **beta oksidasyona** uğrayarak iki karbonlu asetillere ayrılır ve bunlar da

asetil koenzim A (asetil KoA)'yı oluşturur asetil KoA, sitrik asit siklusunda okside olur ve yüksek miktarlarda enerji sağlanır. Beta oksidasyon vücuttaki tüm hücrelerde yapılırsa da karaciğerin parankimal hücrelerinde bu çok hızlı gerçekleşir. Karaciğer, hepatositlerde oluşan asetil-KoA'nın hepsini kullanamaz; yerine, iki molekül asetil KoA'nın birleştirilmesiyle oluşan asetoasetik asit kolay absorbe edilir bir asittir ve transportu çok kolaydır. Karaciğer hücrelerinden ekstraselüler sıvılara geçip, diğer vücut hücrelerine taşınarak dokular tarafından absorbe edilir. Diğer doku hücreleri de asetoasetik asidi tekrar asetil-KoA'ya çevirerek normal yoldan okside ederler. Bu nedenlerle, karaciğer yağ metabolizmasını büyük ölçüde etkiler. Hepatositlerde sentezlenen kolesterolün çoğu safra tuzlarına çevrilerek safraya salgılanır. Geri kalanı ise lipoproteinler içinde kanla diğer vücut hücrelerine taşınırlar. Fosfolipitler de hepatositlerde sentezlenerek bazı lipoproteinler içinde taşınırlar. Kolesterol ve fosfolipitler hücrelerde membranı, hücre içi temel bazı yapıların oluşumunda ve hücre işlevi için önemli olan bazı biyokimyasal maddelerin yapımında kullanılırlar. Vücutta protein ve karbonhidratlardan lipit oluşumu çoğunlukla hepatositlerde gerçekleşir. Hepatositlerde sentezi yapılan lipit, lipoproteinler içinde yağ dokusuna(adipositlere) taşınarak depo edilir (41).

Protein Metabolizması

Karaciğerin protein metabolizması vücut için olmazsa olmazdır, ancak birkaç gün ölmeden yaşayabilir.

1. Üre sentezi ile amonyağın vücuttan eliminasyonu
2. Plazma proteinlerinin sentezi
3. Amino asitlerin deaminasyonu
4. Vücuttaki metabolizma için önemli amino asitlerin ve diğer metabolik-organik bileşiklerin birbirine dönüşümleri.

Amino asitlerin, enerji amacıyla ya da karbonhidrat yağ dönüşümünden önce deaminasyonu gerekir. Vücuttaki diğer dokularda, özellikle böbreklerde çok az miktarda deaminasyon olsa da bu önemsizdir , ekstrahepatik deaminasyona göre. Karaciğerin üre senteziyle vücuttan amonyak uzaklaştırılır. Deaminasyon sonucu oluşan amonyak ile bağırsak bakterilerinde oluşan ve kana salınan amonyak da katılır. Bundan ötürü karaciğerin üre sentezi defektinde, plazma amonyak değeri hızlıca yükselir ve hepatik ensefalopati(koma) ile ölüm görülür. Karaciğer kan dolaşımı azaldığı zaman fazlaca amonyak kanda birikerek toksik bir etki oluşturur. Gama globülinlerin bir kısmı hariç neredeyse bütün plazma proteinleri, hepatositlerde

yapılırlar. Plazma proteinlerinin yüzde 90'ı kadarı. Kalan kısmı gama globülinler antikordlardır ve başlıca lenfatik doku plazma hücreleri tarafından üretilir. Hepatositlerde plazma proteinlerinin sentez hızı günlük en fazla 15-50 gram'dır. Bu yüzden, vücuttaki plazma proteinlerin yarısı kaybolsa bile, bu 1 ya da 2 hafta içinde yeniden sentezlenip açığı kapatılabilir. Plazma proteinlerinin eksikliğinde ihtiyaca binaen karaciğer hücrelerinde mitozu hızlandırarak karaciğerin büyümesine yol açar. Sentez esnasında kanda plazma proteinlerinin konsantrasyonu normale gelene kadar proteinler hızla kana salınır. Kronik karaciğer hastalığında (örneğin siroz,hcc), albümin-transferrin gibi plazma proteinleri daha düşük seviyelere gelebilir ve hipoalbüminemiye bağlı ödem gelişir. Karaciğerin en önemli görevlerinden birisi de, bazı amino asitlerin sentezi ve metabolik olarak önemli kimyasal bileşikleri oluşturulmasıdır. Örneğin, non-esansiyel amino asitlerin hepsi karaciğerde sentelenebilir. İlk olarak sentezlenecek amino asitle aynı bileşimde keto asit (keto oksijen dışında) sentezlenir. Sonrasında amino ucu, uygun amino asitlerden birçok **transaminasyon** reaksiyonlarından sonra transfer edilerek keto oksijen grubunun yerine yerleştirilir (42).

Karaciğerin Diğer Metabolik İşlevleri

Karaciğerin **vitaminleri depo etme** fonksiyonu vardır. Terapötik anlamda karaciğerin iyi bir vitamin kaynağıdır. Karaciğerde en fazla depolanan vitamin A vitaminidir. Ancak, yüksek miktarlarda D vitamini ve B12 vitamini de depo edilir. A vitamini eksikliğini uzun bir süre tolere edebilecek kadar A vitamini depo edilebilir. D vitamini eksikliğini üç-dört ay önleyecek kadar, B12 vitamini ise en az bir yıl süre eksikliği önleyecek kadar depo edilebilir.

Vücutta, kandaki hemoglobinde bulunan demir dışında, demirin çoğu normalde **ferritin şeklinde depo** edilir. Hepatositlerde, demirle birleşebilen bir protein olan apoferritin yüksek miktarlarda bulunur. Böylece, ekstraselüler sıvıda demir miktarı arttığı zaman, apoferritinle birleşerek ferritini oluşturur ve demir ihtiyacı olduğunda kullanılmak üzere hepatositlerde depolanır. Demir düzeyi düştüğü zaman ferritin demiri serbestletir. Böylece, karaciğerdeki **apoferritin-ferritin sistemi** bir demir deposu olmakla beraber, **kan demirini tamponlama** işlevi de yapar.

Karaciğerde sentezlenen ve pıhtılaşma sisteminde kullanılan organik maddeler **fibrinojen, protrombin, trombin, Faktör VII, akselerator globulin** ve birçok diğer önemli

prokoagülasyon-koagülasyon faktörleridir. Karaciğerde protrombin, faktör VII, IX ve X'un oluşumundaki metabolik olaylar için K vitaminini esastır. K vitamini eksikliğinde bu faktörlerin konsantrasyonu çok düştüğünden pıhtılaşma çok düşük düzeylere indirgenir. Karaciğerdeki aktif biyokimyasal ortam suifonamidler, penisilin, ampisilin ve eritromisin gibi çeşitli ilaçları detoksifiye ederek safra ile vücuttan elimine eder. Aynı şekilde endokrin bezlerinden salgılanan östrojen, kortizol, aldosteron gibi steroid hormonlar ve tiroksin de karaciğerde ya kimyasal olarak değiştirilir ya da atılır. Böylece karaciğer hasarında, çoğu kez bu hormonların vücut sıvılarında birikmesi, aşırı aktif hormon sistemine yol açar. Vücuttan atılan kalsiyum da önce karaciğerden safraya atılır, daha sonra bağırsağa geçerek feçes ile uzaklaştırılır (30-33).

Safra – Bilirubin Metabolizması

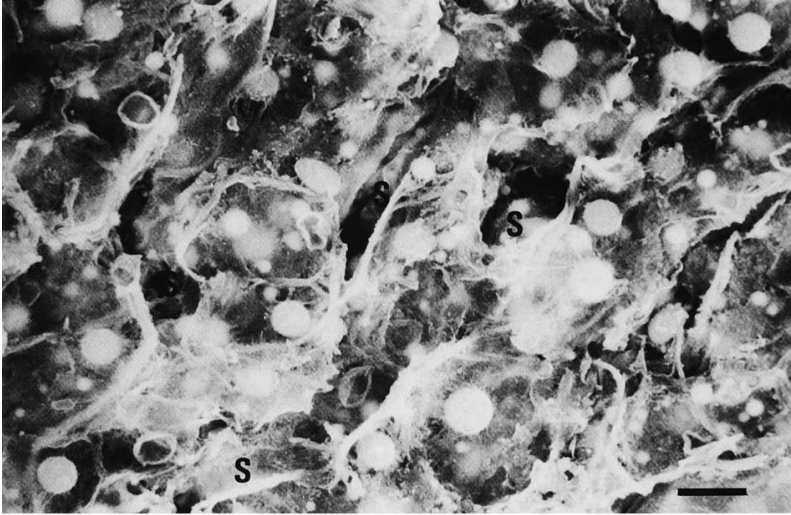
Eritrositlerin membranlarının frajil olmasından dolayı yaşamları sonunda (ortalama 90-120 gün) dolaşım sisteminde kalmalarını engelleyecek derecede arttığında, hücre membranları perfore olur ve serbestleşen hemoglobinin vücutta dağılan doku makrofajları-monositler (retiküloendotelial sistem) tarafından yakalanır fagosite edilir. Hemoglobin ilk önce hem ve globine ayrılır, sonra hem alkası açılır. Bilirubin oluşturan dört pirol çekirdeğinden

oluşan düz bir zincir ortaya çıkar, bu ilk oluşan **biliverdindir**, ancak bu **serbest bilirubin**'e indirgenir ve makrofajlardan plazmaya salınır. Plazmada albumine kuvvetle bağlanır, böyle kanda ve interstisyel sıvılarda transportu gerçekleşir. Buna "**konjuge olmayan bilirubin**" denir. Sonra serbest bilirubin karaciğer hücreleri membranlarından absorbe edilir. Hepatik hücrelerden geçerken, plazma albumininden ayrışır ve hemen konjuge edildikten sonra çoğu glukuronik asitle birleşip bilirubin glukuronat, az bir kısımda sülfatla birleşip bilirubin sülfat oluşur. Geri kalan çok az bir kısım ise çeşitli maddelerle birleşir. Buna konjuge olmayan bilirubin denir. Konjuge bilirubin(direkt bilirubin) böylece hepatositlerden aktif taşıma ile biliyer kanalcıklara ve sonra da enterik sisteme salgılanır.

Bağırsaklara geçen "**konjuge**" bilirubinin yarısı barsak bakteriler tarafından suda kolay çözünen **ürobilinojene** dönüştürülür. Ürobilinojenin bir kısmı bağırsak mukozaları tarafından emilir ve kana geçer. Büyük bir kısmı karaciğerden tekrar bağırsağa atılır; ancak yaklaşık yüzde 5'i böbreklerden idrara geçer. Hava ile teması geçen idrardaki ürobilinojen **ürobiline** oksitlenir. Gaytada ise oksitlenerek **sterkobiline** dönüşür (34, 43).

KARACİĞERİN ELEKTRON MİKROSKOBİK YAPISI

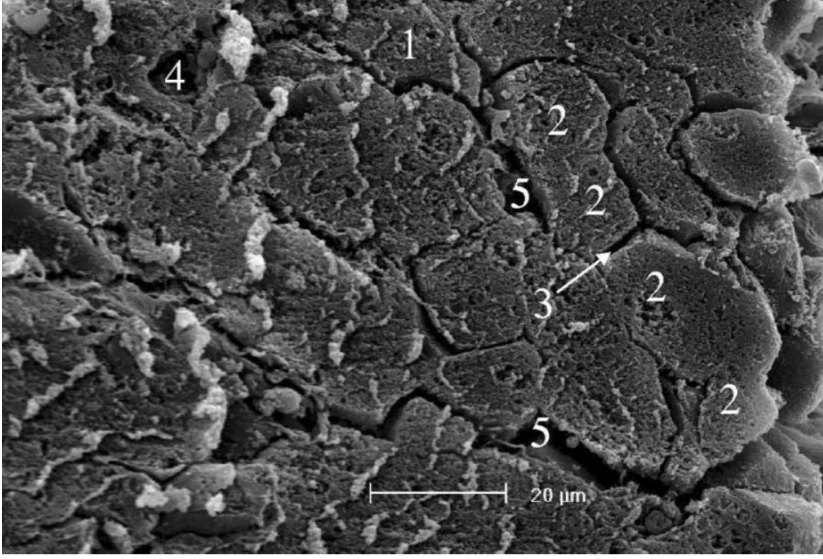
Karaciğerin peritoneal yüzeyi mikrovillus ve silialara sahip düz mezotelyal hücrelerden oluşur. Hepatik sinüzoidler portal damarları hepatic venin (santral ven) terminal dallarına bağlar (44).



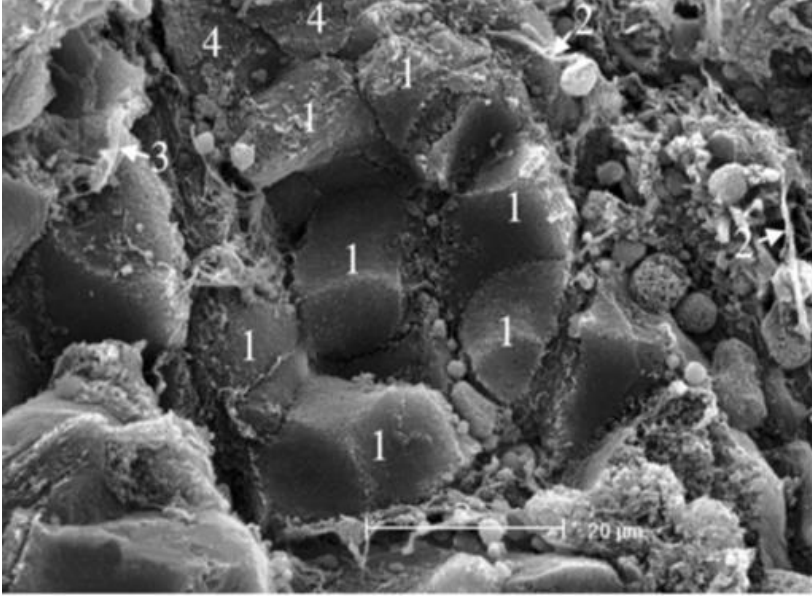
Şekil 9. Karaciğer iğne biyopsisi örneğinin taramalı elektron mikrofrafı. Yuvarlak çekirdeklere ve sinüzoidal boşluklara (S) sahip hepatositler (45).

Portal arterlerin endotel hücreleri ince uzun, longitudinal iken, santral ve portal venlerin endotel hücreleri poligonal ve düzleşmiş olup mikrovilluslara sahiptir. Sinüzoidal endotel hücreleri hem çapı 200 nm'ye kadar olan küçük fenestrasyonları hem de 1 mikrona kadar büyük olanları gösterir. Sinüzoidlerin içinde,

fibriler bir çekirdeğe sahipmiş gibi görünen, pencereleli endotel ile kaplanmış köprü yapıları görülür (44).

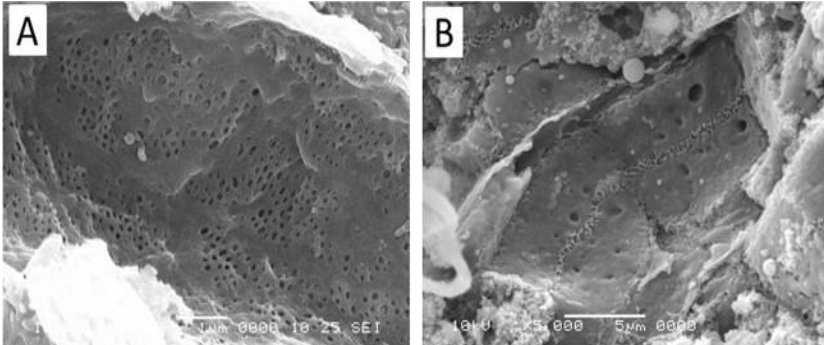


Şekil 12. 15 kV hızlanma voltajıyla enine kesitte karaciğer parankiminin SEM mikrografı.
1: Amiloid birikintileri; 2: Kolajen lifleri; 3: Mikrovillus; 4: Karaciğer hücreleri (47).

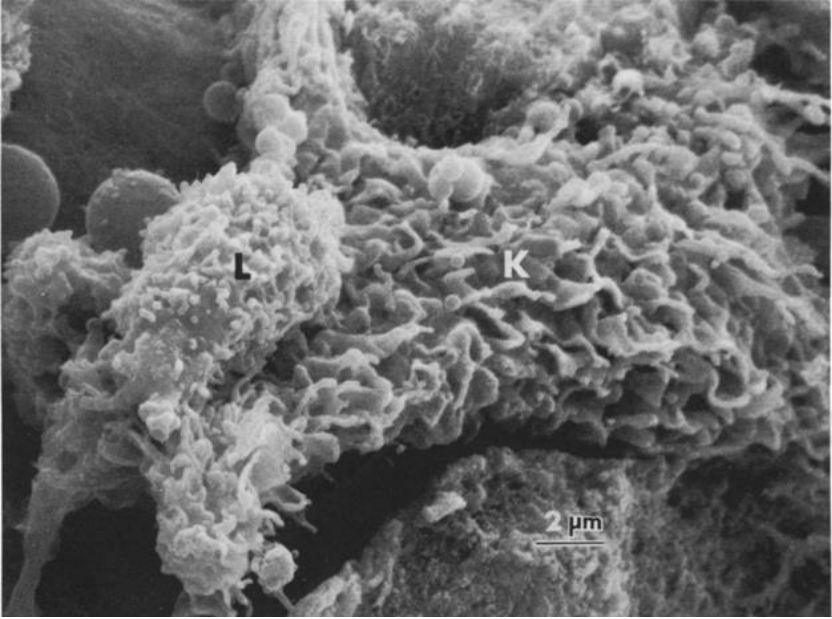


Şekil 13. 15,0 kV hızlanma voltajıyla enine kesitte karaciğer parankiminin SEM mikrografı.

1: Karaciğer hücresi; 2: Hepatik hücre şeritleri; 3: Safra kanalikülleri; 4: Santral ven; 5: Sinüzoidler (46).

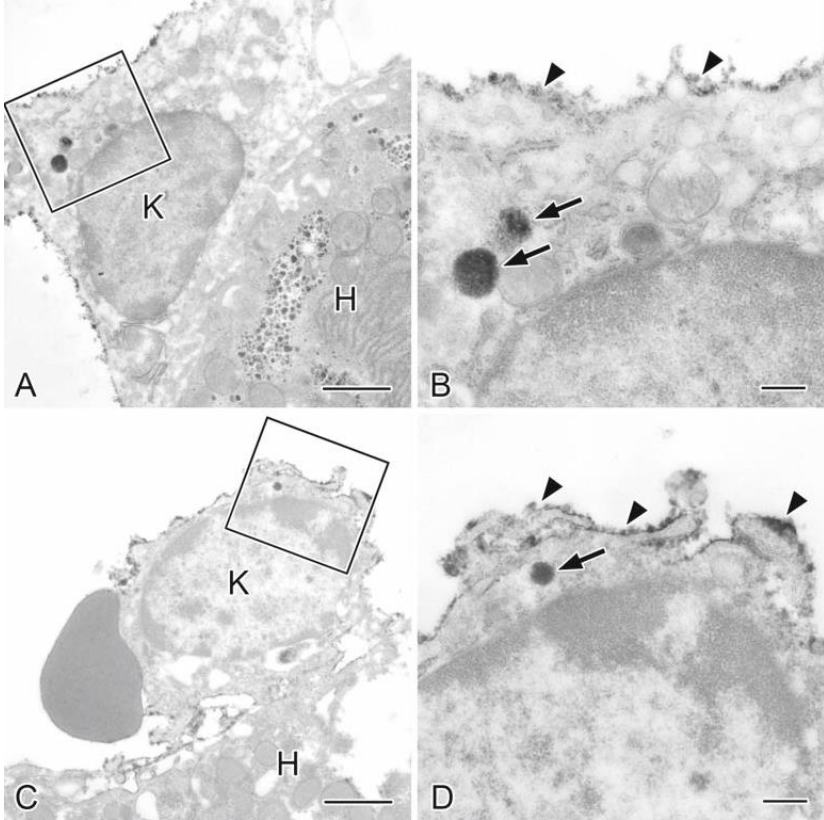


Şekil 14. (A) Sinüzoidal endotelial hücre fenestrasyonları; (B) İyi korunmuş safra kanaliküllerine sahip bir hepatositin yüzeyi (48).



Şekil 15. Kupffer hücresi (K) ve lökosit (L) (46).

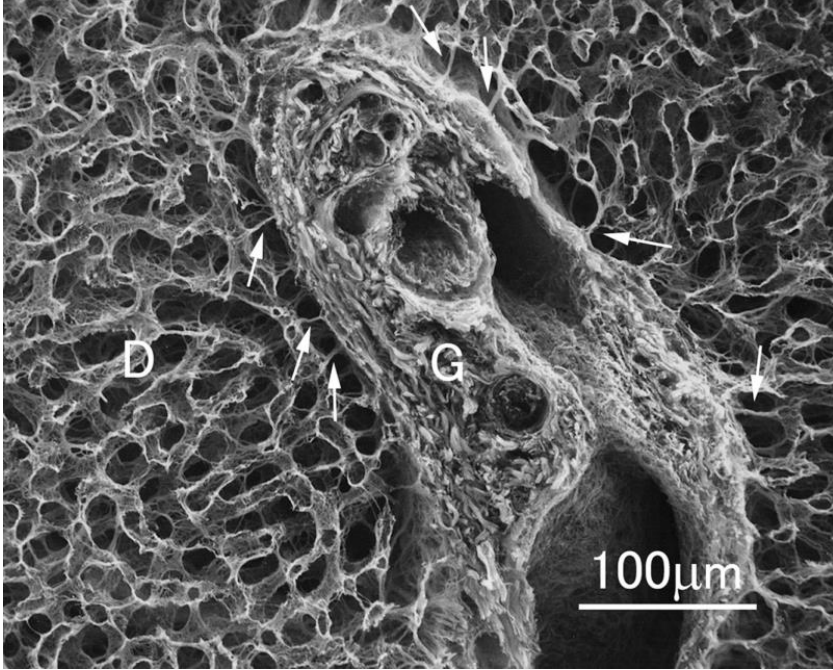
Kupffer hücreleri mikrovilli, lamellipodia ve filopodia gösteren makrofajlara benzer (44).



Şekil 16. Kupffer hücresi ultrastrüktürel görünümü. A ve C'deki dikdörtgenler sırasıyla B ve D'de büyütülmüş olarak gösterilen alanları gösterir. H, hepatosit; K, Kupffer hücresi (49).

Disse alanı içinde laminer dendritik çıkıntılara sahip yağ depolayan hücreler görülür. Polihedral karaciğer hücresi disse alanına (vasküler kutup) veya bitişik bir hepatosite (safra kutbu) bakar. Vasküler yüzeyler mikrovilluslarla eşit şekilde kaplanmıştır. Biliyer yüzeyler, mikrovilluslarla (safra

hemikanalliculi) sınırlanan merkezi bir uzunlamasına çöküntü gösterir. Kanaliküloduktüler bileşke ve safra kanalı epitelinde kabarcıklar, mikrovilluslar ve siliyalar görülür (44).



Şekil 16. Karaciğerdeki kollajen lif ağının taramalı elektron mikrofrafı Glisson kılıfında (G) kollajen liflerinde yoğunlaşma vardır. Disse (D) alanındaki kollajen lifleri (50).

Karaciğerde çok fazla kolajen lif vardır. Bazı kollajen lifler giriş venülleri boyunca disse aralığındakilerle devam ederek ilerlerken, diğerleri kan damarlarından bağımsız olarak periportal

sınırlayıcı plaka tabakası boyunca ilerleyerek disse aralığındakilerle bağlantı kurar (50).

KARACİĞER HASTALIKLARI:

Karaciğer hastalıkları ve kanserleri çeşitli faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Özellikle obezite, kronik alkol kullanımı, bazı ilaçlar gibi faktörler sayılabilir (51).

Karaciğer Yağlanması (Steatoz): Fazla yağ birikimi nedeniyle karaciğerin iltihaplanması.

Alkolik Karaciğer Hastalığı: Kronik alkol tüketimi sonucu gelişen karaciğer hasarı.

Hepatit: Viral hepatit (A, B, C, vb.) karaciğer iltihaplanmasına neden olabilir.

Karaciğer Sirozu: Karaciğer dokusunun kronik hasar sonucu skarlaşması ve işlev kaybı.

Hemokromatozis: Vücutta aşırı demir birikimine neden olan genetik bir hastalık.

Karaciğer Kistleri: Sıvı dolu kistlerin karaciğerde oluşması.

KARACİĞER KANSERLERİ:

Hepatosellüler Karsinom (HCC): En sık görülen karaciğer kanseri türü, genellikle siroz sonucu ortaya çıkar.

İntrahepatik Kolanjiokarsinom: Safra yollarının içindeki hücrelerden kaynaklanan bir kanser.

Karaciğer Metastazları: Diğer organlardaki kanserlerin (örneğin, meme, akciğer, kolon) karaciğere yayılması sonucu oluşabilir.

Angiosarkom: Kan damarlarından kaynaklanan nadir bir karaciğer kanseri türü.

Karaciğer hastalıkları ve kanserleri çoğu zaman semptomlar belirginleşmeden önce ilerleyebilir, bu nedenle düzenli sağlık kontrolleri önemlidir. Tedavi seçenekleri hastalığın türüne ve aşamasına bağlı olarak değişebilir, bu nedenle doktor tavsiyelerine önem verilmelidir .

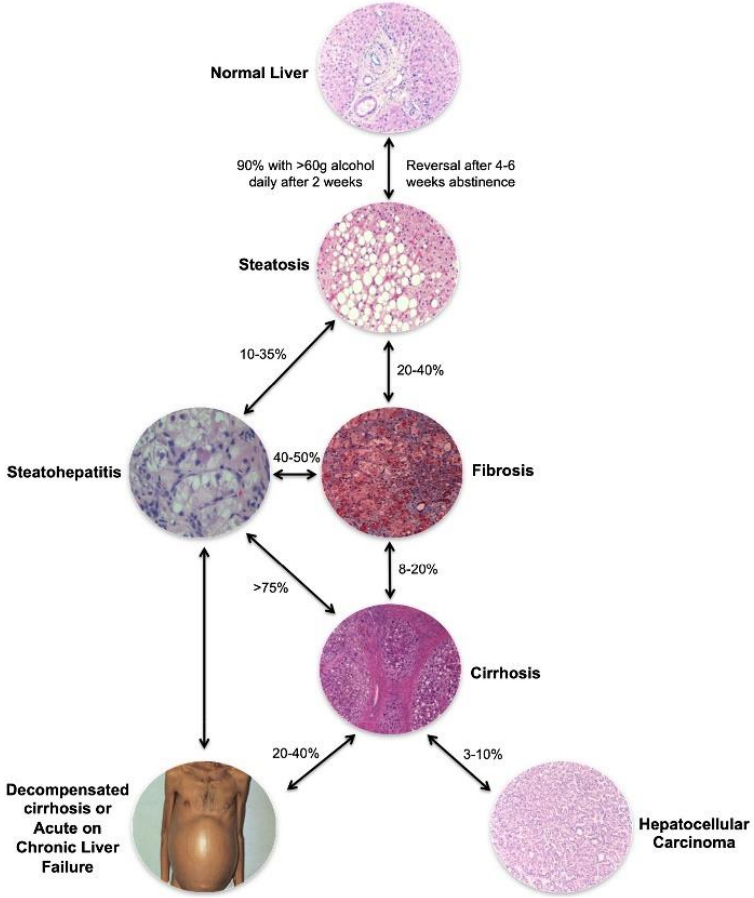
STEATOZ

Steatoz, karaciğerde yağ birikiminin arttığı bir durumdur. İki tür steatoz vardır:

Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD): Bu durum, alkol tüketimi ile ilişkilendirilmeyen karaciğerde yağ birikiminin arttığı bir durumdur. NAFLD'nin ana sebepleri obezite, Tip 2 diyabet, yüksek kan basıncı, hiperlipidemi ve insülin direnci olabilir. Tedavide en önemli yaklaşım kilo verip sağlıklı bir yaşam biçimine kavuşmaktır (51).

Alkolik Steatoz:

Alkolik steatoz, karaciğerin alkol tüketiminin neden olduğu yağ birikimi ile karakterize edilen bir durumdur. Karaciğerde histopatolojik olarak yağ birikimi, hepatosit hasarı, Mallory Denis cisimciği, enflamasyon ve fibrozis görülebilir . Tedavide en önemli adım alkolü bırakmaktır. Sağlıklı beslenme, egzersiz, doktor uygun görürse ilaç tedavisi de denenebilir. Tedavi, kişinin durumuna ve karaciğer hasarının şiddetine bağlı olarak değişebilir (52).



Şekil 17. Karaciğer yağlanması (53).

Viral hepatitler, karaciğerin iltihaplanmasına yol açan virüslerin neden olduğu enfeksiyonlardır.

Hepatit A (HAV): Su ve gıda ile bulaşan bir virüs olan HAV, genellikle kirli su veya kontamine yiyeceklerle temas sonucu yayılır.

Hepatit B (HBV): HBV, kan yoluyla, cinsel temas veya anneden bebeğe geçebilir. Aşılama ile korunma mümkündür.

Hepatit C (HCV): HCV, kan yoluyla bulaşır ve genellikle paylaşılan enjektörler veya cinsel temasla yayılır.

Hepatit D (HDV): HDV, yalnızca HBV taşıyıcısı olan kişilerde enfeksiyona yol açabilir. HBV aşısı ile korunma sağlanabilir.

Hepatit E (HEV): HEV, genellikle kontamine su veya gıdaların tüketilmesiyle bulaşır. Gebelik sırasında ciddi olabilir.

Hepatit G (HGV): HGV'nin sağlık üzerindeki etkileri hala tam olarak anlaşılmamıştır. Kan yoluyla bulaşabilir (54).

Bu viral hepatit türlerinin bazıları akut veya kronik olabilir ve karaciğer hasarına yol açabilirler. Viral hepatitlein neden olduğu bazı patolojik durumlar aşağıda özetlenmiştir.

Karaciğer İltihabı: Viral hepatitler, karaciğerin iltihaplanmasına neden olur. Bu durum hepatit ile başlar ve karaciğerde hasarın ilk belirtisi olabilir.

Karaciğer Hücrelerinin Harabiyeti: İltihap, karaciğer hücrelerinin harap olmasına yol açabilir. Bu hücrelerin kaybı karaciğer fonksiyonlarını etkileyebilir.

Karaciğer Fonksiyonlarının Bozulması: Karaciğer, vücuttaki birçok önemli fonksiyonu yerine getirir, bunlar arasında toksinleri temizleme, protein üretimi ve enerji metabolizması bulunur. Viral hepatitler karaciğerin bu işlevlerini bozabilir (54).

Siroz: Kronik hepatit B ve C gibi viral enfeksiyonlar, uzun vadede karaciğer sirozu olarak bilinen ciddi bir duruma yol açabilir. Siroz, karaciğerdeki hasarın ilerlemesi ve fibrozis (karaciğerdeki bağ dokusu birikimi) ile karakterizedir (55).

Karaciğer Kanseri: Bazı viral hepatitler, özellikle hepatit B ve C, karaciğer kanseri riskini artırabilir. Kronik enfeksiyonlar yıllarca devam ederse, kanser riski artar.

İltihap Sonucu İmmün Sistem Reaksiyonları: Viral hepatitler, vücudu karaciğerdeki enfeksiyonla savaşmaya teşvik eden immün sistem reaksiyonlarına neden olabilir. Bu, karaciğerde daha fazla hasara yol açabilir.

Karaciğer hasarı, viral hepatit türüne, enfeksiyonun süresine ve kişinin bağışıklık sisteminin tepkisine bağlı olarak değişebilir.

Erken teşhis ve tedavi önemlidir, çünkü tedavi edilmezse ilerleyen hasarlar geri dönüşsüz olabilir. Bu nedenle hepatit enfeksiyonlarına karşı aşılar ve düzenli sağlık kontrolü önemlidir.

Viral hepatit tanısı ve tedavisi, hastalığın türüne ve aşamalarına bağlı olarak değişiklik gösterebilir.

Tanı

Hastanın semptomları ve tıbbi öyküsüne dayalı olarak doktor, viral hepatiti şüphelenir.

Kan Testleri: Kan testleri, viral hepatit virüslerinin varlığını ve enfeksiyonun türünü teşhis etmek için kullanılır. Örneğin, hepatit B ve C için HBsAg (Hepatit B yüzey antijeni) ve anti-HCV (Hepatit C virüsüne karşı antikorlar) testleri yapılır.

Karaciğer Fonksiyon Testleri: Bu testler, karaciğerin ne kadar etkilendiğini değerlendirmek için kullanılır. ALT ve AST gibi enzimlerin seviyeleri kontrol edilir.

Görüntüleme Testleri: Karaciğerin durumunu daha ayrıntılı olarak görmek için ultrason, CT taraması veya MRI gibi görüntüleme testleri yapılabilir .

Tedavi

Viral hepatit tedavisi, enfeksiyonun türüne ve ciddiyetine bağlıdır:

Hepatit A: Genellikle kendiliğinden iyileşir. Semptomları hafifletmek için dinlenme ve iyi beslenme önerilir.

Hepatit B ve C: Kronikleşmiş durumlarda tedavi gerekli olabilir. Antiviral ilaçlar, viral replikasyonu kontrol altına alabilir ve karaciğer hasarını sınırlayabilir. Hepatit B için aşı da mevcuttur.

Hepatit D: Hepatit B ile birlikte bulunduğu, hepatit B tedavisine odaklanılır. Hepatit D'nin tedavisi sınırlıdır.

Hepatit E: Genellikle hafif seyreder ve tedavi gerektirmez. Ancak gebelerde ciddi olabilir.

Tedavi, bir hepatoloji uzmanı veya bulaşıcı hastalıklar uzmanı tarafından yönlendirilmelidir. Ayrıca, tedavinin yanı sıra hasta, enfeksiyonun yayılmasını önlemek için hijyen ve diğer önlemlere de dikkat etmelidir (56).

KARACİĞER SİROZU

Karaciğer dokusunun hasar görmesi ve iltihaplanması sonucu normal dokunun yavaşça kaybedilip, yerine fibröz doku ve nodüllerin oluştuğu bir hastalıktır. Bu durum, karaciğerin fonksiyonlarını bozar ve ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir (55).

Tanı:

Fizik Muayene: Doktor, hastanın tıbbi geçmişi ve semptomları hakkında bilgi alır ve fizik muayene yapar.

Kan Testleri: Karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmek için kan testleri yapılır.

Görüntüleme: Ultrasonografi, CT taramaları veya MRI gibi görüntüleme testleri kullanılarak karaciğerin durumu incelenir.

Biyopsi: Doktorlar, karaciğer dokusundan küçük bir örnek alarak sirozun kesin teşhisini koyabilirler.

Tedavi:

Sirozun tedavisi, altta yatan nedenlere ve hastanın durumuna bağlı olarak değişebilir. Tedavi seçenekleri şunları içerebilir:

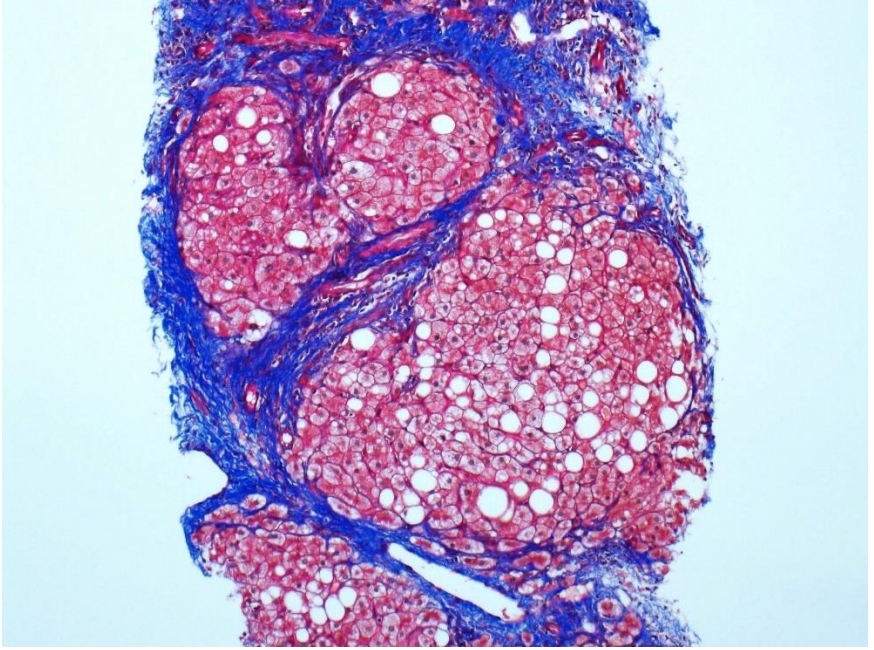
Nedenin Tedavisi: Siroza yol açan temel nedenler, alkol tüketimi, hepatit enfeksiyonları veya yağlı karaciğer hastalığı gibi faktörlere bağlı olarak tedavi edilmelidir.

Semptomları Hafifletme: Semptomların yönetilmesi için ilaçlar kullanılabilir. Örneğin, ödem için idrar söktürücüler veya mide kanaması için ilaçlar verilebilir.

Diyet ve Yaşam Tarzı Değişiklikleri: Sağlıklı bir diyet, alkolün kesilmesi, egzersiz ve kilo kontrolü gibi yaşam tarzı değişiklikleri, sirozun ilerlemesini yavaşlatabilir.

Karaciğer Nakli: Sirotik bir karaciğerin fonksiyonlarını tamamen geri kazanamayabilir, bu nedenle ileri evrelerde karaciğer nakli bir seçenek olabilir.

Karaciğer sirozu tedavisi, hastanın durumuna ve sirozun evresine bağlı olarak değişebilir. Bu nedenle, bir doktordan uygun tanı ve tedavi seçenekleri için profesyonel bir değerlendirme almak önemlidir (55).



Şekil 17. Karaciğer sirozu (55).

Hemokromatozis, vücutta aşırı miktarda demir birikmesiyle karakterize edilen bir genetik hastalıktır. Bu durum, vücudun fazla demiri emme eğiliminde olduğu kalıtsal bir bozukluktan kaynaklanır. Yorgunluk ,karın ağrısı, ciltte bronzlaşma, eklem ağrıları, zayıflama çeşitli belirtilerindendir .

Tanı:

Doktor, kan testleriyle serum ferritin seviyelerini ve vücuttaki demir birikimini ölçerek tanı koyar. Genetik testler de kullanılabilir (56).

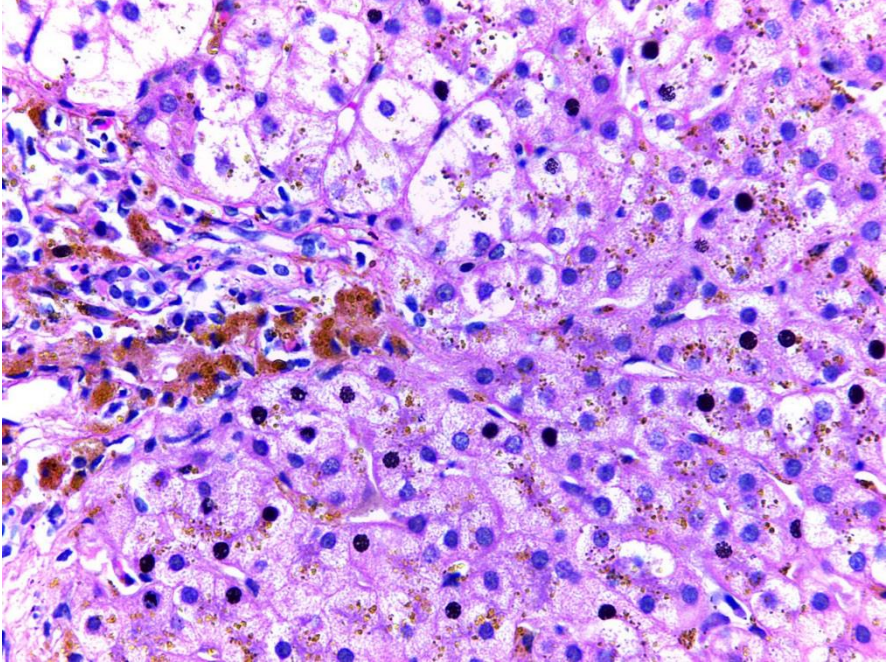
Tedavi:

Venöz kan alma (flebotomi): En yaygın tedavi yöntemi, fazla demiri vücuttan çıkarmak için düzenli kan bağışdır.

Demir alımının kısıtlanması: Doktorunuzun önerdiği şekilde demir alımını azaltmak önemlidir.

Komplikasyonların yönetimi: Eğer organ hasarı varsa, doktorlar bu komplikasyonları tedavi edebilir.

Tedavi, hastalığın evresine ve ciddiyetine bağılı olarak değışebilir.



Şekil 18. Hemakromatozis (56).

Karaciğer kistleri, karaciğerin içinde sıvı dolu keselerdir ve genellikle benign (kanser olmayan) durumlar olarak kabul edilirler.

Karaciğer kistleri, farklı nedenlere bağlı olarak çeşitli tiplere ayrılabilir.

Basit Karaciğer Kisti (Hepatik Kist): Bu en yaygın karaciğer kisti türüdür ve genellikle benign (kanser olmayan) bir durumdur.

Sıvı dolu bir kese olarak karaciğerde oluşur ve genellikle semptomsuzdur .

Polikistik Karaciğer Hastalığı: Bu genetik bir hastalıktır ve birçok küçük kistin karaciğerde oluşmasına neden olur. Bu kistler zamanla büyüyebilir ve karaciğer fonksiyonunu etkileyebilir (57).

Ekinokokkoz Kisti: Bu tür kistler, Echinococcus paraziti tarafından oluşturulan ve enfekte hayvanların karaciğerlerinden geçen parazit yumurtalarından kaynaklanan paraziter bir enfeksiyon sonucu oluşur. Bu kistler, sağlık sorunlarına neden olabilir ve tedavi edilmelidir .

Amibik Kist: Amipler tarafından neden olan bu kistler, bağırsak enfeksiyonlarının bir sonucu olarak karaciğerde oluşabilir. Tedavi edilmelidir (58).

Polikistik Karaciğer Kistleri: Bu, polikistik böbrek hastalığı gibi diğer organlarda da kistlerin oluştuğu genetik bir sendromun bir parçası olabilir (59).

Tanı daha çok fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile (ultrason, bilgisayarlı tomografi) ile konulur.

Tedavi:

Karaciğer kistleri, semptomlara, boyuta ve nedenlere bağı olarak farklılık gösterebilir. Karaciğer kistlerinin tedavisi, kistlerin boyutuna, semptomlara ve hastanın genel sağılık durumuna bağı olarak değışebilir.

Gözlem: Küçük ve semptomsuz karaciğer kistleri genellikle tedavi gerektirmez. Doktorunuz kisti düzenli olarak takip edebilir.

İlaçlar: Bazı durumlarda, semptomları hafifletmek veya kist büyümesini kontrol altına almak için ilaçlar kullanılabilir.

Aspirasyon ve Skleroterapi: Büyük kistlerin içinden sıvı alınabilir (aspirasyon) ve ardından kist içine sklerozan bir madde enjekte edilerek kistin tekrar dolmasını önlemek için kullanılabilir.

Cerrahi Müdahale: Büyük, semptomlara yol açan veya tehlikeli kistler cerrahi olarak çıkarılabilir. Bu ameliyat laparoskopik veya açık cerrahi yöntemlerle gerçekleştirilebilir.

Radyo Frekans Ablasyon (RFA): RFA, yüksek sıcaklıkta radyo dalgaları kullanarak kist içini yakma işlemidir. Bu, kistin küçültülmesine veya yok edilmesine yardımcı olabilir.

Laparoskopik Dekistasyon: Bu yöntemde kist içeriği tamamen boşaltılır ve ardından kist zarı dikişle kapatılır (60).

KARACİĞER KANSERLERİ

Hepatocellüler karsinom (HCC), karaciğerin en yaygın türü olan bir karaciğer kanseri tipidir. Bu kanserin nedenleri karmaşık olabilir ve birden fazla faktörün etkileşimi sonucunda ortaya çıkabilir. Özellikle kronik hepatit B ve C enfeksiyonları, aşırı alkol tüketimi, siroz , obezite, aflatoksin maruziyeti ve genetik faktörler gibi birçok altta yatan neden sayılabilir (61).

Tanı:

Fiziksel muayene, kan testleri (Karaciğer fonksiyon testleri ve tumor belirteçleri), görüntüleme testleri (Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve pozitron emisyon tomografisi (PET)ve biyopsi ile konulur.

Tedavi:

Cerrahi müdahale: HCC'nin erken evrelerinde, cerrahi olarak tümörün çıkarılması tercih edilebilir.

Radyoterapi: Radyasyon kullanılarak kanser hücrelerinin yok edilmesi veya büyümesinin kontrol altına alınması amaçlanır.

Radyofrekans ablasyon (RFA): Yüksek sıcaklıkta elektrik akımı kullanarak tümörün yakılmasını içeren minimal invaziv bir yöntemdir.

Transarteriyel kemoembolizasyon (TACE): Tümörün beslenmesini kesmek için embolizasyon ve kemoterapi kombinasyonunu içerir.

Radyoembolizasyon: Radyoaktif mikrokürelerin karaciğer arterlerine enjekte edilmesiyle tümör hücrelerinin hedeflenmesi amaçlanır.

Hedeflenmiş ilaç tedavileri: Sorafenib, lenvatinib gibi hedeflenmiş ilaçlar tümörün büyümesini engellemek için kullanılabilir.

Karaciğer nakli: İlerlemiş HCC vakalarında, uygun adaylar için karaciğer nakli bir seçenek olabilir.

Tedavi seçenekleri hastanın tümörün evresine, genel sağlık durumuna ve diğer faktörlere bağlı olarak belirlenir. HCC'nin erken teşhisi ve tedaviye erken başlanması önemlidir, bu nedenle düzenli tıbbi kontroller önemlidir (61).

İntrahepatik kolanjiokarsinom (İHK), karaciğerin içindeki safra yollarının kanserleşmesi durumudur. Nedeni tam olarak anlaşılmamıştır. Ancak; safra yolu hastalıkları (enfeksiyonlar, tıkanıklıklar), kronik safra yolu irritasyonu (safra taşları), primer sklerozan kolanjit, karaciğer sirozu, kronik viral hepatitler, ilaç ve kimyasal maruziyeti gibi durumlar suçlanmıştır.

İntrahepatik kolonjiokarsinom teşhisi, anamnez, fizik muayene, kan testleri (karaciğer fonksiyon ve tümör belirteçleri), görüntüleme yöntemleri (USG,MRG,PET-CT ,BT) ve biyopsi ile konulur. Özellikle biyopside malign hücreler ve tipleri görülür ve tanı netleşir (62).

Tedavi:

Tedavi planı da daha sonra tümörün boyutuna, yayılma derecesine ve hastanın genel sağlık durumuna bağlı olarak belirlenir. Tanı ve tedavi süreci, uzman bir sağlık ekibi tarafından yönetilmelidir. Tedavi seçenekleri hastanın genel sağlık durumu, kanserin evresi ve yayılma derecesine bağlı olarak değişebilir. İHK'nin tedavi yöntemleri şunlar olabilir:

Cerrahi Müdahale: Kanserin erken evrelerinde, tümörün cerrahi olarak çıkarılması (hepatik rezeksiyon) sıklıkla tercih edilen bir tedavi seçeneğidir.

Radyoterapi: Radyoterapi, kanser hücrelerini yok etmek veya küçültmek için yüksek enerjili ışınların kullanılmasıdır. İHK tedavisinde lokal kontrol sağlamak için kullanılabilir.

Radyoembolizasyon: Bu yöntemde, tümöre doğrudan radyoaktif maddelerin enjekte edilmesiyle tümörün küçülmesi amaçlanır.

Kemoterapi: İHK tedavisinde kemoterapi, tümörün büyümesini yavaşlatmak veya kontrol altına almak için kullanılabilir. Ancak karaciğerin işlevselliği göz önünde bulundurularak dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır.

Ablasyon Tedavileri: Radyofrekans ablasyon veya mikrodalga ablasyon gibi yöntemlerle tümörün yakılması veya dondurulması amaçlanır.

Tedavi planı hastanın özgün durumuna göre belirlenir ve uzman bir onkolog tarafından önerilir. Tedaviye yanıt ve prognoz, kanserin evresine, tümörün boyutuna ve hastanın sağlık durumuna bağlı olarak değişebilir. Tedavi seçenekleri ve

yaklaşımı, bir sağlık profesyoneli tarafından değerlendirilmelidir (62).

Anjiyosarkom, vücuttaki kan damarlarının iç yüzeyini kaplayan endotel hücrelerinden kaynaklanan nadir bir tümördür. Tanısı genellikle biyopsi ile konur, bu işlemde anormal dokudan bir örnek alınır ve laboratuvar incelemesi yapılır (63).

Tedavi genellikle tümörün boyutuna, konumuna ve yayılma durumuna bağlıdır. Olası tedavi seçenekleri şunları içerebilir:

Cerrahi: Tümörün çıkarılması, anjiyosarkomun tedavisinde bir seçenek olabilir. Ancak tümörün büyüklüğü ve konumu cerrahi müdahaleyi sınırlayabilir.

Radyoterapi: Radyoterapi, tümörün küçültülmesine veya kontrol altına alınmasına yardımcı olabilir. Özellikle cerrahi müdahale sonrası veya cerrahi mümkün değilse kullanılabilir.

Kemoterapi: Bazı anjiyosarkom tipleri kemoterapiye yanıt verebilir. Ancak bu tümörler genellikle kemoterapiye direnç gösterebilir.

Hedefe Yönelik Tedaviler: Bazı durumlarda, tümör hücrelerini hedefleyen özel ilaçlar kullanılabilir (63).

Tedavi planı, hastanın durumuna göre özelleştirilir ve bir onkologun tavsiyeleri doğrultusunda belirlenir. Anjiyosarkom tedavisinde erken teşhis ve uygun bir tedavi planı, hastalığın kontrol altına alınmasına yardımcı olabilir. Bu nedenle, bu tür kanser belirtileri gösteren kişilerin bir sağlık profesyoneli ile görüşmeleri önemlidir (63)

Karaciğer metastazları, kanser hücrelerinin başka bir vücut bölgesinden (genellikle primer kanser kaynağı olarak adlandırılır) karaciğere yayılması sonucu oluşan tümörlerdir. Karaciğer metastazlarının nedeni, vücutta bulunan birçok kanser türünün yayılma eğilimindedir. Bu metastazlar, kanser hücrelerinin kan veya lenf yoluyla karaciğere taşınmasıyla meydana gelebilir (64).

Karaciğer metastazlarının en yaygın nedenleri şunlar olabilir:

Kolorektal Kanser: Bağırsak kanserleri (kolorektal kanser) karaciğer metastazlarının sık görüldüğü kanserlerden biridir (65).

Meme Kanseri: Meme kanseri, zaman zaman karaciğerde metastaz yapabilir.

Akciğer Kanseri: Akciğer kanseri, metastaz yapma eğiliminde olan bir diğer kanser türüdür.

Mide Kanseri: Mide kanseri bazen karaciğerde metastaz yapabilir.

Pankreas Kanseri: Pankreas kanseri de karaciğer metastazlarının nedenleri arasında sayılabilir.

Karaciğer metastazları, semptomlara yol açtığına çoğunlukla hastanın genel sağlığını olumsuz etkiler. Semptomlar arasında karın ağrısı, şişkinlik, iştah kaybı, kilo kaybı, sarılık (cilt ve gözlerin sararması) ve halsizlik bulunabilir. Tanı ve tedavi, metastazın neden olduğu primer kanser türüne ve metastazların yaygınlığına bağlı olarak değişebilir. Tedavi seçenekleri arasında cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve hedefe yönelik ilaçlar bulunabilir. Tedavi planı, uzman bir onkolog tarafından belirlenmelidir (66).

Karaciğer metastazlarının patolojisi, bu tümörlerin hangi primer kanser kaynağından geldiğine ve nasıl bir doku yapısına sahip olduğuna bağlı olarak çeşitlilik gösterebilir (65). Patolojik inceleme, kanserin tanımlanması ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesi için önemlidir. İşte karaciğer metastazlarının patolojisi hakkında genel bilgiler:

Primer Kanser Kaynağı: Patologlar, karaciğerdeki metastazların hangi primer kanser türünden kaynaklandığını belirlemeye çalışır. Bu, kanser hücrelerinin yapılarını ve özelliklerini değerlendirmek suretiyle yapılır. Örneğin, karaciğer metastazlarının kolorektal kanser, meme kanseri, akciğer kanseri veya başka bir kanser türünden kaynaklandığını tespit etmek mümkündür.

Mikroskopik İnceleme: Karaciğer metastazlarının patolojik incelemesi genellikle mikroskopik düzeyde yapılır. Biyopsi örnekleri alınır ve bu örnekler özel boyalar kullanılarak hücrelerin yapısı ve organizasyonu değerlendirilir.

Diferansiyasyon Derecesi: Patologlar, metastazların ne kadar derecede diferansiye olduğunu değerlendirirler. Diferansiye tümörler, daha normal hücrelere benzer şekiller ve özellikler gösterirken, düşük derecede diferansiye tümörler daha anormal ve hızlı büyüme eğilimindedir.

Tümör Boyutu ve Yaygınlığı: Patologlar ayrıca metastazların boyutunu ve karaciğerde ne kadar yayıldığını belirlerler. Bu, tedavi seçeneklerini ve prognozu etkileyebilir.

İmmünohistokimya: Bazı durumlarda, immunohistokimya adı verilen özel bir teknik kullanılarak, kanser hücrelerinin belirli proteinler veya antijenler açısından ifade ettiği özellikler incelenebilir. Bu, kanserin kökenini ve potansiyel tedavi hedeflerini daha iyi anlamaya yardımcı olabilir.

Patolojik inceleme sonuçları, hastanın tedavi planının belirlenmesine ve prognoz tahmin edilmesine yardımcı olur. Bu nedenle, karaciğer metastazlarının patolojisi, hastaların kanserleriyle ilgili önemli bilgiler sağlar (65).

Karaciğer metastazlarının tedavisi, metastazların köken aldığı primer kanser türüne, metastazların sayısına, boyutuna, yaygınlığına ve hastanın genel sağlık durumuna bağlı olarak değişebilir. Karaciğer metastazlarının tedavi seçenekleri şunlar olabilir:

Cerrahi: Eğer metastazlar sınırlı sayıda ve lokalize ise, cerrahi müdahale bir seçenek olabilir. Cerrahi olarak metastazları çıkarmak (reseksiyon), bazı hastalarda kanserin kontrol altına alınmasına yardımcı olabilir. Ancak cerrahi, hastanın genel sağlık durumu, karaciğer fonksiyonları ve metastazların konumu gibi faktörlere bağlı olarak uygun olmayabilir (65).

Radyoembolizasyon: Radyoembolizasyon, radyasyonun doğrudan metastazların içine yerleştirildiği bir tedavi yöntemidir. Bu, metastazların büyümesini kontrol etmek ve semptomları azaltmak için kullanılabilir.

Radyoterapi: Radyoterapi, yüksek enerjili ışınların kullanıldığı bir tedavi yöntemidir. Karaciğer metastazlarının tedavisinde, radyoterapi, kanser hücrelerini öldürmek veya büyümelerini kontrol altına almak için kullanılabilir. Yine, metastazların konumu ve yaygınlığı bu tedavinin uygunluğunu etkiler.

Kemoterapi: Kemoterapi, kanser hücrelerini öldürmek veya büyümelerini yavaşlatmak amacıyla kullanılan ilaç tedavisini ifade eder. Karaciğer metastazlarının tedavisinde kemoterapi, bazı kanser türlerinde etkili olabilir.

Hedefe Yönelik Tedaviler: Bazı kanserler için özel olarak geliştirilen hedefe yönelik ilaçlar, metastazları hedef alabilir. Bu ilaçlar, kanser hücrelerinin belirli proteinlerine veya moleküllere karşı etkili olabilir.

İmmünoterapi: İmmünoterapi, bağışıklık sisteminin kanserle savaşmasına yardımcı olan bir tedavi türüdür. Bazı kanser türlerinde karaciğer metastazlarının tedavisinde immünoterapi kullanılabilir.

Ablasyon Teknikleri: Radyofrekans ablasyon (RFA) veya mikrodalga ablasyon gibi teknikler, metastazların tahrip edilmesi için kullanılabilir. Bu teknikler, yüksek ısı veya mikrodalga enerjisi kullanarak tümörleri yok etmeye odaklanır.

Karaciğer metastazlarının tedavi planı, bir onkolog ve cerrah tarafından hasta özelinde değerlendirilir. Genellikle bir veya daha fazla tedavi yöntemi bir arada kullanılır. Tedavi planı, hastanın yaşam kalitesini artırmayı, semptomları azaltmayı ve kanserin kontrol altına alınmasını hedefler. Tedavi seçenekleri ve yaklaşımı, hastanın sağlık durumuna ve kanserin özelliklerine göre kişiselleştirilir (66).

KAYNAKLAR

1. Tremblay KD, Zaret KS. Distinct populations of endoderm cells converge to generate the embryonic liver bud and ventral foregut tissues. *Developmental Biology*. 2005;280(1):87-99.
2. Shin D, Shin CH, Tucker J, et al. Bmp and Fgf signaling are essential for liver specification in zebrafish. *Development*. 2007;134(11):2041-2050.
3. Lemaigre FP. Mechanisms of liver development: concepts for understanding liver disorders and design of novel therapies. *Gastroenterology*. 2009;137(1):62-79.
4. Matsumoto K, Miki R, Nakayama M, et al. Wnt9a secreted from the walls of hepatic sinusoids is essential for morphogenesis, proliferation, and glycogen accumulation of chick hepatic epithelium. *Developmental Biology*. 2008;319(2):234-247.
5. Jochheim A, Cieslak A, Hillemann T, et al. Multi-stage analysis of differential gene expression in BALB/C mouse liver development by high-density microarrays. *Differentiation*. 2003;71(1):62-72.

6. Kung JW, Currie IS, Forbes SJ, Ross JA. Liver development, regeneration, and carcinogenesis. J Biomed Biotechnol. 2010;2010:984248.
7. Schmelzer E, Zhang L, Bruce A, et al. Human hepatic stem cells from fetal and postnatal donors. Journal of Experimental Medicine. 2007;204(8):1973-1987.
8. Moore KL, Dalley AF. Kliniğe Yönelik Anatomi, 4. baskı, Nobel tıp kitapevi, 2007; 861.
9. Sancak B, Cumhuri M, Vakfı OG. Fonksiyonel anatomi: baş-boyun ve iç organlar. ODTÜ Geliştirme Vakfı, 2002.
10. Acar E, Bilgiç T. Karaciğerin Fonksiyonel Anatomisi. Gastrointestinal Sistem Kanserlerinin Cerrahisi, 2019.
11. Scheuerlein H, Köckerling F. Anatomie der Leber [Anatomy of the liver]. Zentralblatt für Chirurgie. 2000;125(7):578-586.
12. Gelfand DW. Anatomy of the liver. Radiologic clinics of North America. 1980;18(2):187-194.
13. Frank H. Netter. İnsan Anatomisi Atlası 5. Baskı, 2020.
14. <http://anatomieweb.blogspot.com/2016/06/karaciger-anatomisi-hepar.html/> Erişim tarihi :11.09.2023
15. Erben T. Histoloji. 2. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 1990: 98-110.

16. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Temel Histoloji. In: AYTEKİN Y, SOLAKOĞLU S, AHİŞHALI B, e d. 8. Baskı, İstanbul, Barış Kitabevi, 1998: 307-20.
17. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. A Text and Atlas with Cell and Molecular Biology. Fourth Edition, Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins, 2003: 532-48.
18. Kalaycı G. Histoloji. 1.Baskı, Bursa, Uludağ Üniversitesi Basımevi. 1986: 361-72.
19. Paldır E. APAP ile oluşturulan karaciğer hasarında ozon ile L-karnitin tedavisinin kan ve doku antioksidan parametreleri ile biyokimyasal değerlere etkileri. Yüksek Lisans Tezi. Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2017;112.
20. Ross M H, Pawlina W (Çeviri Editörü: Baykal B). Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas. Palme Yayıncılık, Ankara, 2017;972.
21. Junqueira LCU, Carneiro J, AYTEKİN Y, SOLAKOĞLU S. Temel Histoloji: Text & Atlas. Nobel Tıp Kitabevleri. 2009.
22. Karaliotas CC, Broelsch CE, Habib NA. Liver and biliary tract surgery:embryological anatomy to 3D-imaging and transplant innovations: Springer Science & Business Media; 2008.

23. Histoloji TMÖ. İnce yapı ve gelişme. Antıp AŞ Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınları Ankara. 2002:263-76.
24. Young B, Lowe J, Stevens A, Heath J. Wheater's Functional Histology: A Text and Colour Atlas Churchill Livingstone ELSEVIER. 2006.
25. Fontana, Josef, et al. "Functions of Cells and Human Body: Multimedia Textbook." Liver and Biotransformation of Xenobiotics, <http://fbllt.cz/en/skripta/ix-travici-soustava/5-jatra-a-biotransformace-xenobiotik/> Tarih: 12.09.2023 26. <https://www.pharmacy180.com/article/liver-3699/>, Erişim tarihi: 12.09.2023
26. <https://www.drahmetdobrucali.com/wp-content/uploads/PBS52/> Tarih: 12.09.2023
27. Yaşar K. Sistemik Anatomi Ders Notları, Atatürk Üniversitesi Tıp Fak., 1978.
28. Zeki Z. İnsan Anatomisi, Ekim Yayınları, İstanbul, 1971.
29. Anderson N, Borlak J. Molecular mechanisms and therapeutic targets in steatosis and steatohepatitis, *Pharmacol Rev* 2008;60:31.
30. Ankoma-Sey V. Hepatic regeneration-revisiting the myth of Prometheus, *News Physiol Sci*. 1999;14:149.
31. Bhutani VK, Maisels MJ, Stark AR, Buonocore G. Expert Committee for Severe Neonatal Hyperbilirubinemia;

- European Society for Pediatric Research; American Academy of Pediatrics. Management of jaundice and prevention of severe neonatal hyperbilirubinemia in infants ≥ 35 weeks gestation, *Neonatology*. 2008;94:63.
32. Lefebvre P, Cariou B, Lien F, et al: Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation, *Physiol Rev* 89:147, 2009.
33. İrkin LC, Öztürk Ş. Experimental 70% Hepatectomy Model: Apoptotic Index, Proliferative Index and Mitotic Index. *SAUJS*. 2021;25(3):788-799.
34. Çakına S, Öztürk Ş. Oxidative stress markers in liver in streptozocin-induced diabetic rats: Effects of metformin and sitagliptin. *Cukurova Medical Journal*, 2021; 45(4): 1733-1741.
35. Tonguc Yayintas O, Ozturk S, Ceyda L, Demir N. Protective Effects of Quercetin/Mosses Extract (*Homalothecium sericeum* Hedw.) Combination on STZ-Induced Diabetic Rats, 2022, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1744661/v1>].
36. Öztürk Ş, İrkin LC, Özdemir İ. Investigation of Regeneration Capacity in Rat Liver After Hepatic Resection. *Etoxec*. 2021;1(1):27-32.

37. Öztürk Ş, İrkin LC. Evaluation of Regeneration and Apoptosis in Experimental Hepatic Resection of Rats. CBU-SBED: Celal Bayar University-Health Sciences Institute Journal. 2021;8(4):621-626.
38. Preiss D, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. Clin Sci (Lond). 2008 Sep;115(5):141-50.
39. Reichen J. The role of the sinusoidal endothelium in liver function, News Physiol Sci. 1999;14:117, 1999.
40. Roma MG, Crocenzi FA, Sánchez Pozzi EA. Hepatocellular transport in acquired cholestasis: new insights into functional, regulatory and therapeutic aspects. Clin Sci (Lond). 2008 May;114(9):567-88.
41. Ryter SW, Alam J, Choi AM: Heme oxygenase-1/carbon monoxide: from basic Science to therapeutic applications, Physiol Rev 86(2):583-650, 2006.
42. Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V: Portal hypertension and its complications, Gastroenterology 134:1715, 2008.
43. Sozio M, Crabb DW: Alcohol and lipid metabolism, Am J Physiol Endocrinol Metab 295:E10, 2008.

44. Macchiarelli G, Motta PM. The three-dimensional microstructure of the liver. A review by scanning electron microscopy. *Scan Electron Microsc.* 1986(Pt 3):1019-38.
45. Okanoue T, Ohta M, Kachi K, Ohta Y, Kanaoka H, Sawa Y, Kagawa K, Takino T, French SW. Scanning electron microscopy of the hepatocyte cytoskeleton in human liver tissue. *J Hepatol.* 1988 Jun;6(3):291-8.
46. Itoshima T, Kiyotoshi S, Kawaguchi K, Ogawa H, Ohta W, Ito T, Hirakawa H, Shimada Y, Nagashima H. Kupffer cell hyperplasia in liver diseases. Demonstration by scanning electron microscopy of biopsy samples. *Gastroenterol Jpn.* 1981;16(3):223-31.
47. Melling M, Karimian-Teherani D, Mostler S, Behnam M, Hochmeister S. 3-D morphological characterization of the liver parenchyma by atomic force microscopy and by scanning electron microscopy. *Microsc Res Tech.* 2004 May 1;64(1):1-9.
48. Cogger VC, O'Reilly JN, Warren A, Le Couteur DG. A standardized method for the analysis of liver sinusoidal endothelial cells and their fenestrations by scanning electron microscopy. *J Vis Exp.* 2015 Apr 30;(98):e52698.
49. Mitsunaga-Nakatsubo K, Kusunoki S, Kawakami H, Akasaka K, Akimoto Y. Cell-surface arylsulfatase A and B on

- sinusoidal endothelial cells, hepatocytes, and Kupffer cells in mammalian livers. *Med Mol Morphol.* 2009 Jun;42(2):63-9.
50. Ohtani O, Ohtani Y. Lymph circulation in the liver. *Anat Rec (Hoboken).* 2008;291(6):643-52.
51. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023 Apr 1;77(4):1335-1347.
52. Başaran S, Aktaş A. Effects Of Alcohol On The Heart And Liver. 2023:52-57.
53. Buchanan R, Sinclair J. Alcohol use disorder and the liver. *Addiction.* 2020:116.
54. Kula AC, Ceken N, Duran H. Retrospective Investigation of Viral Hepatitis Seroprevalence in Patients Admitted at the Outpatient Clinics of Internal Medicine. *Journal of Contemporary Medicine.* 2023;13(3): 1-4.
55. Martínez-Castillo M, Altamirano-Mendoza I, Sánchez-Valle S, García-Islas L, Sánchez-Barragán M, Hernández-Santillán M, Hernández-Barragán A, Pérez-Hernández JL, Higuera-de la Tijera F, Gutierrez-Reyes G. Immune dysregulation and pathophysiology of alcohol consumption

- and alcoholic liver disease. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2023 Apr-Jun;88(2):136-154.
56. Yang X, Li Q, Liu W, Zong C, Wei L, Shi Y, Han Z. Mesenchymal stromal cells in hepatic fibrosis/cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Cell Mol Immunol*. 2023 Jun;20(6):583-599.
57. Calori S, Comisi C, Mascio A, Fulchignoni C, Pataia E, Maccauro G, Greco T, Perisano C. Overview of Ankle Arthropathy in Hereditary Hemochromatosis. *Med Sci (Basel)*. 2023 Aug 15;11(3):51.
58. Kersik A, Galassi L, Colombo G et al., Laparoscopic deroofting of simple liver cysts: do ancillary techniques, surgical devices, and indocyanine green improve outcomes? *European Surgery*. 2023:1-7.
59. Duijzer R, Gevers GJT. Patient reported outcome measure thresholds: The next step in the management of polycystic liver disease. *United European Gastroenterol J*, 2023;11(5):403-404.
60. Retrospective Analysis of Serology and Radiology Results in Patients with Suspected Cystic Echinococcosis Through 3 Years Period. *Turkiye Parazitolo Derg*. 2023;47(2):83-7.

61. Damlapınar A, Yıldız K. Protozoonların Viral Endosimbiontları. Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni. 2023;14(1):25-35.
62. Ajoonabady A et al., Ferroptosis in hepatocellular carcinoma: mechanisms and targeted therapy. British journal of cancer. 2023;128(2):190-205.
63. Aydın O, Çolakoğlu MK, Özgün YM. Lymph node dissection results, surgical management modalities and oncologic results of intrahepatic cholangiocarcinomas, single center experience. Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 2023;22(2): 85-89.
64. Stergioula A, Kokkali S, Pantelis E. Multimodality treatment of primary cardiac angiosarcoma: A systematic literature review. Cancer Treat Rev. 2023;120:102617.
65. Kitsel Y, Cooke T, Sotirchos V, Sofocleous CT. Colorectal Cancer Liver Metastases: Genomics and Biomarkers with Focus on Local Therapies. Cancers (Basel). 2023;15(6):1679.
66. Kim D, Gupta B, Wong GYM. Prognostic circulating proteomic biomarkers in colorectal liver metastases. Comput Struct Biotechnol J. 2023;21:2129-2136.



IKSAD
Publishing House



ISBN: 978-625-367-464-9